

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# 1

январь -

февраль

# 2010



# Иркутск



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

(ТУ 9437-007-22926347-2009)

### Межфрагментарная компрессия:

- самофиксация в кости конструкций с эффектом памяти формы;
- компрессия между отломками сохраняется на весь период лечения.



### Пластика костных дефектов:

- биосовместимость с костной тканью;
- открытая пористость оптимальна для врастания тканевых элементов.



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

- 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 - ФСР № 2009/04558 от 23.03.2009 г.;
- 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 № 2009/270 от 13.08.2009):  
«Остеосинтез с применением конструкций с эффектом памяти формы и пористых имплантатов у пациентов с переломами, ложными суставами, костными дефектами».

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

---

**№ 1**

**январь -**

**февраль**

**2010**

**ТОМ 92**

**Редакционная коллегия:**

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

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

**Члены редколлегии:** А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.  
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.  
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.  
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.  
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.  
И.В. Малов, проф., д.м.н.  
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.  
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.  
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.  
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

**Отв. секретарь:** С.И. Горшунова

---

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

**Иркутск**

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

В 2010 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 900 руб., при превышении этого объема взимается плата 110 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2010 г. составляет 2400 руб. (с учетом НДС), одного номера — 300 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Росздрава л/сч 06055871430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: 055 3 02 01010 01 0000 130 доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции) оплата за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

### Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».  
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу:  
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 ВИНИТИ РАН» (серия «Медицина»).  
Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки» [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета [www.ismu.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 73686 в каталоге «Почта России»  
Со второго полугодия 2010 года новый индекс - 16489

## СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ

Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Основные итоги работы «Сибирского медицинского журнала» (к 15-летию со дня основания) .....	5
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Рачковский М.И., Конаплев Д.И. Различные варианты поражения легких при циррозе печени .....	9
Кукушкин В.Л., Кукушкина Е.А. Эндодонтические перфорации .....	12
Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Роль цитокинов в развитии поражения сердца у больных диффузным токсическим зобом .....	16
Морилов Д.Д., Горбачев В.И., Дворниченко В.В. Современные методы лечения миелодепрессии при полихимиотерапии .....	19

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зубавичене Н.М., Шелемба-Чепурнова А.А., Чепурнов А.А. Гемолитическая активность комплемента при экспериментальной лихорадке Эбола .....	22
Сайфутдинов Р.Р., Богоявленский В.Ф., Арлеевский И.П., Сайфутдинов Р.Г. Антитела к фосфолипидам у больных ИБС .....	25
Кальк Е.А., Виноградова А.В., Васильева Л.С., Молоков В.Д. Лечение экспериментального пародонтита путем тоннельной реваскуляризации .....	28
Кулюшина Е.А. Синдром изменения состояния органов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных циррозом печени .....	30
Хасанова Г.М., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом .....	32
Нуржанова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Гринберг Н.Б. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой .....	35
Сусликова М.И., Мирошниченко И.А., Корытов Л.И., Губина М.И. Закономерности изменения скорости всасывания глюкозы в тонком кишечнике при иммобилизационном стрессе (экспериментальное исследование) ..	36
Бараховская Т.В., Колесниченко Л.С., Верлан Н.В. Свободнорадикальное повреждение при хронической церебральной ишемии и гипотиреозе .....	39
Священко И.А., Белобородова Э.И. Особенности клинико-эндоскопической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хроническом описторхозе .....	41
Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н., Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Оберт А.С. Совершенствование методов серологической диагностики в системе эпидемиологического надзора за риккетсиозами группы клещевой пятнистой лихорадки .....	44
Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксюзян А.В. Влияние аллоксанового диабета на обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка у крыс с различной устойчивостью к стрессу .....	48
Меньков А.В. Хирургическое лечение узлового зоба с тиреотоксикозом (функциональной автономией узлов) ..	50
Данилова О.В., Бутолин Е.Г. Изменение обмена коллагена в губчатой костной ткани и плазме крови крыс при сочетании аллоксанового диабета с введением высоких доз преднизолона .....	52
Ахмедов В.А., Наумов Д.В., Долгих В.Т. Влияние комбинированной терапии на функциональное состояние миокарда при метаболическом синдроме в сочетании с фибрилляцией предсердий .....	54
Абрамович С.Г., Машанская А.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией .....	57
Ратовская О.Ю., Никулина С.Ю., Кускаев А.П. Применение пробы с физической нагрузкой и суточного мониторирования артериального давления в дифференциальной диагностике гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии .....	59
Достовалова О.В., Алайцева С.В., Абдулкина Н.Г., Сухорукова О.В. Оценка функционального состояния периферического нейромоторного аппарата и микроциркуляции у пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза .....	62
Шашкова О.Н., Изатулин В.Г., Колесников С.И., Зобнин Ю.В. Коррекция поражения легких при остром отравлении уксусной кислотой комплексом препаратов (ГОМК, мексидол, красное пальмовое масло) .....	63
Русских А.Н., Самотесов П.А., Горбунов Н.С., Андрейчиков А.В. Конституциональные особенности строения уретры и шейки мочевого пузыря у женщин .....	68
Лалетин В.С., Колесниченко Л.С. Липоевая кислота как потенциальный прооксидант .....	72
Цалихин А.Д., Бувич Е.И. К проблеме анемии беременных .....	74
Голуб И.Е., Новиков А.Ю., Ковыришин А.В., Нетёсин Е.С., Сорокина Л.В. Влияние различных методов продлённой эпидуральной анальгезии в предоперационном периоде на эндокринно-метаболический стресс-ответ у больных с критической ишемией нижних конечностей .....	76
Бородулина И.И., Ланцова Е.С. Состояние гемомикроциркуляции десны при развитии альвеолита после операции удаления зуба .....	80
Земляной В.П., Старосельцев К.Л., Непомнящая С.Л., Летина Ю.В., Намазов Б.Б. Острая кишечная непроходимость в клинике инфекционных заболеваний .....	83
Мыльников Ю.В., Протопопова Н.В. Современные аспекты макросомии .....	86
Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Зудаев В.П., Храмова С.Г., Андреева Л.С., Шагун О.В. Влияние дозированной физической нагрузки на состояние углеводного обмена и показатели сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в условиях стационарного лечения .....	89

Дамбаев Г.Ц., Абилов Ч.К., Соловьев М.М., Попов А.М. Свисающий арефлюксный гастродуоденоанастомоз в хирургии язвенной болезни .....	92
Беленькая Л.В., Колесникова Л.И., Шолохов Л.Ф., Сутурина Л.В., Долгих М.И., Власов Б.Я. Особенности состояния системы перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты у больных с патоспермией в сочетании с сахарным диабетом I типа .....	95

### **ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Алексеева Н.Ю., Гайдаров Г.М., Латышева Е.А. К вопросу об эффективности деятельности многопрофильного лечебно-профилактического учреждения в условиях новой формы оплаты стационарной помощи .....	99
Нелюбова А.Б., Гурьева В.А. Пути оптимизации практики грудного вскармливания .....	102
Дамбаева С.Д. Медико-социальные аспекты реабилитации инвалидов с туберкулезом легких .....	105
Белогоров С.Б., Долгих В.В., Смирнов Е.Л., Козлов О.А., Чичкалюк В.А., Тунгусов Е.И., Атаманюк А.Б., Тарасов А.Ю. Анализ состояния здоровья юношей Иркутской области допризывного возраста .....	108

### **ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ**

Погорелова И.Г., Булнаева Г.И. К вопросу о региональных закономерностях формирования адаптационного состояния студентов I курса .....	110
Стом Д.И., Боярова Н.А., Балаян А.Э., Дагуров А.В., Саксонов М.Н. Некоторые пути влияния гуматов на организм .....	112

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ**

Разуваева Я.Г., Николаев С.М., Кабачук Н.В., Нагаслаева О.В. Влияние соплодий хмеля обыкновенного ( <i>Humulus lupulus</i> L.) на функциональное состояние нервной системы у белых крыс .....	115
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ**

Пьянников В.В., Ахмедов В.А., Березников А.В., Васькина Т.В. Влияние адеметионина на результаты антифиброзной терапии при хронических вирусных гепатитах .....	117
Кубачев К.Г., Кукушкин А.В. Диагностика и хирургическая тактика при изолированной и сочетанной травме печени .....	119
Машанская А.В., Прохорова Ж.В., Киргизова О.Ю., Абрамович С.Г. Опыт применения КВЧ-пунктуры и психофизиологического метода биологической обратной связи в лечении подростков с эссенциальной артериальной гипертензией .....	122
Харланцева А.В., Чернов А.И., Куйдин И.Ю., Стукалина Л.В., Мартынов С.А., Хирнеткина А.Ф. Редкий случай ринолита у взрослого пациента .....	124
Ефремова О.А., Фаязов Р.Р., Мехдиев Д.И., Чистоступов К.С., Ахмеров Р.Р. Хирургическое и местное лечение при осложнённых формах рожи .....	126
Николаева С.С., Енисеева Е.С., Тигунцева О.Д., Растомпахова Т.А. Синдром Чарга-Стросса в терапевтической практике .....	128

### **СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Изучение влияния аэроионов на организм человека в первой половине XX столетия: краткий исторический обзор .....	131
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **ЛЕКЦИИ**

Аснер Т.В., Калягин А.Н. Современные аспекты урогенных реактивных артритов (эпидемиология, патогенез и клиника) .....	133
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **ПЕДАГОГИКА**

Жукова Е.В., Погорелова И.Г., Калягин А.Н. Вербальные коммуникации в деятельности преподавателя высшей школы .....	136
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ**

Воропаев А.В., Новоселов В.П. Оптимизация правового обеспечения оказания платных медицинских услуг в лечебно-профилактических учреждениях. Сообщение 2 .....	139
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ**

Седов С.К., Зобнин Ю.В., Калинина О.Л. Обсуждены актуальные вопросы профессиональной патологии ....	141
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **РЕЦЕНЗИИ**

Казанцева И.А. Рецензия на монографию Шапиро Н.А., Батороева Ю.К., Кислицыной Л.Ю. Цитологическая диагностика опухолей мягких тканей: Цветной атлас. – Т. 5. – М.: Репроцентр, 2009. – 210 с. ....	142
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **ЮБИЛЕИ**

Малов Игорь Владимирович (к 50-летию со дня рождения) .....	143
-------------------------------------------------------------	-----

# ПЕРЕДОВАЯ

© МАЙБОРОДА А.А., КАЛЯГИН А.Н., ЗОБНИН Ю.В., ЩЕРБАТЫХ А.В. – 2010

## ОСНОВНЫЕ ИТОГИ РАБОТЫ «СИБИРСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА» (К 15-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ)

А.А. Майборода, А.Н. Калягин, Ю.В. Зобнин, А.В. Щербатых  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Представлен очерк истории и деятельности «Сибирского медицинского журнала» за 15 лет его существования. Приведены ключевые факты и статистика жизни и деятельности издания.

**Ключевые слова:** Иркутский государственный медицинский университет, Сибирский медицинский журнал, история.

## BASIC RESULTS OF ACTIVITY OF «SIBERIAN MEDICAL JOURNAL» (TO THE 15 YEAR ANNIVERSARY FROM THE DATE OF FOUNDATION)

A.A. Majboroda, A.N. Kalyagin, Y.V. Zobnin, A.V. Scherbatykh  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The history and activity of «Siberian Medical Journal» for the 15 years from its foundation have been described. The key facts and statistics of activity of the edition are shown.

**Keywords:** Irkutsk State Medical University, Siberian Medical Journal, history.

Врачебное сообщество г. Иркутска довольно рано начало задумываться над вопросами объединения в общественную организацию и выпуска научно-практического издания, полезного для обмена опытом и профессионального развития. В 1858 году по инициативе врачей Г.И. Вейриха, К.В. Кинаста, Н.А. Белоголового был организован Кружок врачей, из которого официально 26 июня 1863 года было создано «Общество врачей Восточной Сибири» (в этот день министром внутренних дел Российской Империи был утвержден Устав Общества). Данная организация имела в своем уставе пункт об издании «Протоколов Общества врачей Восточной Сибири» в г. Иркутске, которые и стали издаваться с 1863 года. Издание пользовалось большой популярностью, публиковалось тиражом в 50-100 экземпляров и распространялось среди членов общества, а также рассылалось в аналогичные организации России и даже за рубеж. Издание выходило ежегодно, иногда имелись приложения к нему. Всего за годы существования «Общества» было издано более 50 выпусков. В частности, в летописи города Иркутска за 1881-1981 гг. Н.С. Романова есть запись: 30 сентября 1885 года вышла книжка протоколов и приложений к ним здешнего общества врачей за четыре последних года. Не лишены интереса помещенные в них статьи А.А. Шамарины, Л.С. Зисмана и А.П. Солопова.

Иркутский государственный медицинский университет является первенцем высшего медицинского образования на Востоке России и одним из старейших высших учебных заведений Сибири. Он родился 26 августа 1919 года в виде медицинского отделения при физико-математическом факультете Иркутского (Восточно-Сибирского) университета. 20 января 1920 года медицинское отделение выделилось в самостоятельную учебно-административную единицу – медицинский факультет Иркутского университета. В 1930 году медицинский факультет был преобразован в Иркутский государственный медицинский институт, который в 1995 году получил статус Иркутского государственного медицинского университета, в коем он существует и до настоящего времени.

По свидетельству профессора А.А. Мелких, в первые два года существования медицинского факультета, когда шла только организационная работа, не было никакой возможности производить научные исследования и думать о печатании научных трудов, о докладах и пр. Почти полная оторванность от центра сказалась в от-

сутствии какой-либо периодической литературы, что являлось еще большим тормозом к научным изысканиям. Ощущаемая все более и более нужда в общении на научной почве привела к тому, что небольшая группа членов Медфака подала в факультет заявление о необходимости открыть Научно-Медицинское Общество. Представленный затем его устав был утвержден Правлением Университета 15 ноября 1921 года.

Развернувшаяся в течение первых лет возникновение Общества работа поставила на очередь новую задачу – организацию своего печатного органа. В связи с этим инициативная группа профессоров подготовила базу для создания нового периодического издания, призванного восполнить дефицит профессиональной медицинской литературы. Без всяких средств и субсидий Общество решилось на издание «Иркутского медицинского журнала», который издавался с 1923 по 1929 годы.

Первыми ответственными редакторами этого издания были профессора А.А. Мелких, Н.Н. Топорков, а первый номер был посвящён памяти Луи Пастера. Позднее было предусмотрено, что в журнале будут работать ответственные редакторы отделов. В разные годы ими были профессор А.А. Мелких (патология), Н.Н. Топорков (неврология и психология), В.С. Левит (хирургия), Н.Д. Бушмакин (морфология); Н.С. Спасский (физиология), Н.П. Шавров (фармакология), М.П. Михайлов (внутренние болезни и курортология), Я.В. Плавинский (внутренние болезни), А.М. Попов (педиатрия), Ф.Л. Юдалевич (сифилидология), П.В. Занченко (гинекология), В.П. Иванов (офтальмология), П.А. Ломовицкий (рентгенология), В.А. Донсков (патологическая анатомия), Н.И. Агапов (стоматология), В.С. Дерябин (психиатрия), А.Т. Бондаренко (оториноларингология), А.А. Корчагин (гигиена и общественная медицина), Н.Н. Клодницкий (микробиология и инфекционные болезни), Н.А. Синакевич (хирургия), докторов А.Н. Бек (педагогика), В.Н. Моросанов, секретарями – О.И. Бронштейн, А.М. Скородумов, З.Г. Франк-Каменецкий.

Журнал был предоставлен для публикаций студентов и специалистов самого разного уровня – клинических ординаторов, практических врачей, аспирантов, ассистентов, доцентов и профессоров. Публиковались клинические наблюдения, данные о внедрении новых методов исследования (например, окраски туберкулезных бактерий, измерении артериального давления и т.д.),

о новых методах лечения. Большое количество работ содержало сведения об исследовании природных свойств вод озера Байкал и реки Ангары, лечебных свойств рясолов минеральной воды местных источников и т.д.

Журнал содержался на счет взносов членов Общества и на суммы, получаемые с авторов за печатание их статей. Тяжелое финансовое положение и большая задолженность типографии не остановили Общества на полпути: решено было продолжать издание, каких бы жертв это не потребовало.

В 1928 году профессор А.А. Мелких писал, что к концу шестого года существования, благодаря поддержке Правления Университета и продолжающейся оплате авторами за помещаемые ими статьи, журнал выходит регулярно через два месяца книжками в 6-7 печатных листов. Всего с основания журнала выпущено 25 книжек при общем объеме около 200 печатных листов. В этих книжках напечатано свыше 260 оригинальных работ по различным отделам теоретической и практической медицины. Будущее журнала всецело в руках врачей – питомцев Иркутского Университета, т.к. при дороговизне печати (около 100 руб. за лист) – материальной базой может быть только подписная плата за журнал. Только при достаточном количестве подписчиков, обеспечивающем стоимость журнала, возможно его дальнейшее расширение, совершенствование и приближение к широкому врачебным массам.

К изданиям Общества можно отнести еще и Труды 1-го Съезда Врачей Восточной Сибири, созванного Обществом и Медфаком в г. Иркутске в 1924 году. В этих трудах нашло себе место так же весьма большое количество работ членов Общества.

В 1930 году «Иркутский медицинский журнал» (Иркутск), «Омский медицинский журнал» (Омск) и «Сибирский архив теоретической и клинической медицины» (Томск), как было официально сообщено: «с целью сокращения расходов на подписку у медицинских работников» было решено объединить в «Сибирский клинико-профилактический журнал». Журнал стал издаваться в Томске, а его редакционные коллегии, кроме Томска, находились в Иркутске и Омске. На протяжении нескольких лет контакты с иркутской редакционной коллегией поддерживались, а позднее – прекратились.

Долгие годы медицинского журнала в Иркутске не было. Выходили сборники работ по разным направлениям клинической и экспериментальной медицины, которые издавались ограниченными тиражами и не имели широкого научного и общественного признания. Это существенно снижало авторитет иркутской медицинской школы в сравнении с другими городами страны.

В 1994 году по инициативе недавно избранного ректора Иркутского государственного медицинского института, профессора А.А. Майборода было решено издавать «Сибирский медицинский журнал». Эту инициативу поддержали и стали соучредителями научно-практического журнала при его создании Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. Стоит отметить, что в 1996 году в Томске, по инициативе Межрегионального сибирского медицинского Фонда им. Д.Д. Яблокова был зарегистрирован одноименный «Сибирский медицинский журнал», который также издаётся по настоящее время. Объяснить факт существования двух одноименных журналов сложно. В связи с этим при аннотировании журналов рекомендуется указывать выпускающий город – Иркутск или Томск.

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 А.Н. Калягина и Ю.В. Зобнин. В состав редакционной коллегии журнала в настоящее время входят профессора – А.Д. Ботвинкин, Ю.Н. Быков, Г.М. Гайдаров, Л.П. Игнатъева, В.Г. Лалетин, И.В. Малов, С.Б. Пинский, Л.А. Решетник, М.Ф. Савченков, Л.А. Усов; в состав редакционного совета – И.П. Артюхов, А.В. Говорин, Е.Г. Григорьев, С.М. Николаев, С.В. Шойко, В.В. Шпрах. В прежние годы в состав редакционной коллегии журнала входили известные профессора – М.Д. Благодатский, Ю.А. Горяев, Е.Г. Кирдей, В.И. Кулинский, Е.П. Лемешевская, В.С. Мериакри, Р.В. Ушаков, Б.Н. Цыбель, Е.В. Шевченко, в состав редакционного совета – профессора В.М. Брюханов, М.Г. Луценко, Л.Г. Миллер, Л.Г. Петрова, В.И. Прохоренков, а также В.И. Промтов, Л.Я. Титова. Ответственными секретарями журнала в разные годы были Т.В. Аснер, А.В. Давыдова, Л.П. Ковалева, С.И. Горшунова. Вёрстку и подготовку электронных резюме осуществляют Н.И. Долгих, В.В. Никифорова, М.Ю. Брянский.

Первый номер журнала, вышедший в 1994 году, открывала обобщающая статья А.А. Майборода и соавт. «Механизмы индукции воспаления». В номере были представлены работы известных профессоров Иркутского государственного медицинского университета М.Д. Благодатского, А.Ф. Куперта, Н.П. Кузнецовой, В.И. Окладникова, В.И. Кулинского, Т.П. Сизых, Б.Г. Осипенко и др. Особый материал, подготовленный профессором Ф.Ф. Тетеныным, был посвящён основоположнику сибирской терапевтической школы, профессору М.Г. Курлову, замечательная плеяда учеников которого стояла у истоков организации многих терапевтических кафедр сибирских медицинских вузов, в частности – Иркутского.

В 1994 году вышел один сдвоенный номер журнала, в 1995-2000 годах – по 4 номера в год, в 2001-2003 годах – по 6 номеров в год, с 2004 года – 8 номеров в год (иногда дополнительно издаются спецвыпуски). Журнал посвящён широкому спектру проблем современной клинической и экспериментальной медицины, которые распределяются по условным рубрикам: «научные обзоры», «оригинальные исследования», «здоровье, вопросы организации здравоохранения», «образ жизни, экология», «лекарственные растения», «случаи из практики», «страницы истории науки и здравоохранения», «основы духовной культуры», «лекции», «аспекты медицинского права и этики», «хроника, информация», «юбилейные даты». Кроме того, специальные выпуски журнала посвящаются отдельным проблемам современной медицины: инфекционным болезням, детским болезням, акушерству и гинекологии, ревматологии, хирургии и др. Специальные выпуски журнала обычно издаются в рамках международных конференций и содержат параллельные тексты статей на русском и иностранных языках (английском или французском). В журнале регулярно публикуются статьи иностранных авторов из США, Франции, Японии, Монголии, Киргизии, Украины, Узбекистана, Казахстана, Германии, Чехии и др.

Главная тематика журнала – это оригинальные исследования, представляющие собой результаты научных изысканий самой широкой медицинской и биологической тематики. Передовые материалы публикуются в рубрике «Научные обзоры». Очень часто они касаются недавних открытий и особенно животрепещущих проблем. В частности, это механизмы развития воспаления (А.А. Майборода и соавт.), прионные инфекции (И.Ж. Семинский), нейропатическая боль (Ю.Н. Быков), нобактерии (В.Т. Волков), способность к пролиферации нервных клеток (В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко) и многие др.

Для практических врачей, молодых учёных, студентов, аспирантов и соискателей интересна рубрика

«Лекции», в которой обсуждаются самые различные вопросы. От ключевых биологических закономерностей до частных проблем клинической медицины.

Совершенно особенной тематикой для журнала является историческая, посвящённая, прежде всего, истории развития и становления сибирской медицины. Регулярно публикуются серьёзные исторические изыскания, сведения о видных учёных и педагогах, оставивших существенный вклад в развитие здравоохранения. Среди этих работ особенно заметны публикации Т.П. Сизых, И.В. Малова, А.А. Майборода, Л.А. Усова, М.Б. Скворцова, Ю.В. Зобнина, А.В. Щербатых, А.Н. Калягина, А.И. Левенты, А.И. Якубовича, Н.П. Кузнецовой и многих других.

В первые годы издания «Сибирского медицинского журнала» в каждом номере публиковалось около 15 работ на 50 страницах, в настоящее время выходит в среднем 40-45 работ на 120-180 страницах. Ежегодно отмечается тенденция к росту количества работ в номере. Так, для сравнения: в 2005 году – в среднем 29,6 работ в номере, в 2006 году – 35,8, в 2007 году – 38,8, в 2008 году – 38,5, в 2009 году – 56,3 (рис. 1). Это происходит за счёт тщательного редактирования текста, а также экономной вёрстки. Редакционная коллегия внимательно следит за соответствием публикуемых работ современным требованиям, предъявляемым к научным медицинским статьям с позиций доказательной медицины. Особенно эта работа активизировалась с 2006 года, когда произошло изменение состава редакционной коллегии.



Рис. 1. Число статей в «Сибирском медицинском журнале» в 2005-2009 годах.

Высокий полиграфический уровень издания с 2006 года обеспечивает ООО Типография «Оттиск» (директор – доктор исторических наук, профессор А.А. Иванов).

На сегодняшний день материалы журнала издаются в «Реферативном журнале. Серия Медицина» (ВИНИТИ РАН), на сайтах «Медики России», «Научная электронная библиотека», помещаются на сайте Иркутского государственного медицинского университета: [www.ismu.baikal.ru](http://www.ismu.baikal.ru) (посещаемость этого ресурса по данным аналитических исследований составляет около 1100 обращений в месяц и постоянно растет). Информация о журнале размещена на сайте международной интернет-энциклопедии «Википедия». Журнал имеет международный номер периодического издания – ISSN 1815-7572 и подписной индекс в каталоге «Почта России» – 73686 (с 2010 года индекс изменён в соответствии с договором с Межрегиональным агентством подписки на новый – 16489), ведется работа с агентством «Книга-Сервис» по включению журнала в каталог «Роспечать». Уже на протяжении 5 лет журнал распространяет агентство «Урал-Пресс».

Важным достижением редакционной коллегии журнала является тот факт, что издание с 2001 года вошло

в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук (2001-2005)», который был опубликован в Бюллетене ВАК в 2002 году, журнал был указан в списке за №498. Этот перечень действовал до конца 2006 года и в настоящее время доступен на сайте Высшей аттестационной комиссии РФ по адресу: <http://vak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/enumeration/per-2001-2008.doc>

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 20.04.2006 года №227 в Положение о порядке присуждения учёных степеней внесены изменения, существенно повышающие уровень требований к материалам, выносимым на защиту докторской и кандидатской диссертации. Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации сформирован новый Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, который начал действовать с 01.01.2007 года, журнал был включён в качестве ведущего рецензируемого научного журнала, в котором должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (перечень от конца 2006 года). В указанном «Перечне...» с 01.01.2007 года был обозначен только один подписной индекс 73686 общероссийского подписного каталога, который относится к нашему изданию, одноимённый журнал из г. Томска имеет другой индекс и был включён в перечень только с 01.07.2007 года.

Согласно решению Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России от 10.10.2008 года №38/54 с 10.10.2008 года к изданиям, рекомендованным для публикаций основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций, относятся все издания, включенные в «Перечень...», т.е. статус журналов «докторских» и «кандидатских» был уравнен.

В соответствии с информационным сообщением от 14.10.2008 года №45.1-132, были сформированы критерии, в соответствии с которыми журнал может быть отнесён к изданиям перечня ВАК РФ:

*Достаточное условие.* Включение текущих номеров научного периодического издания или его переводной версии на иностранном языке в хотя бы одну из систем цитирования Web of Science, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris. Работа над выполнением этого условия нами только начата.

*Необходимое условие.* Выполнение научным периодическим изданием (как традиционным, так и существующим только в электронной форме) всех перечисленных ниже критериев:

1. Наличие института рецензирования (для экспертной оценки рукописей). Обязательное предоставление редакцией рецензий по запросам авторам рукописей и экспертным советам в ВАК. Это требование строго соблюдается редакционной коллегией «Сибирского медицинского журнала» во все время его существования.

2. Информационная открытость издания. Наличие сетевой версии в Интернете. Аннотации статей, ключевые слова, информация об авторах должны находиться в свободном доступе в Интернете на русском и английском языках, полнотекстовые версии статей в свободном доступе или доступными только для подписчиков не позднее чем через год после выхода журнала. Это требование соблюдается «Сибирским медицинским журналом» с 2005 года, на сайте Иркутского государ-

ственного медицинского университета имеется страница с полной электронной версией журнала по адресу: <http://www.ismu.baikal.ru>.

3. Регулярное предоставление информации об опубликованных статьях по установленной форме в систему Российского индекса научного цитирования. Все статьи, опубликованные в «Сибирском медицинском журнале», начиная с 2005 года, представлены на сайте «Научной электронной библиотеки», который представляет собой Российский индекс научного цитирования: <http://elibrary.ru>

4. Обязательное указание состава редакционной коллегии или совета с указанием учёной степени и учёного звания на сайте научного периодического издания. Данное требование строго выполняется редакционной коллегией.

5. Обязательное указание мест работы всех авторов и контактной информации для переписки. Эти данные указываются на протяжении всего периода существования издания.

6. Строгая периодичность. Журнал выпускается строго периодически (8 номеров в год). Всего с 1994 года до настоящего времени вышло 92 выпуска (тома) журнала.

7. Наличие пристатейных библиографических списков у всех статей в формате, установленном журналом из числа предусмотренным действующим ГОСТом. Во всех статьях, опубликованных в журнале, соблюдается единый библиографический ГОСТ.

8. Наличие ключевых слов для каждой публикации. Указываются в журнале на русском и английском языках.

9. Наличие и строгое соблюдение опубликованных правил представления рукописей авторами. Правила для авторов опубликованы на сайте журнала и пред-

ставляются в каждом печатном номере издания.

10. Отсутствие платы за опубликование рукописей аспирантов. Информация об этом содержится в печатной версии журнала, на сайте журнала и аспиранты действительно не оплачивают своих публикаций.

11. В случае отказа в публикации статьи редакция обязана направить автору мотивированный отказ. Во всех случаях отказов авторам по электронной или обычной почтой отправляется обоснование отказа в публикации.

12. Наличие ISSN. Индекс 1815-7572 был получен редакционной коллегией в 2004 году.

13. Наличие подписного индекса ОАО «Роспечать» и/или Объединенного каталога «Пресса России» и/или Каталога российской прессы «Почта России» (не применяется для электронных изданий). Для электронных изданий обязательным является регистрация издания в НТЦ «Информрегистр». Журнал включён в подписные каталоги «Почта России» и в настоящее время ведётся работа по включению его в каталог «Роспечать».

В соответствии с объявлением от 24.12.2009 года, размещённом на сайте ВАК РФ, редакция Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук апреля 2008 года сохраняет свое действие в 2010 году до принятия Президиумом ВАК решения об утверждении новой редакции Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий.

Таким образом, редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала» активно работает, продолжает традиции, заложенные предшественниками, развивает новые направления деятельности и с надеждой смотрит в будущее.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В. Редакционно-издательская деятельность // Иркутский государственный медицинский университет (1919-2009) / Состав. А.Г. Шантуров, Г.М. Гайдаров. Под ред. И.В. Малова. – Иркутск, 2009. – С.60-66.

2. 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.

3. Сизых Т.П. Издательская деятельность медицинских сообществ XIX и XX веков города Иркутска // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т.58. №8. – С.79-86.

---

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания,1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор; Калягин Алексей Николаевич – к.м.н., доцент; Зобнин Юрий Васильевич – к.м.н., доцент; Щербатых Андрей Викторович – д.м.н., профессор.

---

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© КАЛАЧЕВА Т.П., ЧЕРНЯВСКАЯ Г.М., БЕЛОБОРОДОВА Э.И., РАЧКОВСКИЙ М.И., КОНАПЛЕВ Д.И. – 2010

## РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Т.П. Калачева, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский, Д.И. Конаплев  
(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, ректор – д.м.н., акад. РАМН,  
проф. В.В. Новицкий, кафедра терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки  
специалистов, зав. – д.м.н., проф. Э.И. Белобородова)

**Резюме.** В статье изложены современные представления о патогенезе портопупмональной гипертензии и гепатопупмонального синдрома, их клиническом значении, классификации и диагностике. Рассмотрено значение эндогенных субстанций дисфункции печени в развитии нарушений кровотока в легких.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, гемодинамика, портопупмональная гипертензия, гепатопупмональный синдром, диагностика.

## VARIOUS TYPES OF PULMONARY LESIONS IN CIRRHOSIS OF LIVER

T.P. Kalacheova, G.M. Chernyavskaya, E.I. Beloborodova, M.I. Rachkovskij, D.I. Konapleov  
(Siberian State Medical University, Tomsk)

**Summary.** Article presents the modern data on pathogenesis of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, its clinical value, classification and diagnostics. Significance of endogenic substances of liver dysfunctions in development of pulmonary blood flow disorders has also been considered.

**Key words:** hepatic cirrhosis, portal hypertension, hemodynamics, portopulmonary hypertension, hepatopulmonary syndrome, diagnostics.

По мере расширения и углубления знаний о болезнях печени яснее становится суть нарушений ее функций, сопровождающихся многообразным и подчас тяжелым изменением течения биологических процессов в других органах и системах организма. Большой интерес в настоящее время представляют наблюдения за естественным течением цирроза печени (ЦП) и его различными системными проявлениями [7].

Портопупмональная гипертензия и гепатопупмональный синдром наиболее часто развиваются у больных ЦП в результате грубых изменений в сосудистом русле легких на фоне предсуществующей портальной гипертензии. Вместе с тем патофизиологические механизмы, лежащие в их основе, различны, что важно учитывать при определении лечебной тактики [4].

### Портопупмональная гипертензия

В результате многочисленных разносторонних исследований состояния сердечно-сосудистой системы было установлено, что степень выраженности гемодинамических изменений прямо зависит от активности патологического процесса при болезни печени. Комплексное изучение показателей центрального и печеночного кровообращения свидетельствует об отчетливой взаимосвязи между ними. Изменения гемодинамики происходят при всех формах печеночно-клеточной недостаточности, но больше всего выражены при декомпенсированном циррозе печени. Они проявляются наряду с увеличением кровотока по воротной вене, гиперемией конечностей, скачущим пульсом, капиллярной пульсацией и увеличением сердечного выброса. При этом уменьшается общее периферическое сосудистое сопротивление, артериовенозная разница по кислороду, оксигенация тканей в связи с развитием гипердинамического типа кровообращения и артериовенозного шунтирования [2,3].

При обследовании больных, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени на стадии цирроза, было установлено, что у 2-10% из них риск стойкого повышения давления в малом круге кровообращения очень высок [5,10]. В начале 50-х годов прошлого века D. Dresdale и соавт. изучали легочную гемодинамику при помощи катетеризации правых отделов сердца и сообщили о группе больных с легочной гипертензией неизвестной этиологии. Так в 1951 году был введен тер-

мин «первичная легочная гипертензия», который существовал до начала XXI века. Первичная (идиопатическая) легочная артериальная гипертензия является одним из наиболее редких заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. По данным аутопсий, ее распространенность составляет 1300 случаев на 1 миллион вскрытий. В США и странах Западной Европы частота новых случаев составляет 1-2 на 1 миллион взрослого населения в год. Учитывая столь низкую распространенность первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии, этот синдром можно рассматривать как «сиротскую болезнь» (an orphan disease), которая не заслуживает особого внимания [10,16].

Легочная артериальная гипертензия – это редкое, но признанное осложнение хронических заболеваний печени. В литературе сочетание легочной артериальной гипертензии и портальной гипертензии иногда описывается под названием «портопупмональной гипертензии». В соответствии с классификацией, принятой в 2003 году на III Всемирной конференции в Вене, посвященной проблемам первичной легочной гипертензии, портопупмональная гипертензия определена как легочная гипертензия, ассоциированная с заболеванием печени или портальной гипертензией. Для нее характерно повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт.ст. в покое и выше 30 мм рт.ст. – при физической нагрузке, а также увеличение легочного сосудистого сопротивления >120 дин/с/см<sup>5</sup> [4,8]. Портопупмональная гипертензия встречается у 16-20% больных циррозом печени. Их 5-летняя выживаемость при давлении в легочной артерии >59 мм рт.ст. и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10% [3,4,10].

Получены доказательства, что развитие легочной артериальной гипертензии у больных портальной гипертензией не является случайным. В самом деле, частота легочной артериальной гипертензии у больных портальной гипертензией была намного выше, чем установленная частота идиопатической легочной артериальной гипертензии в популяции в целом. Большое ретроспективное исследование аутопсий показало, что легочная артериальная гипертензия возникает в 0,13% общего числа представленных на аутопсию больных против 0,73% больных циррозом с синдромом портальной гипертензии. Два

проспективных исследования гемодинамики показали, что у 2% больных циррозом печени с портальной гипертензией имеется значительная легочная артериальная гипертензия. Недавно в двух проведенных исследованиях у больных, перенесших трансплантацию печени, выявили легочную гипертензию в 3,5-4% случаев соответственно. Наконец, исследование IPPHS подтвердило, что цирроз печени является фактором риска развития легочной артериальной гипертензии. В ретроспективном исследовании больные с портопьюльмональной гипертензией имели лучшую выживаемость, чем больные с легочной артериальной гипертензией, хотя этот вопрос остается спорным [2,3].

Причины, посредством которых гемодинамические нарушения, характерные для цирроза печени, приводят к возникновению портопьюльмональной гипертензии, до конца не выяснены. Начальные гемодинамические изменения в малом круге кровообращения возникают преимущественно в венозном отделе микроциркуляторного русла легких и во внутривенных венах, отражая тем самым венозно-артериальное направление шунтирование кровотока. Затем появляются изменения в артериальном отделе микроциркуляторного русла легких, к ним позже присоединяются и структурные изменения стенки сосудов. Легочная гипертензия возникает в результате «срыва» компенсаторного механизма, направленного на разгрузку портальной системы у больных с болезнями печени. При патолого-анатомическом исследовании больных с хронической печеночной патологией отмечаются значимые признаки такого срыва: резкое увеличение массы легких, их выраженное полнокровие, значительное расширение просвета легочной артерии, поражение сосудистых стенок атеросклеротическим процессом, тромбоз и склероз стенок легочных вен [15]. Высокий сердечный выброс, увеличивая нагрузку на легочную циркуляцию, запускает компенсаторный механизм, связанный с активацией эндотелиновых рецепторов типа А и В эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий и повышенной выработкой эндотелина-1, что поддерживает постоянство сосудистого сопротивления. По мере развития заболевания в результате пролиферации этих клеток происходит перестройка сосудистого русла по типу плекогенной, тромботической или фиброзной артериопатии. Кровь из правых отделов сердца вынуждена преодолевать всё уменьшающийся просвет легочных сосудов, давление в полости правого желудочка повышается, что неизменно ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности [2,3,4,5].

Жалобы больных с повышением давления в малом круге кровообращения, связанным с портальной гипертензией, сходны с теми, которые предъявляют больные с первичной легочной гипертензией. Основным симптомом является одышка. Как правило, она носит инспираторный характер различной степени выраженности (присутствует в покое, усиливается при незначительной физической нагрузке, сохраняется в положении сидя) [5,6,8]. Другие признаки, такие как утомляемость, кашель (чаще сухой), сердцебиение, загрудинные боли и обмороки менее выражены. Физикальные данные, отражающие легочную гипертензию, обычно неуловимы и в ряде случаев полностью отсутствуют. Наиболее частыми находками являются усиление 2-го тона на легочной артерии и систолический шум, говорящий о недостаточности трехстворчатого клапана [4].

Диагностику легочной гипертензии при хронических диффузных заболеваниях печени осуществляют с помощью эхокардиографии [5,9,11]. Допплероэхокардиография выявляет первые и наиболее точные признаки, позволяющие поставить правильный диагноз портопьюльмональной гипертензии. Одним из них является исчезновение пресистолического потока в легочной артерии. Кроме того, будут характерными форма и длительность легочной регургитации. Повышение давления в легочной артерии приводит к удлинению периода изоволюмического сокращения и расслабления

правого желудочка, укорочению времени ускорения и периода изгнания потока в выходящем тракте правого желудочка и легочной артерии [4].

Наличие легочной гипертензии значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода при ортотопической трансплантации печени, поэтому эта процедура показана лишь больным с портопьюльмональной гипертензией легкой и средней тяжести, когда она, по крайней мере, частично обратима [2,4].

#### **Гепатопьюльмональный синдром**

Как уже говорилось, хронические заболевания печени могут ассоциироваться с различными нарушениями функций легких. Эта связь уже известна более 100 лет [1]. Еще в конце XIX века у больных циррозом печени отмечались цианоз и типичные изменения пальцев в виде «барабанных палочек». Более детально взаимодействия легких и печени стали изучаться с 1984 года, когда М. Flückiger увидела женщину с циррозом печени и выраженным цианозом. Примером развития таких изменений явилась дыхательная недостаточность, развивающаяся на фоне (*insufficiencia hepatica*) печеночной недостаточности. В последующем, такое осложнение стало называться гепатопьюльмональным синдромом. Этот термин впервые был предложен в 1977 году Kennedy и Knudson [12,13].

Гепатопьюльмональный синдром – редкое осложнение цирроза печени с типичной триадой признаков, в которую входят:

- печеночная недостаточность и (или) портальная гипертензия;
- артериальная гипоксемия;
- дилатация легочных артериол.

Таким образом, специфическими признаками гепатопьюльмонального синдрома являются артериальная гипоксемия и внутривенная сосудистая дилатация. Гипоксия возникает в результате низкого вентилиционно-перфузионного отношения в случае расширения капилляров (вентиляция с чрезмерной перфузией) и анатомического шунтирования при наличии прямых артериовенозных анастомозов (перфузия без вентиляции). Фактически гепатопьюльмональный синдром представляет собой дыхательную недостаточность, при которой гипоксемия развивается вследствие нарушения оксигенации крови в легких, т.е. для него характерно снижение  $PO_2 < 70$  мм рт.ст. и повышение альвеолярно-артериального градиента по кислороду  $> 20$  мм рт.ст. [15].

Чаще гепатопьюльмональный синдром выявляется при циррозе печени класса С по Child-Pugh и у кандидатов на трансплантацию печени (более чем в 60% случаев). Прогноз при гепатопьюльмональном синдроме неблагоприятный. Риск гибели при его развитии в ближайший год достигает 41%. Данный синдром можно рассматривать как отдельное показание к трансплантации печени [1,7].

Экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что центральную роль в патогенезе гепатопьюльмонального синдрома играет легочная гиперпродукция оксида азота и монооксида углерода. Термином «оксид азота» (или «окись азота») обозначается восстановленная форма монооксида азота (NO) с периодом полураспада от 2 до 30 секунд. NO представляет собой растворимый в воде и жирах бесцветный газ с уникальными физиологическими свойствами. Характерной особенностью NO является его способность быстро диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и также легко (не нуждаясь в рецепторах) проникать в клетки-мишени. Внутри клетки он активировать одни ферменты и ингибирует другие. В организме NO вырабатывается различными типами клеток: эндотелиоцитами, эпителиоцитами, мезангиоцитами, миоцитами, лимфоцитами, нейтрофилами, тромбоцитами, макрофагами, фибробластами, нейронами, гепатоцитами, тучными клетками и другими, и синтезируется ими из аминокислоты L-аргинин. Сейчас трудно назвать функцию организма, в регуляции которой NO

не принимал бы участия. Он является уникальным медиатором межклеточного взаимодействия, участвующим в поддержке гомеостатических параметров организма в формировании базального тонуса сосудов, улучшения реологических свойств крови путем регуляции процессов агрегации её форменных элементов, стабилизации проницаемости сосудистой стенки, обладает свободно-радикальными свойствами. Под влиянием NO происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции. Таким образом, NO, по сути, является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и контролирующих базальное артериальное давление. Повышенные концентрации NO и монооксида углерода в выдыхаемом воздухе позитивно коррелируют с увеличенным альвеолярно-артериальным градиентом кислорода. Кроме того, значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа V<sub>1</sub> индуцирует NOS<sup>1</sup> эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO и вазодилатации. При этом расширяются преимущественно сосуды, участвующие в формировании артериовенозных шунтов, которые выглядят как паукообразные гемангиомы на плевре [3,9,11,12,18].

Одышка при болезнях печени нередко наблюдается и вследствие выраженного асцита, гидроторакса, анемии, сочетанного поражения сердца, особенно при алкогольной болезни. У большинства больных субъективно дыхательные нарушения либо полностью отсутствуют, либо выражены незначительно [1]. Однако состояние многих больных с гепатопульмональным синдромом может прогрессивно ухудшаться на фоне стабильных показателей функции печени и портальной гипертензии. Клинически гепатопульмональный синдром проявляется одышкой (в виде ортодеоксии и платипноэ – учащенного поверхностного дыхания) и центральным цианозом. Ортодеоксия – это снижение артериального рО<sub>2</sub> при переходе из горизонтального в вертикальное положение, в позу сидя или стоя. Платипноэ является классическим, однако, неспецифичным симптомом гепатопульмонального синдрома [1,7]. По наблюдениям многих авторов, деформация ногтевых фаланг пальцев в виде «баранных палочек» (баранные пальцы) и «часовых стекол», сосудистые звездочки и ортодеоксия наблюдаются существенно чаще именно при формировании расширенных внутрилегочных артериол [7].

Так как гипоксемия лежит в основе гепатопульмонального синдрома, диагностический поиск должен начинаться с исследования газов крови, причем их оценку необходимо проводить как в вертикальном, так и в горизонтальном положении больного. Показателем нарушения оксигенации крови, характерным для данного синдрома, является напряжение кислорода артериальной крови – раО<sub>2</sub> < 70 мм рт.ст. в покое в положении лежа на спине, при вдыхании обычного воздуха. При переходе в вертикальное положение раО<sub>2</sub> становится значительно ниже (ортодеоксия). Другой критерий диагностики гепатопульмонального синдрома – изменение альвеолярно-артериального градиента по кислороду – р(A-a)O<sub>2</sub> gradient > 20 мм рт.ст. Насыщение капиллярной крови кислородом (SatO<sub>2</sub>) становится < 92%; р(A-a)O<sub>2</sub> gradient

– более надежный показатель нарушения оксигенации в легких вследствие шунтирования крови. Если имеются признаки расширения внутрилегочных артериол (по данным эхокардиографии), но отсутствует выраженная гипоксемия в покое (раО<sub>2</sub> > 70 мм рт.ст.), то, данное состояние целесообразно обозначать термином «синдром расширения внутрилегочных сосудов» («intrapulmonary vascular dilatations syndrome»). Помимо выявления гипоксемии и дилатации внутрилегочных сосудов, у больных гепатопульмональным синдромом важно оценивать функцию внешнего дыхания с помощью спирографии. Для него в «чистом» виде характерны нормальные показатели спирографии – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ (FVC)), скорость форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, (FEV<sub>1</sub>)), индекс Тиффно, общая емкость легких (ООЛ (TLC)) [7,15].

Диагноз ГПС не исключает и изменения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки. М. J. Krowka и соавт. предложили две модели рентгенологических изменений. Тип 1 или изменения «минимального» характера визуализируются в виде мелких диффузных инфильтратов. Тип 2 характеризуется умеренными четко локализованными артериовенозными анастомозами [12,13].

Признаки правожелудочковой диастолической дисфункции, свойственные гепатопульмональному синдрому, позволяет выявить эхокардиография. При этом характерны увеличение диаметра правых отделов сердца, утолщение стенки правого желудочка, повышение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления. Для выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов наиболее часто применяют эхокардиографию с контрастированием. Если внутривенно введенное контрастное вещество – взвесь микропузырьков размерами 60-90 мкм, визуализируется в левом предсердии между 3-м и 6-м сердечными циклами, это свидетельствует о наличии типичных для гепатопульмонального синдрома шунтов. Множественное же их появление в левом предсердии говорит о наличии внутрисердечного сброса крови справа налево, что является важным дифференциально-диагностическим признаком. Альтернативой контрастной эхокардиографии может быть сканирование легких с <sup>99</sup>Tc, связанным с альбумином – перфузионная сцинтиграфия легких с макроагрегатами альбумина. При гепатопульмональном синдроме макроагрегаты будут выявляться в других органах, прежде всего в головном мозге и селезенке. Данный метод является наиболее специфичным для гепатопульмонального синдрома [19].

Ангиопульмонография является наиболее используемым для оценки внутрилегочной сосудистой дилатации и самым оптимальным для установления типа изменений сосудистого русла легких методом [20,21].

Компьютерная томография легких также позволяет исключить интерстициальное поражение, анатомические шунты, сосудистые мальформации [17].

У больных с прогрессирующей или рефрактерной гипоксемией ортотопическая трансплантация печени является методом выбора, однако тяжелые циркуляторные расстройства в легких могут служить существенным фактором риска, повышающим послеоперационную летальность [3,17].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев С.М. Гепатопульмональный синдром // Клиническая гепатология. – 2007. – №3. – С.43-46.
2. Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VI. Классификация и патоморфология первичной легочной артериальной гипертензии // Кардиология. – 2007. – №1. – С.75-81.
3. Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VII. Эпидемиология, факторы риска и патогенез первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии // Кардиология. – 2007. – №2. – С.44-56.
4. Воробьев С.П., Маев И.В. Гепатопульмональный син-

дром при диффузных болезнях печени // Советская медицина. – 1989. – №5. – С.44-48.

5. Воробьева Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – №3. – С.78-84.

6. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – №5. – С.23-28.

7. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Тер. архив. – 2007. – №2. – С.73-77.

8. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и ге-

патопульмональный синдром у больных циррозом печени // Пульмонология. – 2006. – №1. – С.103-107.

9. Звягина Т.В. Методы изучения метаболизма оксида азота // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2001. – Т.2. №5. – С.253-257.

10. Попова Е.Н., Фомин В.В. Легочные гипертензии: клиническая диагностика и лечение // Лечащий врач – 2006. – №6 – С.17-21.

11. Прибылов С.А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени: клиническое значение предшественника мозгового натрийуретического пептида // Кардиология. – 2006. – Т.7. – С.67-72.

12. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т.Х. №1. – 53 с.

13. Привес М.Г. Анатомия человека. – СПб.: Питер, 1999. – 308 с.

14. Фомин В.В., Попова Е.Н., Моисеев С.А. Хроническое легочное сердце и легочная гипертензия // Врач. – 2007. – №12. – С.2-6.

15. Шостак Н.А. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема // Врач. – 2007. – №9. – С.9-14.

16. Шульпекова Ю.О., Соколова И.А. Гепатопульмональный

синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – №4. – С.16-21.

17. Auletta M., Olivero U., Iasinolo L., et al. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study // Angiology. – 2000. – Vol.12. – P.1013-1020.

18. Benjaminov F.S., Prentice M., Sniderman K.W., et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites // Gut. – 2003. Vol.43. №9. – P.1355-1362.

19. De B.K., Sen S., Biswas P.K., Mandal S.K., et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression // Gastroenterology. – 2002. – №122. – P.897-903.

20. Krowka M.J., Wiseman G.A., Burnett O.L., et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m) TcMAA lung scanning // Chest. – 2000. – №118. – P.615-624.

21. Paul A. Lange, James K. Stoller The hepatopulmonary syndrome // Section of respiratory therapy, department of pulmonary and critical care medicine. – 1995. – P.521-529.

22. Fluckiger M. Volkommen von trommelschagel formigen Fingerend – phalangen ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder am Hersen // Wien Med Wochenschr. – 1884. – № 34. – P.1457-1567.

**Информация об авторах:** 634062, г. Томск, ул. Бирюкова, 10-177, Калачева Татьяна Петровна - соискатель.

E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru; Чернявская Галина Михайловна – д.м.н., профессор;

Белобородова Эльвира Ивановна – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой;

Рачковский Максим Игоревич – к.м.н., доцент; Конаплев Дмитрий Игоревич – врач ультразвуковой диагностики.

© КУКУШКИН В.Л., КУКУШКИНА Е.А. – 2010

## ЭНДОДОНТИЧЕСКИЕ ПЕРФОРАЦИИ

В.Л. Кукушкин, Е.А. Кукушкина

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра терапевтической стоматологии, зав. – к.м.н. В.Л. Кукушкин)

**Резюме.** В статье приведены данные о частоте встречаемости эндодонтических перфораций, даны классификация этого осложнения, клиническая симптоматика различных видов перфораций и их прогноз. Представлены основные методы лечения как в историческом аспекте, так и современные методики закрытия перфорационных дефектов.

**Ключевые слова:** эндодонтические перфорации, классификация, клиника, методы лечения.

## ENDODONTIC PERFORATIONS

V.L. Kukushkin, E.A. Kukushkina  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** The data on frequency of endodontic perforations' occurrence, as well as the classification of this complication, clinical symptomatology of various types of perforations and their prognosis have been presented in the article. The basic methods of treatment both in historical aspect, and also the modern techniques of the closure of perforation defects have been presented.

**Key words:** endodontic perforations: the classification, clinical course, the methods of treatment.

Проблема эндодонтических перфораций (ЭП) в стоматологии появилась одновременно с изобретением бормашины Моррисона, а также режущих инструментов для прохождения и расширения корневых каналов (КК). Тогда же впервые было описано такое осложнение, как перфорация зуба. На факторы, приводящие к возникновению подобных перфораций, зубной врач M. Morgenstern указывал еще в 1901 г.: «при... неосторожном обращении с корневыми сверлами при пользовании электрической бормашиной легко просверлить корень» (цит. по [7]).

В настоящее время врачи-стоматологи допускают такие же ошибки, как и 100 лет назад. Первым этапом эндодонтического лечения является создание доступа к полости зуба с корневыми каналами. Именно здесь и появляется риск перфорации тканей коронки, причем это отверстие может сообщаться как с полостью рта, так и с тканями периодонта. Под эндодонтической перфорацией понимают патологическое или ятрогенное сообщение

пульпарной камеры с периодонтальными тканями, так оно имеет характерную клинику, сложное лечение и серьезный прогноз [1,3,6,18]. Основной проблемой, которую влекут за собой ЭП, является высокая вероятность развития воспалительного процесса в периодонте и разрушение связочного аппарата с последующей потерей зуба [2,3,5,9,22].

Оперативные перфорации являются ятрогенным осложнением и чаще всего образуются в процессе поиска устьев КК, формирования оперативного доступа, препарирования полости под анкерный штифт, механической обработки канала и других оперативных манипуляций в полости зуба [36,41].

Однако следует отметить, что часть перфораций может возникать в результате травмы, а также изменения структуры пульповой или периодонтальной ткани (резорбтивные ЭП). Причиной ЭП может послужить и кариозный процесс. Это неятрогенные перфорации, в основе

которых лежат микробная активность, воспалительные или дистрофические процессы в эндодонте [5,7].

Бурный прогресс машинных технологий в эндодонтии конца XX- начала XXI века повлек за собой все возрастающую частоту осложнений, связанных с прободением острым инструментом стенок и (или) дна полости зуба [3,8].

В настоящее время в мире ежегодно производится миллионы эндодонтических вмешательств по поводу заболеваний пульпы и периодонта, а также связанных с перелечиванием (ретритментом). Соответственно нарастает, как снежный ком, количество осложнений эндодонтического лечения. Так, по данным Американской ассоциации эндодонтистов (AAE), доля осложнений в США насчитывает от 6 до 47%, что, учитывая примерно 50 млн. операций первичного лечения, в абсолютных цифрах даст от 3 до 20 млн. случаев [6,11]. В структуре этих осложнений удельный вес перфораций составляет, по данным различных авторов, от 2 до 12% [2,4,5,7,11,36]. Таким образом, количество ятрогенных ЭП в США в год составляет приблизительно от 600000 до 2400000 случаев. Эти впечатляющие цифры еще раз подчеркивают важность и актуальность обсуждаемой проблемы.

Клинические признаки ЭП проявляются в виде характерного «проваливания» инструмента, кровотечения и резкого болевого ощущения у пациента при лечении без анестезии. Прикосновение зондом в месте свежей перфорации также вызывает острую боль. Ситуацию усугубляет то, что при лечении под анестезией врач может не обнаружить произошедшее осложнение сразу.

Для внутрикорневой ЭП характерна кровоточивость и боль при незначительной (менее рабочей длины) глубине введения файла, а также большая амплитуда боковых движений файла в корневом канале [3,16,27,33].

Большинство авторов классифицируют перфорации по уровню расположения относительно анатомической шейки зуба – т.н. «критической зоны» [8,10,34,41]. Исходя из этого, выделяют 2 вида ЭП:

1) корональные (выше шейки, на боковых стенках коронки)

2) корневые (ниже шейки зуба):

а) устьевые в области устья КК

б) срединные в срединной трети КК

в) апикальные в верхушечной трети КК.

Достоинством данной классификации является ее универсальность (т.е. она применима и для фронтальных, и для боковых зубов). Недостатком же является построение только по одному признаку и, в силу этого, она не охватывает все разнообразие ЭП по ряду факторов, которые имеют важное значение для выбора лечения и его прогноза. Так, перфорация в зоне фуркации может быть изолированной от устья КК, а может сливаться с устьем КК. Очевидно, что лечение и прогноз последних наиболее серьезны [18,22,41].

Исходя из времени возникновения, различают:

- раннюю (или «свежую») ЭП – обнаруженную врачом сразу после ее возникновения;

- позднюю (или «застарелую») ЭП – выявленную в период повторного лечения и, как правило, сопровождающуюся периодонтитом в зоне межкорневой перегородки [3,5,7].

Кроме того, многие авторы выделяют фуркационные перфорации в отдельный класс, т.к. эти перфорации являются самыми сложными как для лечения, так и в плане прогноза [6,10,11,13,18].

Большинство фуркационных ЭП имеют ятрогенное происхождение, т.е. сделаны врачом на этапе раскрытия полости зуба или в процессе поиска устьев корневых каналов при изменении их топографии в результате отложения заместительного дентина. Но также возможно появление фуркационной ЭП в результате кариеса межкорневого дентина при длительном отсутствии постоянной пломбы или ее негерметичности, а также в результате внутрикорневой идиопатической резорбции [5,11,41].

В настоящее время выделяют пять основных факторов, влияющих на эффективность и прогноз консерва-

тивного лечения ЭП:

1. Уровень (локализация) ЭП

2. Время, которое прошло между возникновением ЭП и ее закрытием

3. Размер перфорационного дефекта

4. Материал, способный обеспечить герметичное закрытие перфорационного отверстия и отсутствие микроподтекания

5. Качество технического исполнения (т.е. мастерство врача) [1,22,28,41].

Самыми важными факторами, влияющими на эффективность лечения и прогноз ЭП, по мнению большинства исследователей, являются ее локализация и время, прошедшее с момента ее образования до закрытия [1,2,4,13,22,41].

Наиболее сложными для лечения и прогностически неблагоприятными считаются фуркационные ЭП. Во многом это связано с тем, что при этих ЭП происходит повреждение зубодесневого прикрепления, наступает более ранняя микробная инвазия [6,28,39]. Отмечено, что чем ближе перфорация к верхушке корня, тем благоприятнее прогноз. Для хирургического (ретроградного) доступа также важна локализация выходного отверстия ЭП на поверхности корня, т.к. это может создать определенные сложности при операции [4,48].

Размер перфорации, безусловно, влияет на возможность ее герметичного закрытия. Учитывая, что перфорационные дефекты произведены вращающимся бором, они округлые, и их площадь определяется по математической формуле  $\pi r^2$ . Таким образом, двукратное увеличение диаметра бора приведет к увеличению площади ЭП в 4 раза. Именно поэтому внутриканальные перфорации меньше размером, т.к. возникают от тонких эндодонтических файлов, и, в силу этого, их лечение и прогноз более благоприятны.

Все авторы подчеркивают, что для лучшего прогноза, перфорация должна быть закрыта как можно быстрее. Это предотвращает утрату прикрепления и возможность инфицирования. Шансы на успех резко уменьшаются, когда перфорация закрывается в последующие посещения. Необходимо помнить, что даже при наилучших условиях, перфорация значительно ухудшает прогноз эндодонтического лечения [3,7,12,22,29,41].

По поводу материалов для закрытия перфораций опубликовано немало работ, в которых авторы рекомендовали использование наиболее известных нехирургических материалов, таких как амальгама, гуттаперча, Кавит (Cavit), цинк-оксид-эвгеноловый цемент (типа SuperEBA), гидроокись кальция [11,13,15,17,18,20,23,24,28,29,31,33,34,49]. Выбор того или иного метода и материала для закрытия ЭП определяется уровнем расположения и временем существования перфорации. Если фуркационный дефект возник только что, то он, скорее всего, не загрязнен, и его можно закрывать сразу. Первым шагом является тщательный гемостаз. Самыми распространенными гемостатиками являются гидроксид кальция, сульфат кальция, коллаген [10,18,27]. Другие известные гемостатики (типа сульфата железа), эффект которых основан на коагуляции, не нашли клинического признания, т.к. химический ожог периодонта плохо заживает, на коагуляте возможен бактериальный рост, а также нарушение адгезии реставрационного материала [17,20,26].

Если перфорация существует уже давно, необходима предварительная ее обработка ультразвуковыми инструментами в сочетании с антисептическим раствором (гипохлорит натрия), проведение гемостаза, и только потом наложение барьерного материала. В опытах, проводимых на животных, были достигнуты положительные результаты, но ни один из материалов не показал себя лучшим [21,32,43].

Основное внимание исследователей направлено на проблему выхода материала через перфорационное отверстие в периодонт. Особенно это актуально для фуркационных ЭП. Известен метод конденсации амальгамы

на подкладку из индиевой фольги. Техника заключалась в запаковывании кусочка фольги из индия в дефект и, затем, пломбирование амальгамой [15]. Позднее было продемонстрировано, что при лечении фуркационных дефектов результаты лучше, когда используется гуттаперча или амальгама без фольги [11]. В одном оба авторы солидарны: при лечении материал не должен быть выведен в периодонт, т.к. в противном случае в тканях развиваются процессы, ведущий к разрушению опорного аппарата зуба. Причина этого – механическое раздражение периодонтальных структур.

Для решения этой проблемы R.R. Lemon предложил концепцию «внутренней матрицы» [31]. Этот способ закрытия ЭП, особенно, в союзе с дентальным микроскопом, является достаточно эффективной техникой для лечения доступных, от 1 мм и больше, перфораций нехирургическим методом. Методика заключается в помещении в дефект резорбируемого биосовместимого материала для гемостаза и предотвращения выхода герметика в периодонт. Так как материал внутренней матрицы не может быть убран после введения, следовательно, он должен быть стерильным и совместимым с живыми тканями. Материалы, соответствующие этим требованиям, могут содержать сульфат кальция, хладокость, деминерализованную кость и рассасывающийся коллаген (например, Collacote; Sulger Dental) [19,24,31,39].

При свежих перфорациях часто применяют сульфат кальция (например, Carset; Lifecore Biomedical), быстро затвердевающий и позволяющий герметизировать ЭП на втором этапе адгезивными реставрационными материалами, например, фотокомпозитами [6,31].

В случае застарелой перфорации, слабого контроля гемостаза и риска увлажнения операционного поля более показано применение денатурированного коллагена (типа Collacote или Gelfoam; Upjohn). Такой барьер хорошо сочетается с амальгамой, с цинк-эвгеноловыми цементами и другими неадгезивными материалами. Нельзя сочетать коллаген с адгезивными восстанавливающими системами, т.к. он гидрофилен и способен нарушить адгезию этих материалов [6,31,50]. Формирование внутренней матрицы из денатурированного коллагена особенно показано при закрытии обширных фуркационных ЭП. Отмечено, что реакция тканей периодонта на Gelfoam по сравнению с другими гемостатическими средствами была наиболее приемлемая [10,18,31]. В экспериментальных дефектах материал полностью рассасывался и замещался новой костной тканью [26]. При закрытии аналогичных дефектов гранулами замороженной и высушенной кости через 6 мес. наблюдалось лишь формирование соединительнотканной капсулы, поэтому в настоящее время эти материалы в качестве барьерных не применяют [10,24].

После формирования барьера поверх него помещается нерассасывающийся материал для герметичного закрытия дефекта. Реставрационный материал должен быть привычным и удобным для врача. Для этой цели применимы стеклоиономерные цементы и амальгама. Однако необходимо помнить, что если они случайно выйдут в периодонтальные ткани, то в кости быстро образуются дефекты. Цинк-оксид-эвгеноловый цемент (типа SuperEVA; Bosworth Co.) резорбируется без деструкции тканей периодонта [21,37,45].

Наиболее предпочтительный на сегодня барьерный материал – минерал триоксид агрегат (МТА, коммерческое название Pro Root; Dentsply), предложенный M. Torabinejad и сотрудниками [30]. Его основными компонентами являются: трехкальциевый алюминат, трехкальциевый силикат, оксид кальция и оксид кремния. Все эти вещества входят в состав портландцемента, за исключением оксида висмута, который был добавлен в МТА для придания рентгеноконтрастных свойств. Методом электронного микроанализа установлено, что основными ионами, присутствующими в МТА, являются катион кальция  $Ca^{2+}$  и фосфат-анион  $PO_4^{3-}$ , а поскольку они одновременно и главные компоненты тканевой зуба, последние биологически совместимы с данным препара-

том. После смешивания с водой уровень кислотности материала увеличивается с pH 10,2 до 12,5, что обуславливает его антимикробные свойства в отношении некоторых факультативных анаэробных бактерий. Указанный препарат характеризуется превосходными герметизирующими свойствами, биосовместимостью, отсутствием мутагенной активности, низкой цитотоксичностью, способностью стимулировать клеточный ответ, следствием чего является отложение цемента на поверхности корня, что способствует регенерации периодонтальной связки и формированию костной ткани [6,14,19,21,25,28,33,35,40,42,45,50].

Гидрофильные частицы МТА осаждаются в коллоидный гель при наличии влаги. Гель твердеет в течение 3-4 часов и показывает наличие прочности на сжатие, равное IRM и Super EVA, но меньше, чем у амальгамы. Исследования окрашиванием и бактериальной протечки доказали, что герметизирующая способность МТА выше, чем у амальгамы, и равна или лучше, чем у Super EVA [30,44]. Также МТА продемонстрировал меньшую цитотоксичность, чем IRM и Super EVA, и вызывал благоприятную ответную реакцию кости при введении, проявляющуюся отсутствием воспаления [46]. При исследовании в качестве материала для пломбирования верхушки корня было доказано, что МТА лучше, чем амальгама, а гистологическое исследование обнаружило, что он действительно стимулировал цементогенез [48].

В эксперименте МТА вызывал формирование остеоидного цемента, причем тканевая реакция на него была значительно лучше, чем на амальгаму [38]. Более того, МТА способен одновременно выполнять и барьерную, и восстановительную функцию. Ограничением может быть только эстетика реставрации (материал имеет серый, вплоть до черного, цвет) [36,47].

Перфорация в средней трети корневого канала связана с неправильной работой эндодонтическими файлами, избыточным препарированием при поисках доплатного КК, а также при формировании ложа под штифт. Этот тип ЭП встречается достаточно часто и имеет хороший прогноз, если дефект запломбирован немедленно, и нет периодонтальных проблем в этой области. Для ирригации используют наименее агрессивный антисептик или физраствор, чтобы не раздражать открытую перфорационную связку. В корневой канал вводят гуттаперчевый штифт такого диаметра, чтобы он оставлял достаточное пространство для манипуляций в зоне ЭП и мог быть легко извлечен. Потом маленькими порциями на перфорацию укладывают МТА и заполняют дефект с помощью ультразвуковых насадок, закрывают увлажненным ватным шариком и временной повязкой. После того как МТА застынет, удаляют штифт, пломбируют каналы по стандартной методике. В дальнейшем каждые 6 мес. необходимо осуществлять рентгенологический контроль [6,16,33,47].

Перфорации апикальной трети канала возникают при неадекватной обработке, когда инструменту задают неверное направление. Часто это происходит при блокировке канала дентинной стружкой, при наличии апикального уступа, или при ретрименте (распломбировании КК). В этой ситуации очень важно пройти по ходу естественного канала, предварительно изогнув инструмент. Если файл вошел в КК, дальнейшее закрытие перфорационного дефекта проводится аналогично закрытию перфораций срединной трети. Материалом выбора является МТА. Чтобы предотвратить фиксацию направляющего файла к МТА, его двигают возвратно-поступательными движениями с небольшой амплитудой (2-3 мм). После высвобождения файла его срезают ниже окклюзионной плоскости, и зуб закрывается повязкой. Проводится рентгенография для уточнения положения файла и качества заполнения перфорационного дефекта. В следующее посещение извлекают направляющий файл, проводят промывание и обработку КК для пломбирования по стандартной методике. Но лучше не спешить с постоянной реставрацией и проводить динамическое на-

блюдение, включая рентген-контроль [10,22,25,36,47].

Может быть проведено хирургическое лечение ЭП. Показания к данному виду лечения возникают в ситуации, когда прогноз консервативного лечения неблагоприятный. Это – большие, давно существующие перфорации, труднодоступные резорбтивные дефекты, неудача консервативного лечения и значительное выведение материала за пределы дефекта. К хирургическим методикам относится комбинированный метод, при котором дефект сначала закрывается антеградно (через коронку), а затем, хирургическим путем удаляется избыток материала

из периодонта [7]. Некоторые исследователи продемонстрировали пользу такого подхода при лечении сложных перфораций, особенно в цервикальной и фуркационной областях. В этих случаях чисто терапевтическое вмешательство может привести к медленной атрофии пародонта, что ухудшит прогноз хирургического вмешательства в будущем. В случае неудачи консервативного лечения ЭП, могут быть проведены гемисекция зуба, ампутация корня в зависимости от уровня сохранившейся кости, соотношения коронки и корня и угла наклона корня, или реплантация зуба [2,4,7,10,34,49].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антанян А.А. Эндодонтия: вопросы и ответы // Эндодонтия today – 2007. – №1. – С.70.
2. Боровский Е.В., Жохова Н.С. Эндодонтическое лечение: пособие для врачей. – М., 1997. – 64 с.
3. Боровский Е.В. Клиническая эндодонтия. – М.: Медицина, 1999. – 163 с.
4. Григорьянц Л.А. Клиника, диагностика и лечение перфораций полости зуба // Клиническая стоматология. – 1998. – №4. – С.58-60.
5. Жохова Н.С. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения и пути их устранения: Автореф. дисс. ...докт.мед. наук. – М., 2002. – 35 с.
6. Коэн С., Бернс Р. Эндодонтия. – 8 изд., перераб. и доп. – М.: СТБООК, 2007. – 1021 с.
7. Мамедова Л.А. Ошибки и осложнения в эндодонтии. – Нижний Новгород, 2006. – 48 с.
8. Терапевтическая стоматология / Под ред. Е.В. Боровского. – М.: МИА, 2006. – С.494-508.
9. Хоменко Л.А., Биденко Н.В. Практическая эндодонтия. Инструменты, материалы и методы. – М.: Книга плюс, 2002. – 216 с.
10. Эндодонтология / Р. Бир, М. Бауман, С. Ким. Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с.
11. Aguirre R., El Deeb M.E. Evaluation of the repair of mechanical furcation perforations using amalgam, gutta-percha, or indium foil // AAE – June. – 1986. – Vol.12. – P.6.
12. Alhadainy H.A., Abdalla Al. Artificial floor technique used for the repair of furcation perforations: a microleakage study // J Endodon. – 1998. – Vol. 24. №1. – P.33.
13. Alhadainy H.A., Himel V.T. Evaluation of the sealing ability of amalgam, Cavit and glass ionomer cement in the repair of furcation perforation // Oral Surg Oral Med Oral Pathol. – 1993. – Vol.75. – P.362-366.
14. Arens D.E., Torabinejad M. Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon. – 1996. – Vol.82. – P.84-88.
15. Auslander W.P., Weinberg G. Anatomic repair of internal perforations with indium foil and silver amalgam: outline of a method // NY J Dent. – 1969. – Vol.39. – P.454-457.
16. Beavers R.A., Bergenholtz G., Cox C.F. Periodontal wound healing following intentional root perforations in permanent teeth of Macaca mulatta // Int Endod J. – 1986. – Vol. 1. №19. – P.36-44.
17. Benenati F., Roane J., Biggs J., et al. Recall evaluation of iatrogenic root perforations repaired with amalgam and gutta percha // J Endo. – 1986. – Vol.2. – P.161-166.
18. Bryan E.B., Woollard G., Mitchell W.C. Nonsurgical repair of furcal perforations: a literature review // Gen. Dent. – 1999. – Vol.47. – P.274-278.
19. Cummings G.R., Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate (MTA) as an isolating barrier for internal bleaching // Journal of Endodontics. – 1995. – Vol.21. – P.228.
20. El Deeb M.E., Tabibi A., Jensen J.R. An evaluation of the use of amalgam, cavit, and calcium hydroxide in the repair of furcation perforations // J. Endodon. – 1982. – Vol. 8. №10. – P.458-465.
21. Fischer E., Arens D., Miller C. Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as compared with zinc-free amalgam, intermediate restorative material, and supereba as a root end filling material // J. Endo. – 1998. – Vol.24. – P.176-179.
22. Fuss Z., Trope M. Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors // Endod Dent Traumatol. – 1996. – Vol.12. – P.255-264.
23. Harris W. A simplified method of treatment for endodontic perforations // J. Endo. – 1976. – Vol.2. – P.126-133.

24. Hartwell G.R., England M.C. Healing of furcation perforations in primate teeth after repair with decalcified freeze-dried bone: a longitudinal study // AAE. – 1993. – Vol.19. – P.7.
25. Holland R., Filho J.A., de Souza V., et al. Mineral trioxide aggregate repair of lateral root perforations // Journal of Endodontics. – 2001. – Vol.27. – P.281-284.
26. Ibarrola J.L., Bjorenson J.E., Austin B.R., Gernstein H. Osseous reactions to three hemostatic agents // J. Endodon. – 1985. – Vol.11. – P.73-83.
27. Kvinnsland E., Oswald R.J., Halse A., Gronningsaeter A.G. A clinical and roentgenological study of 55 cases of root perforation // Int. Endod J. – 1989. – Vol.22. – P.75-84.
28. Hong C., McKendry D., Pitt-Ford T., et al. Healing of furcal lesions repaired by amalgam or mineral trioxide aggregate // J. Endo. – 1994. – Vol. 20. №4. – P.197.
29. Jew R.C.K., Weine F.S., Keene J.J., Smulson M.H. A histologic evaluation of periodontal tissue adjacent to root perforations filled with cavity // Oral Surg. – 1982. – Vol. 54. №1. – P.124-135.
30. Lee S.J., Monsef M., Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations // Journal of Endodontics. – 1993. – Vol.19. – P.541-544.
31. Lemon R.R. Nonsurgical repair of perforation defects: internal matrix concept (abstract) // Dent Clin North Am. – 1992. – Vol.36. – P.439-457.
32. Makkawy H.A., Koka S., Lavin M.T., Ewoldsen N.O. Cytotoxicity of root perforation repair materials // Journal of Endodontics. – 1998. – Vol.24. – P.477-479.
33. Main C., Mirzayan N., Shabahang S., Torabinejad M. Repair of root perforations using mineral trioxide aggregate: a long-term study // J Endodon. – 2004. – Vol.30. №2. – P.80-83.
34. Martin R., Gilbert B., Diskerson A. Management of endodontic perforations // Oral Surg Oral Med Oral Pathol. – 1982. – Vol.54. – P.668-677.
35. Nakata T., Bae K.S., Baumgarther J. Perforation repair comparing mineral trioxide aggregate and amalgam using an anaerobic bacterial leakage model // J. Endodon. – 1998. – Vol.24. – P.184-186.
36. Pathways of the Pulp. 9th edition, 2006. – P.960-1001.
37. Pitt-Ford T.R., Andreassen J.O., Dorn S.O., Kariyawasam S.P. Effect of IRM root end fillings on healing after replantation // Journal of Endodontics. – 1994. – Vol.20. – P.381-385.
38. Pitt-Ford T.R., Torabinejad M., Hong C.U., Kariyawasam S.P. Use of mineral trioxide aggregate for repair of furcal perforations // Oral Surg. – 1995. – Vol.79. – P.756.
39. Rafter M., Baker M., Alves M., et al. Evaluation of healing with use of an internal matrix to repair furcation perforations // Int Endod J. – 2002. – Vol.35. – P.775-783.
40. Schwartz R.S., Mauger M., Clement D.J., Walker W.A. Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics // Journal of the American Dental Association. – 1999. – Vol.130. – P.967-975.
41. Sinai I.H. Endodontic perforations: their prognosis and treatment // J Am Dent Assoc. – 1977. – Vol.34. – P.90-95.
42. Sluyk S.R., Moon P.C., Hartwell G.R. Evaluation of the setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material // J Endod. – 1998. – Vol.24. – P.768-771.
43. Sultan M., Pitt-Ford T.R. Ultrasonic preparation and obturation of root end cavities // International Endodontic Journal. – 1995. – Vol.28. – P.231-238.
44. Torabinejad M., Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate // J Endo. – 1999. – Vol.25. – P.197.
45. Torabinejad M., Hong C., Pitt-Ford T.R. Tissue reaction to implanted supereba and mineral trioxide aggregate in the mandibles of guinea pigs: a preliminary report // J Endo. – 1995. – Vol.21. – P.569-571.

46. Torabinejad M., Hong C., Pitt-Ford T.R., et al. Cytotoxicity of four root end filling materials // J Endo. – 1995. – Vol.21. – P.489-492.

47. Torabinejad M., Pitt-Ford T.R. Root end filling materials: a review // Endodon Dent Traumatol. – 1996. – Vol.12. – P.161-171.

48. Torabinejad M., Watson T., Pitt-Ford T.R. The sealing ability of a mineral trioxide aggregate as a retrograde root filling

material // J Endodon. – 1993. – Vol.19. – P.591-595.

49. Weine F. Endodontic Therapy. 3rd ed. St. Louis, Mo: CV Mosby; 1982.

50. Weldon J., Pashley D., Loushine R., et al. Sealing ability of mineral trioxide aggregate and super-EBA when used as furcation repair materials: a longitudinal study // J Endodon. – 2002. – Vol. 28. – №6. – P.467-470.

**Информация об авторах:** 672000, Чита, ул. Горького, 39-а; кафедра терапевт.стоматологии. Тел. (3022- 31-59-23) . E-mail: KukushkinVLK@mail.ru, Кукушкин Вячеслав Леонидович – заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ЧГМА, к.м.н.; Кукушкина Елена Анатольевна – ассистент кафедры терапевтической стоматологии ЧГМА, к.м.н.

© ГОМА Т.В., ХАМНУЕВА Л.Ю., ОРЛОВА Г.М. – 2010

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Т.В. Гома, Л.Ю. Хамнуева, Г.М. Орлова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

**Резюме.** Представлен обзор современных литературных данных по проблеме нарушения цитокиновой регуляции при диффузном токсическом зобе, хронической сердечной недостаточности. Приводятся сведения о взаимосвязи нарушения соотношения системы цитокинов и поражения сердечно-сосудистой системы при диффузном токсическом зобе.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, цитокины, хроническая сердечная недостаточность.

## ROLE OF CYTOKINES IN DEVELOPMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

T.V. Goma, L.Yu. Khamnyeva, G.M. Orlova  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The review of the modern literary data on the problem of disorder of cytokines regulation in diffuse toxic goiter and chronic cardiac insufficiency has been presented. The data on interrelation of disturbance of a ratio of cytokines system and affection of cardiovascular system in diffuse toxic goiter is presented.

**Key words:** diffuse toxic goiter, cytokines, chronic cardiac insufficiency.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы, сопровождающееся повышенной продукцией тиреоидных гормонов. Распространенность ДТЗ в общей популяции достигает от 1 до 3 %, при соотношении больных мужчин и женщин 1:5 – 1:7, а заболеваемость составляет 5-6 случаев на 100 000 населения в год [4]. ДТЗ – аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием различных маркеров аутоиммунного процесса [3,5,10,16]. Возникновение ДТЗ может быть обусловлено генетическими дефектами, нарушением антигенраспознающей функции иммунокомпетентных клеток, изменением тиреоидного эпителия и экспрессией на его поверхности антигенов II класса HLA, что приводит к аутоиммунному повреждению ткани щитовидной железы, нарушению процессов апоптоза [3,5,10,17].

Одна из ключевых, в том числе и регуляторных, ролей в иммунном ответе отводится системе цитокинов. Цитокины – это небольшие белки (мол. масса от 8 до 80 КДа), действующие аутокринно (т.е. на клетку, которая их продуцирует) или паракринно (на клетки, расположенные вблизи) [12]. Образование и высвобождение этих высокоактивных молекул происходит кратковременно и жестко регулируется. Их участие в аутоиммунных реакциях несомненно, так как презентация антигена, функция Т- и В-лимфоцитов обязательно сопровождаются продукцией различных цитокинов, определенным образом влияющих на окружение – клетки-мишени [6]. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других [48]. Цитокиновая система включает в себя шесть классов, объединенных по их доминирующему действию. Выделяют провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и противовоспалительные интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-10,

ИЛ-14 и др.); интерфероны – противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ); факторы некроза опухоли – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием ( $\alpha$  и  $\beta$ ); хемокины – хемоаттрактанты для лейкоцитов; факторы, стимулирующие рост колоний макрофагов и гранулоцитов; факторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности [8].

Установлено, что при ДТЗ меняется соотношение Th1 и Th2 лимфоцитов и соответственно Th1 («воспалительных») и Th2 («противовоспалительных») -маркерных цитокинов в сторону преобладания Th2- маркерной активности [27]. Стимулированные мононуклеары крови больных ДТЗ после 40 часов инкубации производили значительно меньше ИЛ-12 и значительно больше ИЛ-10 и ИЛ-14 по сравнению с контролем, что означает преобладание Th2- активности [30]. В то же время Inukai Y и соавт. обнаружили преобладание Th1-лимфоцитов в активной стадии заболевания, после начала лечения метимазолом наблюдалось смещение в сторону преобладания Th2 клеток [26]. Phenekos C. и соавт. наблюдали более высокие уровни сывороточного ИЛ-4, ИЛ-5 и снижение ИЛ-1 бета при ДТЗ по сравнению с аутоиммунным тиреодитом и узловым токсическим зобом [39].

Косжан Т. и соавт. отметили, что до начала лечения ДТЗ изолированные мононуклеары продуцировали значительно больше ИФН-альфа и ИЛ-4 по сравнению с группой контроля, но разницы между Th1/Th2 цитокинами не отмечалось, хотя после лечения метимазолом наблюдалось преобладание Th2- цитокинов [29].

Существуют данные и о влиянии отдельных цитокинов на клетки щитовидной железы. Так, ИЛ-1 и ФНО-альфа ингибируют тиреоидный метаболизм [4,11]. В дебюте аутоиммунного тиреотоксикоза (ТТ) отмечаются наибольшие значения цитокинов – ИЛ-1 альфа, ИЛ-2, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-10. Доказана прямая корреляционная

зависимость степени тяжести аутоиммунного тиреотоксикоза от содержания в сыворотке крови больного провоспалительных (ИЛ-1 альфа, ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, а также от продукции антирецепторных тиреоидных аутоантител [9,15]. Причем К. Takeока и соавт. обнаружили значительное повышение уровня ИЛ-10, коррелирующее с уровнем антител к рецептору ТТГ, у больных ДТЗ, резистентных к тиреостатической терапии, когда как уровень ИЛ-4 не отличался от группы контроля [47].

В исследовании J.A. Zhang и соавт. средние уровни ИЛ-12 и ИЛ-18 у больных с ДТЗ были значительно выше чем в контроле, также обнаружены положительные корреляции были отмечены между уровнями ИЛ-12, ИЛ-18 и уровнем тиреоидстимулирующих антител (антитела к рецептору ТТГ) [68]. В исследовании Т. Mukai и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмом гена ИЛ-18 и развитием ДТЗ [34]. Высокий уровень ИЛ-12 при ДТЗ также наблюдали S. Murakami и соавт., они также отметили значительное снижение уровня ИЛ-12 через 6 месяцев после хирургического лечения и отрицательную корреляцию между значениями ИЛ-12 и антител к рецептору ТТГ [35].

X.J. Gu и соавт. наблюдали повышение уровня ИЛ-16 при ДТЗ и отметили ассоциацию между геном ИЛ-16 и восприимчивостью к ДТЗ и ДТЗ-ассоциированной офтальмопатии [24]. В исследовании J. Nakkuntod и соавт. обнаружен полиморфизм генов ФНО-бета, ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-1Ra и активация экспрессии гена ФНО-альфа, что может быть связано с восприимчивостью к ДТЗ [37]. M.Y. Shiau и соавт. также наблюдали увеличение частоты ФНО-альфа и ИЛ-10 – секретирующих аллелей при ДТЗ, ими не обнаружены различия между полиморфизмом генов ИЛ-4 и ИЛ-6 [45]. R.H. Chen и соавт. не обнаружили связи между частотой генотипа и аллельных вариантов ИЛ-6, ФНО-альфа промоторов и геном ИЛ-8 3'-UTR (2767 A/G) при ДТЗ [19]. В исследовании K.F. Tait и соавт. полиморфизм гена рецептора ИЛ-4 и гена ИЛ-10 не ассоциируются с возникновением ДТЗ [46].

Одними из наиболее ранних и грозных проявлений тиреотоксикоза являются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся вначале в виде тахикардии и ведущие при отсутствии своевременной диагностики и лечения к тяжелым нарушениям ритма и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Частота СН при ТТ по данным более ранних исследований колеблется в пределах 12-68% [32]. При этом отмечено, что до 90% больных с ТТ и СН страдали фибрилляцией предсердий [14].

Факт патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности и повышенной экспрессии цитокинов в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений. Впервые прямая связь ФНО-альфа с синдромом сердечной недостаточности была установлена в 1990 г. Levine и соавт. впервые показали, что уровень ФНО-альфа в сыворотке больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс NYHA) на порядок выше, чем у здоровых лиц. Причем повышение активности ФНО-альфа было более выраженным у больных с более тяжелыми клиническими проявлениями декомпенсации, большей степенью кахексии и повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [33]. В последующих работах неоднократно подтверждалась тесная корреляционная связь уровня ФНО-альфа, ИЛ-1 бета и ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений [21,50] и активностью нейрогуморального фона больных ХСН [42]. По данным экспериментальных исследований ИЛ-1бета и ФНО-альфа подавляют сократительную способность миокарда *in vivo* при введении интактным животным [36], и *in vitro* при на моделях изолированного сердца [43], изолированных папиллярных мышц [20,22] и в культуре кардиомиоцитов [52], способствовать ремоделированию левого желудочка [38], нарушать и индуцировать апоптоз кардиомиоцитов [31].

Однако основная дискуссия ведется вокруг вопроса о

причинно-следственном характере этой связи. Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при сердечной недостаточности является предметом специальных исследований. На сегодняшний день, очевидно, что это влияние складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов); 3) нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол; 4) усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [1].

Но, пожалуй, наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией КМЦ. Как было показано в ряде исследований, данные изменения, лежащие в основе феномена ремоделирования сердца, носят необратимый характер и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза кардиомиоцитов способствуют возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза этих больных [18]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что высокая концентрация растворимой формы рецептора ФНО-альфа (рФНО- $\alpha$ -P) является наиболее независимым предиктором неблагоприятного прогноза больных ХСН, превосходящим по своей точности и специфичности все другие прогностические маркеры, даже такие признанные, как фракция выброса, функциональный класс ХСН и потребление кислорода на максимуме нагрузки [41]. А концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6 коррелировала с функциональным классом сердечной недостаточности [49].

Прямые же доказательства ведущей роли цитокинов в патогенезе ХСН получены в классической экспериментальной работе Vozkurt и соавт., в которой длительная инфузия ФНО-альфа приводит не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца крыс [18].

В исследовании О.В. Серебряковой при тиреотоксической кардиомиопатии отмечен более высокий уровень ФНО-альфа, ИЛ-1 бета, ИЛ-4, чем у больных с манифестом заболевания, причем достижению эутиреоидного состояния не приводило к нормализации уровней изученных цитокинов. При корреляционном анализе у больных с синдромом тиреотоксикоза выявлены положительные связи между содержанием ИЛ-1бета и размерами левого предсердия, толщиной миокарда межжелудочковой перегородки, толщиной задней стенки левого желудочка, массой миокарда левого желудочка и диастолической дисфункцией левого желудочка. Содержание ФНО-альфа отрицательно коррелировало с параметрами фракции выброса и положительно с показателем диастолической дисфункции ЛЖ [11].

Ключевыми механизмами формирования тиреотоксической кардиомиопатии, запускающими каскад метаболических и морфологических изменений в сердце у больных тиреотоксикозом, являются гиперпродукция тиреоидных гормонов и дисбаланс вегетативной нервной системы, приводящие к активации липолиза, процессов перекисного окисления липидов и системы цитокинов [12]. Тиреоидные гормоны непосредственно и через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновую систему активируют выброс цитокинов, особенно ФНО-альфа, с развитием процессов апоптоза кардиомиоцитов [2] и формированием ремоделирования миокарда левого желудочка с диастолической дисфункцией левого желудочка и снижением вариабельности ритма сердца [10].

Таким образом, изучение роли цитокинов в сложных патогенетических механизмах развития заболеваний активно исследуется и представляет значительный научный интерес. На сегодняшний день остаются неизученными многие аспекты поражения сердца при тиреотоксикозе. Разграничение функциональных и органических

поражений миокарда при диффузном токсическом зобе с прогнозированием развития ХСН актуально и требует динамического изучения всего спектра клинических

проявлений поражения сердечно-сосудистой системы на фоне тиреотоксикоза с комплексной оценкой исходов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1. № 4. – С.135-138.
2. Беленков Ю.Н., Гогин Е.Е., Ольбинская Л.И. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Медицина, 2000. – 416 с.
3. Благодосклонная Я.В., Бабенко А.Ю., Кетлинский С.А. и др. Туморнекротизирующий фактор-альфа в сыворотке крови и его связь с возрастными особенностями клинического течения болезни Грейвса // Мед. иммунология. – 2000. – Т.2. №3. – С.345-350.
4. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. – М.: Медицина, 2000. – С.140-173.
5. Васина Л.В., Митрейник В.Ф., Петрищев Н.Н. Гемостатические свойства эндотелия при диффузном токсическом зобе // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т.49. №5. – С.39-41.
6. Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Кузмичев А.С. и др. Фенотипические и функциональные особенности лимфоцитов периферической крови и иммуногенетическая характеристика больных с диффузным токсическим зобом и узловым эутиреоидным зобом // Медицинская иммунология. – 2000. – Т.2. №4. – С.383-392.
7. Демьянец С.В. Активация как провоспалительного, так и противовоспалительного цитокинов при остром инфаркте миокарда // Вестник РГМУ. – 2003. – № 2/28. – С.11-12.
8. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. – Чита: Поиск, 2000. – 284 с.
9. Маркелова Е.В., Лазанович В.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова и их динамика на фоне лечения тиамидами // Медицинская иммунология. – 2008. – Т.10. №2-3. – С.245-250.
10. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М., 2000. – С.83-95.
11. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: Автореф. дис... д. м. н. – Чита, 2008. – 40 с.
12. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С.9-16.
13. Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий // Врач-аспирант. – 2007. – Т.16. №1. – С.49-53.
14. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2006. – Т.2. №4. – С.21-30.
15. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease // Br J Biomed Sci. – 2007. – Vol.64. №4. – P.164-167.
16. Aust G., Krohn K., Morgenthaler N.G., et al. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues // Eur J Endocrinol. – 2006. – Vol. 154. №1. – P.13-20.
17. Bossowski A., Czarnocka B., Bardadin K., et al. Identification of apoptotic proteins in thyroid gland from patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis // Autoimmunity. – 2008. – Vol.41. №2. – P.163-173.
18. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J., et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // Circulation. – 1998. – № 97. – P.1382-1391.
19. Chen R.H., Chen W.C., Wang T.Y., et al. Lack of association between pro-inflammatory cytokine (IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ ) gene polymorphisms and Graves' disease // Int J Immunogenet. – 2005. – Vol.32. №6. – P.343-347.
20. Evans H., Lewis M.J., Shah A. Interleukin 1 beta modulates myocardial contraction via dexamethasone sensitive production of nitric oxide // Cardiovasc. Res. – 1993. – Vol.27. – P.1486-1490.
21. Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure // Circulation. – 1995. – №92. – P.1479-1486.
22. Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D., et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide // Science. – 1992. – №257. – P.387-389.
23. Gu L.Q., Jia H.Y., Zhao Y.J., et al. Association studies of interleukin-8 gene in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy // Endocrine. 2009 Oct 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19816813>.
24. Gu X.J., Cui B., Zhao Z.F., et al. Association of the interleukin (IL)-16 gene polymorphisms with Graves' disease // Clin Immunol. – 2008. – Vol.127. №3. – P.298-302.
25. Hayashi F., Watanabe M., Nanba T., et al. Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1beta gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells // Clin Exp Immunol. – 2009. – Vol.158. №3. – P.281-286.
26. Inukai Y., Momobayashi A., Sugawara N., Aso Y. Changes in expression of T-helper (Th) 1- and Th2-associated chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes and plasma concentrations of their ligands, interferon-inducible protein-10 and thymus and activation-regulated chemokine, after antithyroid drug administration in hyperthyroid patients with Graves' disease // Eur J Endocrinol. – 2007. – Vol.156. №6. – P.623-630.
27. Kallmann B.A., Huther M., Tubes M., et al. Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM and toward humoral immunity in Graves' disease // Diabetes. – 1997. – Vol.46. – P.237-243.
28. Khalilzadeh O., Anvari M., Momen-Heravi F., et al. Gene polymorphisms of interleukin-4, interleukin-10 and transforming growth factor-beta in Graves' disease // Clin Exp Med. – 2009. – Vol.31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19882211>.
29. Kocjan T., Wraber B., Kocijancic A., Hojker S. Methimazole upregulates T-cell-derived cytokines without improving the existing Th1/Th2 imbalance in Graves' disease // J Endocrinol Invest. – 2004. – Vol.27. №4. – P.302-307.
30. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease // Pflugers Arch. – 2000. – № 440(5 Suppl). – P.94-95.
31. Krown K.A., Page M.T., Nguyen C., et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death // J. Clin. Invest. – 1996. – № 98. – P.2854-2865.
32. Laurberg P., Nohr S.B., Pedersen K. M., et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency // Thyroid. – 2000. – Vol.11. – P.951-963.
33. Levine B., Kalman J., Mayer L., et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // N Engl J Med. – 1990. – Vol.323. – P.236-241.
34. Mukai T., Hiromatsu Y., Ichimura M., et al. Lack of association of interleukin-18 gene polymorphisms with susceptibility of Japanese populations to Graves' disease or Graves' ophthalmopathy // Thyroid. – 2006. – Vol.16. №3. – P.243-248.
35. Murakami S., Okubo K., Tsuji Y., et al. Serum levels of interleukin-12 in Graves' disease and their dynamic changes after surgery // Surg Today. – 2005. – Vol.35. №12. – P.1016-1020.
36. Murray D.R., Freeman G.L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs // Circ. Res. – 1996. – Vol.28. – P.964-971.
37. Nakkuntod J., Wongsurawat T., Charoenwongse P., et al. Association of TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  and IL-1Ra gene polymorphisms with Graves' disease in the Thai population // Asian Pac J Allergy Immunol. – 2006. – Vol.24. №4. – P.207-211.
38. Pagani F.D., Baker L.S., Hsi C., et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- $\alpha$  in conscious dogs // J. Clin. Invest. – 1992. – №90. – P.389-398.
39. Phenekos C., Vryonidou A., Gritzapis A.D., et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) // Neuroimmunomodulation. – 2004. – Vol.4. №11. – P.209-213.
40. Polkowska E., Bossowski A. The role of lymphocytes and secrete cytokines in autoimmune thyroid diseases // Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. – 2009. – Vol.2. №15. – P.114-117.
41. Rauchhaus M., Dohner W., Koloczek V., et al. Systemically

measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol.35 (Suppl. A). – P.1183.

42. *Rauchhaus M., Kolozcek V., Florea V., et al.* The relationship between tumor necrosis factor- $\alpha$  and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Failure.* – 1999. – №1. – P.203.

43. *Schulz R., Panas D., Catena R., et al.* The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha // *Br.J.Pharmacol.* – 1995. – №114. – P.27-34.

44. *Sgarbi J.A., Maciel R.M.* Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 53. №1. – P.5-14.

45. *Shiau M.Y., Huang C.N., Yang T.P., et al.* Cytokine promoter polymorphisms in Taiwanese patients with Graves' disease // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol.40. №3-4. – P.213-217.

46. *Tait K.F., Nithiyanathan R., Heward J.M., Barnett A.H., et al.* Polymorphisms of interleukin 4 receptor gene and interleukin 10 gene are not associated with Graves' disease in the UK // *Autoimmunity.* – 2004. – Vol.37. №3. – P.189-194.

47. *Takeoka K., Watanabe M., Matsuzuka F., et al.* Increase of serum interleukin-10 in intractable Graves' disease // *Thyroid.* – 2004. – Vol.14. №3. – P.201-205.

48. *Thomson A.W. and Lotze. M.T.* *The Cytokine Handbook.* London, San Diego: «Academic Press», 2003.

49. *Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J., et al.* Overexpression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium // *Circulation.* – 1995. – Vol.92. – P.1487-1493.

50. *Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., et al.* Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol.27. – P.1201-1206.

51. *Yamada T., Matsumori A., Sasayama S.* Therapeutic effects of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody on the murine model of viral myocarditis induced encephalomyocarditis virus // *Circulation.* – 1994. – Vol.94. – P.2930-2937.

52. *Zhang J.A., Zhang J., Xu L., et al.* Measurement of IL-12 and IL-18 in sera of patients with autoimmune thyroid disease // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* – 2006. – Vol.22. №5. – P.630-632.

**Информация об авторах:** 664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, tanyagoma@mail.ru; Гома Татьяна Владимировна – аспирант; Хамнуева Лариса Юрьевна – заведующая кафедрой, д.м.н.; Орлова Галина Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н., проф.

© МОРИКОВ Д.Д., ГОРБАЧЕВ В.И., ДВОРНИЧЕНКО В.В. – 2010

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДЕПРЕССИИ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Д.Д. Мориков<sup>1</sup>, В.И. Горбачев<sup>2</sup>, В.В. Дворниченко<sup>1,2</sup>

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

**Резюме.** Статья посвящена современным методам лечения миелотоксического синдрома у онкологических больных после проведенной химиотерапии.

**Ключевые слова:** миелодепрессия, лейкопения, колониестимулирующий фактор.

## THE MODERN METHODS OF THE TREATMENT OF MYELODEPRESSION IN POLYCHEMOTHERAPY

D.D. Morikov<sup>1</sup>, V.I. Gorbachev<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>

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

**Summary.** The article is dedicated to the modern method of the treatment of myelotoxic syndrome in the oncologic patients after chemotherapy.

**Key words:** myelodepression, leukopenia, colony-stimulating factor.

Успехи современной онкологии обусловлены, в первую очередь, внедрением в практику агрессивных программ противоопухолевой терапии. Эти программы, как правило, не обладают достаточной специфичностью, т.е. помимо опухолевых клеток, уничтожают и другие быстропролиферирующие ткани, в первую очередь, костный мозг. Депрессии костномозгового кроветворения сегодня стали закономерным явлением для гематологов и онкологов. Как правило, в клинической практике поражения гемопоэза сочетаются с другими патологическими расстройствами [12,16].

Гематологические осложнения противоопухолевой химиотерапии разной степени выраженности встречаются у 88% онкологических больных. Факторы, влияющие на глубину и частоту гемопоэза, обусловлены резервом кроветворения (облучение или химиотерапия в анамнезе, метастазы рака в костный мозг, возраст больного, степень истощения больного), типом химиотерапевтических препаратов, а также дозами, интервалами между курсами, методами введения и особенностями соматического статуса больного. Согласно литературы, даже небольшое (до 35%) снижение дозы приводит к значительному ухудшению всех показателей противоопухолевого лечения. Между тем, уже при легких нарушениях

гомеостаза химиотерапевты, как правило, значительно редуцируют дозы химиопрепаратов и увеличивают интервалы между курсами [7].

Одним из неблагоприятных клинических проявлений, представляющих угрозу для жизни больного, является миелотоксичность, которая рассматривается как самостоятельный симптомокомплекс – миелотоксический синдром [9,10,16]. Этот факт подтвержден многими исследованиями, в том числе рандомизированными [22,24]. Миелотоксический синдром (МТС) представляет собой комплекс клинико-гематологических расстройств, проявляющийся снижением количества форменных элементов в периферической крови, в основе которого лежит индуцированное нарушение кроветворения гипопластического типа. В отличие от других (немиелотоксических) гемоцитопений, при МТС депрессия кроветворения, как правило, сопровождается угнетением роста других быстропролиферирующих тканей – эпителия кишечника, мочевыводящих путей и др. [9]. Обычно миелодепрессивный эффект возникает на 7-12 день после введения химиопрепаратов, но некоторые из них оказывают отсроченный эффект угнетения гемопоэза в более поздние сроки. Контроль за показателями периферической крови целесообразно продолжать в ряде случаев до 3-6 недель.

Принято считать, что для начала и проведения химиотерапии количество лейкоцитов в периферической крови должно быть не менее 4000 в 1 мкл и тромбоцитов  $120 \times 10^9/\text{л}$ . Поскольку основную защитную роль выполняют нейтрофилы, их число должно быть не менее 1500-2000 в 1 мкл. По литературным данным при проведении химиотерапии в 90% случаев развивается лейкопения 1-2 степени, а у 30-40% больных – 3-4 степени, требующая поддерживающей терапии на протяжении нескольких недель [9,15,20]. При третьей степени гранулоцитопений увеличивается риск развития инфекционных осложнений. При числе гранулоцитов  $0,1 \times 10^9/\text{л}$  высока опасность развития кандидозов и инфекции. При появлении пирогенной реакции возникает фебрильная нейтропения: когда абсолютное число нейтрофилов в лейкоформуле больного менее 1000 в 1 мкл сочетается с повышением температуры тела выше  $38,3^\circ\text{C}$  однократно или  $38^\circ\text{C}$  двукратно с интервалом в один час. Если нейтропения длится более двух недель, повышается вероятность тяжелых осложнений. Тяжесть состояния определяют грибы и грамотрицательные микробы [15, 16].

Для профилактики и купирования костномозговой недостаточности применяют гемопоэтические факторы роста. Гемопоэтические факторы роста – это большое «семейство» цитокинов, ответственных за регуляцию пролиферации, дифференцировки и функциональные особенности всех ростков гемопоэза, воздействие некоторых из них оценено в клинических испытаниях последнего десятилетия. Многие из этих цитокинов играют важную роль не только в гемопоэзе, но и в других биологических процессах, например, в иммуномодуляции, в острых воспалительных реакциях. В то же время часть из них выполняет функции аутокринных или паракринных факторов роста опухоли. Более того, известны также ингибиторы гемопоэза, которые играют важную роль в патогенезе заболеваний. Некоторые из таких цитокинов апробированы в клинических испытаниях в качестве препаратов, снижающих количество активно делящихся гемопоэтических клеток до введения цикло- и фазоспецифичной химиотерапии [1,21]. Однако, последние не всегда дают желаемый результат, а высокая дороговизна и побочные эффекты данных средств не дают оснований рассматривать их в качестве оптимального пособия.

Наиболее известные из гемопоэтических факторов роста, зарегистрированные для использования при миелосупрессии в клинической практике во всем мире: колониестимулирующие факторы (КСФ) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Данные факторы являются наиболее эффективными стимуляторами гранулоцитарного роста кроветворения и позволяют снизить длительность лейкопений и уменьшить число инфекционных осложнений у больных [11,17,18].

При стандартной химиотерапии возможно первичное применение КСФ для профилактики нейтропении, которая определялась после проведенного первого курса химиотерапии. Вторичное использование КСФ подразумевает назначение препарата во время курса химиотерапии, осложнившегося тяжелой миелосупрессией с целью купирования осложнений и избежания необходимости редуцирования доз цитостатических препаратов. И, наконец, Г-КСФ и ГМ-КСФ используют после курса химиотерапии в лечении фебрильной нейтропении для снижения ее продолжительности и осложнений. Однако, строгих рекомендаций для назначения КСФ при проведении стандартной химиотерапии к настоящему времени не разработано из-за отсутствия результатов рандомизированных клинических испытаний [6].

Рекомендацией по использованию онкологами Г-КСФ или ГМ-КСФ могут быть индивидуальные показания для больных с высоким риском миелосупрессии стандартными дозами цитостатиков с целью избежать редуцирования химиотерапии и снижения эффективности.

Для лечения тяжелых форм лейкопении в настоящее

время широко используют получаемые путем генной инженерии лекарственные средства, представляющие собой аналог человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, – препараты молграмостим (син.: лейкомакс), ленограстим, филграстим, пегфлиграстим и др. Эти препараты являются структурными и функциональными аналогами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, стимулирующего рецепторы, расположенные на клеточной мембране плюрипотентных стволовых клеток, к трансформации в мультипотентные клетки – предшественники миелопоэза. Препараты усиливают дифференциацию миелоидных предшественников кровяных клеток и тем самым стимулируют образование гранулоцитов и лимфоцитов. На процесс роста эритроцитов и тромбоцитов эти лекарственные средства существенного влияния не оказывают.

Пегфлиграстим – Г-КСФ пролонгированного действия, что позволяет назначать его однократно, при проведении каждого цикла химиотерапии, потенциально может использоваться у более значительного числа больных, поскольку обладает лучшей переносимостью. Сравнительные рандомизированные клинические исследования у больных раком молочной железы, леченных доксорубицином и доцетакселом, показали, что однократная инъекция Г-КСФ пролонгированного действия – пегфилграстима (100 мкг/кг или 6 мг фиксированная доза), по меньшей мере, равноэффективна ежедневным инъекциям непродолжительного Г-КСФ – филграстима (5 мкг/кг/день) в уменьшении частоты возникновения, длительности частоты фебрильной нейтропении [2]. В сравнимых клинических условиях без поддержки Г-КСФ этот режим сопровождался фебрильной нейтропенией в 38% случаев. Обращает на себя внимание относительно большое количество побочных реакций, связанных с применением Г-КСФ. По данным Т.Ю. Хричковой (1999, 2005), головная боль отмечена в 30% процентов случаев, боли в костях – в 23%, боль в спине – 17,5%, астения – в 11% и боли в животе отмечались у 6 человек на 100 случаев применения препарата. Озноб и лихорадка, также является нередким побочным эффектом введения Г-КСФ [2,18]. Еще одной отличительной особенностью колониестимулирующих факторов, ограничивающих их применение, является довольно высокая курсовая стоимость препаратов [23].

Давно известными и широко применяемыми до настоящего времени являются методы лечения лейкопении, основанные на приеме глюкокортикоидов (в средних и высоких дозах) и различных гемостимуляторов [6,19,20]. Известен способ лечения лейкопении после химиотерапии онкологических больных, разработанный М.Л. Гершанович (1982). Способ заключается в том, что с целью гемостимуляции используются глюкокортикоиды, в частности преднизолон в средних дозах 15-25 мг в сутки. Однако, применение кортикостероидов сопровождается лимфопеническим эффектом, оказывает ulcerогенное и гипертензивное действие, вызывает синдром Иценко-Кушинга, гипокалиемию, иммуносупрессию, синдром отмены, что очень осложняет процесс лечения [2].

В связи с наличием побочных эффектов у применяемых в настоящее время препаратов и отсутствие идеального лекарства от лейкопении, учеными активно проводятся изыскания по созданию методики лечения лейкопении.

Так, например, В.А. Горбунова (1995) создала способ лечения лейкопении путем использования колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – лейкомакса, который стимулирует рост миелоидных клеток-предшественниц, а также усиливает эффекторную функцию зрелых моноцитов и нейтрофилов с целью стимуляции лейкопоэза [3,4]. Г.В. Муравской с соавт. (1996) разработан способ коррекции лейкопении при химиолучевом лечении онкологических заболеваний путем введения перорально волокнистого угольного сорбента в дозе 30-80 мг/кг массы тела и экстракорпорального облученной в дозе 220 Гр аутокрови внутривенно однократно или многократно [8].

С.Г. Ребиковым и соавт. (1998) создан способ криоплазмасорбции, по которому дискретным способом проводят плазмаферез с одномоментной экстракцией до 1,5 л плазмы (1,3-1,5 л) с адекватным замещением низкомолекулярными коллоидами и кристаллоидами. Полученную плазму замораживают, после размораживания ядро преципитации утилизируют, плазму сорбируют на гемосорбенте Актилен-1 [11]. При лечении лейкопении у онкологических больных Ю.С. Сидоренко и соавт. (2004) использовали способ иммунотерапии рекомбинантным интерфероном-2b в суточной дозе  $3 \times 10^9$  МЕ, который инкубируют в термостате в течение 1 часа при температуре  $37^\circ\text{C}$  с 100 мл аутокрови, а затем вводят внутривенно капельно больному в течение 1-1,5 часа, ежедневно, под контролем показателей крови, до достижения содержания лейкоцитов  $> 4 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоцитов  $> 2 \times 10^9/\text{л}$ . Способ позволяет преодолеть лейкопению,

дозолимитирующую токсичность, снизить количество инфекционных осложнений в случае фебрильной нейтропении и сроки лечения [13]. Однако, известные способы обладают низкой эффективностью лечения лейкопении, высокой токсичностью, приводят к дополнительным осложнениям и побочным эффектам и высокой курсовой стоимости.

В настоящее время сохраняется существенная потребность в лекарственных средствах, которые могли бы уменьшить токсическое воздействие цитостатиков и радиоактивного облучения на белые кровяные тельца и стволовые мультипотентные клетки костного мозга и замедлить развитие лейкопении. Это существенным образом расширило бы возможности химио- и радиотерапии и в ряде случаев позволило бы достичь полной ремиссии, и, следовательно, увеличить продолжительность жизни больных [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонева И.И. Динамика уровня цитокинов в крови больных раком яичников при прогрессировании опухоли // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2007. – №6. – С.479-482.
2. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. – М., 1982. – С.32-43.
3. Горбунова В.А. Значение лейкомакса (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в онкологии и гематологии // Вопросы онкологии. – 1995. – Т.41. №1. – С.21-28.
4. Горбунова В.А. Использование лейкомакса с целью интенсификации комбинированной химиотерапии мелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии. – 1995. – Т.41. №1. – С.72-74.
5. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Концепция клиники экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия. – 1995. – Т.1. №1. – С.8-13.
6. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных. – М.: Боргес, 2003. – С.15-18.
7. Евтушенко Г.В., Свицицкий В.С. Побочные эффекты химиотерапии и их коррекция у больных с распространенным раком яичника // Украинский химиотерапевт. журнал. – 2000. – Т.8. №4. – С.32-36.
8. Муравская Г.В., Синайко В.В., Морозова А.А., Крутилина Н.И. Патент 2062102 Российская Федерация, МПК7 А61К33/44, А61К35/14, А61N5/10. Способ коррекции лейкопении при химиолучевом лечении онкологических заболеваний; Науч.-исслед. ин-т онкологии и мед. радиологии МЗ Республики Беларусь. – № 5064653/14; заявл. 30.06.1992; опубл. 20.06.1996, Бюл. №3. – 5 с.
9. Муравьев В.В., Андрюхин В.И., Артеменко А.Г. и др. Миелотоксический синдром: перспективные направления научного поиска // Актуальные вопросы клинической медицины, сохранения здоровья и реабилитации сотрудников специальных войск: материалы науч.-практ. конф. ВМИ ФСБ РФ. – Нижний Новгород, 2005. – С.92-193.
10. Муравьев В.В., Черепанова В.В., Андрюхин В.И. и др. Распространение миелотоксического синдрома среди пациентов гематологических и онкологических стационаров // Нижегородский мед. журн. – 2008. – №6. – С.6-10.
11. Птушкин В.В. Роль гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов в лечении инфекции при нейтропении // Онкология. – 2001. – Т.3. №3. – С.32-36.
12. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 365 с.
13. Сидоренко Ю.С. Экстракорпоральное инкубирование

цитостатиков в естественных средах организма – новые методы эффективной и щадящей химиотерапии рака // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – Т.10-11. № 2-3. – С.35-39.

14. Функциональное состояние клеток крови при миелотоксическом синдроме // Клиническая гематология: материалы междунар. конф. – Ярославль, 2005. – С.236-241.

15. Хричкова Т.Ю. Механизмы развития миелотоксических эффектов в процессе противоопухолевой химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2009. – 52 с.

16. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Матяш М.Г., Симолина Е.И. Механизмы угнетения и восстановления кровотока у онкологических больных в условиях полихимиотерапии // Проблемы онкофармакологии: материалы науч.-практ. конф. – Томск: изд-во ТГУ, 2008. – С.48-52.

17. Хричкова Т.Ю., Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Влияние Г-КСФ на кинетику гемопоэтических предшественников регенерирующего костного мозга // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2005. – №1. – С.56-59.

18. Хричкова Т.Ю., Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Влияние рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и пантогематогена на гемопоэз в условиях цитостатической миелосупрессии // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии. – Томск, 1999. – С.10-12.

19. Хричкова Т.Ю., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Жданов В.В. Новые подходы в создании гемостимуляторов для клинической практики // Человек и лекарство: тез. докл. VII Рос. национ. конгресса. – М., 2000. – С.494.

20. Bodey J.P. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia // Ann. Intern. Med. – 1966. – Vol.64. – P.328-341.

21. Crowford J. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer // NEJM. – 1991. – Vol.325. – P.164-169.

22. Gonzalez-Martin A.J. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: A GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study // Ann Oncol. – 2005. – Vol.16. – P.749-755.

23. Ozols R.F. New treatment for ovarian cancer // Educational lectures 17 th ICACT. – 2006. – P.23.

24. Scarfone G. A multicenter, randomized phase III study of paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor  $> 1$  CM-RT) and IV ovarian cancer (OC) // Proc. ASCO. – 2003. – Vol.22. – P.450 (abs. 1807).

**Информация об авторах:** 664020, г.Иркутск, переулок Пулковский, 26-1, e-mail: mdd71@mail.ru, Мориков Дмитрий Дмитриевич – заведующий отделением анестезиологии и реанимации №4 ГУЗ ООД г. Иркутска; 664079, г.Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГИУВ, тел. (факс) раб.: 8-3952-40-76-70, e-mail: gorbachevvi@yandex.ru, Горбачёв Владимир Ильич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; 664079, г.Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГИУВ, Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, главный врач ИООД, заведующая кафедрой.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЗУБАВИЧЕНЕ Н.М., ШЕЛЕМБА-ЧЕПУРНОВА А.А., ЧЕПУРНОВ А.А. – 2010

### ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИХОРАДКЕ ЭБОЛА

Н.М. Зубавичене, А.А. Шелемба-Чепурнова, А.А. Чепурнов

(ГУ НИИ Клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск, директор – д.м.н., акад. РАМН В.А. Козлов)

**Резюме.** Исследована динамика гемолитической активности комплемента (ГАК) в крови морских свинок при летальной и нелетальной инфекции Эбола. Установлена корреляция сроков нарастания активности комплемента в крови животных с летальностью протекающей инфекции. В случае летальной инфекции, гемолитическая активность стремительно нарастала, и уже через 15 часов с момента инфицирования ее показатели у 100% морских свинок превышали фоновые значения более чем в 2 раза. К концу 1-х суток начиналось снижение ГАК, которое достигало к окончанию инкубационного периода (3-4-е сутки после инфицирования) исходного уровня и затем снижалось до нуля за 2-3 суток до летального исхода. При инфицировании морских свинок нелетальным штаммом вируса Эбола активизация синтеза комплемента происходила лишь в конце инкубационного периода и сопровождалась плавным подъемом, «платообразно»- или волнообразно-повышенным уровнем комплемента на период течения заболевания и нормализацией показателей активности в период выздоровления. Выявленная особенность может быть важной при прогнозировании исхода заболевания.

**Ключевые слова:** гемолитическая активность комплемента, вирус Эбола, морские свинки.

### COMPLEMENT HEMOLYTIC ACTIVITY IN EXPERIMENTAL EBOLA FEVER

N.M. Zubavichene, A.A. Shelemba-Chepurnova, A.A. Chepurnov

(Scientific Research Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia)

**Summary.** The dynamics of hemolytic activity of the complement (HAC) in the blood of guinea pigs was investigated in the non-lethal and lethal Ebola infections. The correlation between the increasing dynamics of HAC in the animal blood with the lethality of infection was established. Animals, which demonstrated the lethal infection, had the rapid increase of HAC immediately after Ebola virus challenge, and in 15 h 100% guinea pigs had the 2-fold raise of HAC from the initial level. At the end of the day 1 HAC began to fall and reached the initial level on day 3-4 (the end of the incubation period), and then fall to zero till preterminal stage of infection. Guinea pigs, which demonstrated non-lethal Ebola infection, had the smooth increase of HAC only at the end of the incubation period with the plateau at the disease stage and the smooth decrease (to the initial level) at the recovery stage. The revealed phenomenon may be very important in prognosticating of the infection outcome.

**Key words:** hemolytic activity of the complement, Ebola virus, guinea pigs.

Известно, что система комплемента играет важную роль в защите организма от бактериальной и вирусной инфекции. Особенностью комплемента являются мультинаправленность его действия (опсонизация, лизирующая активность для микроорганизмов и вирус инфицированных клеток, усиление фагоцитоза, стимуляция медиаторов воспаления) и каскадный механизм активации [1]. До настоящего времени роль комплемента в патогенезе лихорадки Эбола остается неизученной. Между тем она, видимо, существенна. На моделях морских свинок, экспериментально инфицированных летальным и не летальным для них штаммами вируса Эбола, мы выявили значительные отличия динамик гемолитической активности комплемента (ГАК). Для оценки значимости выявленного феномена также исследованы показатели ГАК на других моделях животных и возбудителей.

Цель работы – выявление динамики развития комплементарного ответа на экспериментальную инфекцию Эбола как важного компонента патогенеза и потенциального прогностического признака.

#### Материалы и методы

Вирус Эбола, субтип Заир, штамм Заир дикий (далее ВЭ), получен из музея вирусов ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор». Штамм обладает слабой патогенностью для морских свинок, вызывая у них не летальную инфекцию.

Вирус Эбола, субтип Заир, штамм Заир 8мс (далее 8мс), летальный для морских свинок, получен адаптацией штамма Заир вируса Эбола к морским свинкам путем последовательных пассажей [10].

Инактивированный формалином, очищенный, концентрированный препарат ВЭ штамма Заир 8мс (далее

антиген ВЭ) с исходным биологическим титром  $10^9$  БОЕ/мл и концентрацией белка 1 мг/мл, получен согласно [9].

Вирус гриппа A/Fichi/2/68 (H3N2) вызывает летальную инфекцию мышей ICR, но не летален для морских свинок.

Вирус геморрагической болезни кроликов (РНК-содержащий вирус, принадлежит к семейству калицивирусов), вызывает летальную (более 90%) инфекцию у взрослых кроликов, гибель наступает на 3-4 сутки после инфицирования. Клиника заболевания проявляется геморрагическим диатезом во всех органах, некротическим гепатитом, геморрагической пневмонией с последующим отеком легких, полиорганной недостаточностью.

В опытах использовали беспородных морских свинок массой 200-250 г и кроликов породы «Шиншилла» массой 3,0-3,5 кг. Животных содержали на стандартном рационе в вентилируемых виварных шкафах. Соотношение полов 50% на 50%. В экспериментах участвовали следующие группы животных:

1. Интактные морские свинки, инфицированные ВЭ (n=10);
2. Интактные морские свинки, инфицированные 8мс (n=10);
3. Морские свинки, иммунизированные антигеном ВЭ (n=10);
4. Морские свинки, предварительно (за 21 сутки) иммунизированные антигеном ВЭ, инфицированные 8мс (n=10);
5. Морские свинки, инфицированные вирусом гриппа A/Fichi/2/68 (H3N2) (n=10);
6. Кролики, инфицированные вирусом геморрагической болезни кроликов (n=6);
7. Интактные морские свинки (отрицательный контроль) (n= 6).

Инфицирование морских свинок проводили внутрибрюшинно в дозе  $10^3$  БОЕ/животное как для 8мс, так и для ВЭ. Иммунизацию морских свинок антигеном ВЭ проводили внутримышечно в дозе 100 мкг очищенного цельновирионного вирусного препарата на животное. Группа 4 была иммунизирована одновременно с инфицированием основных групп морских свинок непосредственно во время эксперимента в той же дозе для оценки влияния антигена ВЭ на динамику ГАК. Группа 5 была инфицирована вирусом гриппа интраназально в дозе  $10^5$  ИЭД<sub>50</sub> на каждое животное. Кроликов инфицировали вирусом геморрагической болезни кроликов внутримышечно в дозе  $10^3$  БОЕ/мл.

Кровопускание у животных всех групп проводили с интервалом 3 ч, начиная с 0 ч (фон) до 30 ч и далее 2 раза в сутки до 21 дня. На каждую экспериментальную точку брали от 4-х до 6-и морских свинок. Образцы проб крови получали из краевой вены уха каждые 3 часа от момента инфицирования, начиная с 0 ч (фон).

Оценку гемолитической активности комплемента проводили микрометодом по [8] в собственной модификации. Титрование ГАК выполняли в полистироловых 96-луночных круглодонных планшетах для иммунологических реакций. Разведения образцов сыворотки готовили в соотношении 1/2, 1/5, 1/10, 1/12, 1/15, 1/17, 1/20, 1/25 и далее прибавляя 5 мкл на каждом последующем разведении. В каждую лунку вносили 50 мкл физиологического раствора, 25 мкл разведенный комплемент содержащей сыворотки, добавляли 50 мкл гемолитической системы. Гемолитическую систему готовили соединением равных частей 2%-ной взвеси эритроцитов барана и коммерческой антибараньей гемолитической сыворотки с последующей инкубацией 15 мин при температуре 37°C. Инкубацию реакционной смеси, состоящей из образцов сыворотки, физиологического раствора и гемолитической системы, проводили в термостате 45-60 мин. Учет результатов осуществляли визуально. Последнее разведение сыворотки, в котором еще наблюдался 100%-ный гемолиз эритроцитов, принимали за 1 гемолитическую единицу (ЕД) [8]. Таким образом, было определено, что в 1 мл нормальной (фоновой) сыворотки содержится 30-45 ЕД. Разброс данных каждого измерения не превышал 10 ЕД.

На модели морских свинок, инфицированных 8мс и ВЭ, изучали отличия в динамике ГАК в сыворотке крови при летальной и не летальной инфекции. Исследованы также изменения ГАК в ответ на введение морским свинкам антигена ВЭ. В качестве группы сравнения использовали интактных морских свинок с аналогичным режимом содержания и отбора крови. Для оценки динамики комплемента при других инфекциях, в том числе летальной геморрагической, использованы возбудители гриппа и геморрагической болезни кроликов.

Исследования выполнялись с учетом требований гуманного отношения к животным и этических норм. Статистический анализ материалов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В группе морских свинок, инфицированных ВЭ (рис. 1), мы зарегистрировали двухволновую кривую с латентным периодом с 0-х до 3-х суток, плавным подъемом активности системы комплемента на 4-7-е сутки. Максимальные показатели активности комплемента 95-

100 ЕД соответствовали 7-м суткам, с последующим снижением значений гемолитической активности комплемента на 9-10-е сутки, после чего наблюдали второй пик повышения активности системы комплемента, но при этом значения были более низкими – около 60 ЕД. Далее кривая плавно снижалась, и к 16-21-м суткам значения активности комплемента вернулись к фоновым значениям 30-45 ЕД. В целом, динамика ГАК напоминала кривую температуры тела как клинического проявления болезни и свидетельствовала об альтернативном пути активации комплемента непосредственно в ответ на введение возбудителя [6].

Иная динамика ГАК отмечена при заражении морских свинок летальным для них штаммом 8мс. К концу 1-х суток (24 ч с момента заражения) регистрировались

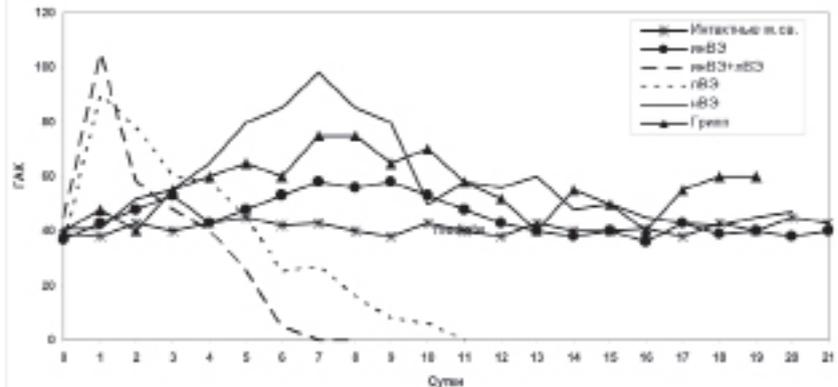


Рис. 1. Изменение гемолитической активности комплемента в ответ на введение препаратов ВЭ и вируса гриппа. Приведены данные по группам: интактные морские свинки (отрицательный контроль); морские свинки, иммунизированные и инфицированные ВЭ; морские свинки, предварительно (за 21 сутки) иммунизированные и инфицированные ВЭ; морские свинки, инфицированные летальным штаммом ВЭ-8мс (инВЭ+лВЭ); морские свинки, инфицированные летальным для них штаммом ВЭ-8мс (лВЭ); морские свинки, инфицированные диким (нелетальным для них) штаммом ВЭ (нВЭ); морские свинки, инфицированные вирусом гриппа А (H3N2).

максимальные значения ГАК 90-95 ЕД (рис. 1). На 2-е сутки (48 ч) кривая начала резко снижаться. К 4-5-м суткам от заражения значения ГАК достигли фоновых значений и продолжали снижаться. На 8-9-е сутки ГАК обнаруживали в следовых количествах 8-16 ЕД. На 9-11-е сутки у части больных животных активность комплемента падала до 0 ЕД, после чего наступала гибель животных. В этот же период течения инфекции у этих животных наблюдали понижение ректальной температуры до 35-36°C, анорексию, кахексию, адинамию, кровавый понос (диарею с примесью крови).

Ранее показано, что однократная иммунизация инактивированным антигеном ВЭ, не только не создает протективного иммунитета [10], но и может приводить к ускоренной гибели вакцинированных морских свинок после заражения 8мс. Интересно было посмотреть на реакцию комплемента на заражение у однократно вакцинированных животных. При заражении морских свинок, предварительно иммунизированных антигеном (срок после иммунизации 21 сутки), штаммом 8мс отмечали сходный характер кривых изменения ГАК, как и при инфицировании неиммунных морских свинок летальным штаммом (рис. 1). Отличия состояли в более резком подъеме и в последующем более крутом спаде. К концу 1-х суток после инфицирования ГАК достигала значений 100-110 ЕД, а к концу 2-х суток активность снизилась вдвое (55-60 ЕД). На 3-4-е сут. ГАК достигла фоновых значений и продолжала резко снижаться. На 5-е сут. после инфицирования ГАК была вдвое ниже фоновых значений, а к 6-м суткам определялась на уровне следов: 0-10 ЕД, после чего 2-3 сут. держалась на уровне 0 ЕД, совпадая с тяжелым предагональным состоянием животных с температурой тела 34-36°C. Гибель животных наступала на

6-8-е сут. после заражения, средняя продолжительность жизни у однократно иммунизированных животных была на 2-3-е сут. короче, чем у неиммунных.

Можно предположить, что в данном случае комплемент мог активизироваться как по альтернативному, так и по классическому пути за счет циркуляции противовирусных иммуноглобулинов в крови, что, по-видимому, и привело к более высоким значениям ГАК, чем у интактных животных.

Для оценки влияния на активизацию комплемента белков ВЭ группе животных вводили инактивированный очищенный цельновирионный антиген ВЭ. Наблюдали небольшое волнообразное повышение активности ГАК до значений, не превышающих 60 ЕД (максимальные значения на 7-9-е сутки) (рис. 1). После 11-х суток показатели активности комплемента нормализовались, достигли фоновых значений и уже не повышались. Небольшой подъем активности комплемента у иммунизированных животных на 4-10-е сутки может быть объяснен иммунной перестройкой организма в ответ на стимуляцию чужеродным вирусным белком.

Характер кривой также имеет четко выраженные последовательные «подъем», «плато» и «снижение» ГАК, но значения активности комплемента невысокие, в пределах 50-60 ЕД, что скорее всего, говорит о стандартной реакции на чужеродный антиген. Такой характер кривых нарастания ГАК соответствует классическому пути активации системы комплемента, обусловленному иммунными комплексами, а также последовательным синтезом IgM и IgG [3,4,6,7]. Из сказанного следует, что реакция комплемента опосредована не свойствами белков, составляющих ВЭ, а биологией развития инфекции в ее летальном варианте.

Таким образом, в случае развития у морских свинок летальной инфекции Эбола происходит качественно иная реакция иммунной системы на патоген, чем при нелетальной инфекции. V.E Volchkovet и соавт. [17] ранее было показано, что эти штаммы имеют отличия в несколько нуклеотидных замен [12,13,17]. Большинство из них локализованы в некодирующих или «молчащих» областях вирусного генома, а наиболее существенные в гене, кодирующем нуклеопротеин и белок Vp24. Хотя биологический смысл этих замен не установлен, можно предположить, что они обеспечивают либо более высокий уровень вируспродукции, либо иммуносупрессирующие свойства для более летального штамма. Каким образом это коррелирует с выявленным характером активации комплемента пока непонятно. Одна из функций системы комплемента состоит в активации макрофагов [11,14,18], и этот процесс взаимозависим. Возможно, ранняя активация комплемента при летальной инфекции связана с тем, что макрофаги являются первичной мишенью ВЭ.

Для того, чтобы понять, является ли такая динамика ГАК характерной особенностью лихорадки Эбола, мы использовали для сравнения инфицирование морских свинок вирусом гриппа и инфицирование кроликов геморрагической болезнью кроликов. При заражении морских свинок вирусом гриппа (рис. 1) наблюдали характер кривой ГАК, в целом схожий с таковым при нелетальной инфекции Эбола (кроме 2-х волнового течения). В период с 0 по 4 сутки наблюдали латентный период, за которым последовал более пологий подъем увеличения активности комплемента с 5-х суток. Увеличение активности комплемента до значений 80-85 ЕД продолжалось до 8-х суток после заражения. Затем последовала платообразная часть кривой до 12 суток, после чего активность комплемента начала медленно снижаться. Однако, вплоть до окончания эксперимента (21 сутки) значения активности комплемента не вернулись к исходным значениям, а продолжали оставаться на несколько повышенном уровне 55-65 ЕД. Такой характер кривых нарастания активности комплемента соответствует классическому пути активации комплемента [2,3]. Таким образом, характер кривых

нарастания активности комплемента в случаях инфицирования морских свинок не летальными для них вирусами (Эбола Заир, грипп) носит схожий характер.

Очень важно было проверить реакцию системы комплемента на другой летальной модельной геморрагической вирусной инфекции. В качестве таковой мы выбрали геморрагическую болезнь кроликов. Это молниеносная, высоко летальная, (более 90%) инфекция кроликов, гибель при которой наступает на 3-4 сутки после инфицирования. Клиника заболевания проявляется геморрагическим диатезом во всех органах, некротическим гепатитом, геморрагической пневмонией с последующим отеком легких, полиорганной недостаточностью.

Из полученных результатов титрования ГАК видно, что при летальной инфекции кроликов мы не наблюдали резкого подъема активности комплемента после инфицирования, как впрочем, и весь период болезни (табл. 1). Лишь за 7-10 ч до гибели наблюдали снижение активности комплемента вплоть до 0 значений. Следует отметить изначально более низкие значения ГАК в крови кроликов по сравнению с ГАК морских свинок, т.к. высокое содер-

Таблица 1  
Значения ГАК в крови кроликов и морских свинок при разных летальных инфекциях

Сроки взятия проб сыворотки (час)	ГАК* (ЕД), морские свинки при инфицировании вирусом Эбола Заир8мс	ГАК (ЕД), кролики при инфицировании вирусом ВГБК
0	35	5-10
3	24	5-10
6	88	5-10
9	52	5-10
12	63	5-10
15	87	5-10
18	92	5-10
21	93	5-10
24	88	5-10
27	82	5-10
30	65	5-10
33	н.д.	5-10
36	н.д.	5-10
39	н.д.	2-5
48	65	2-5
51	60	0

Примечание: ГАК морских свинок представлена в виде средних значений.

жание комплемента в крови морских свинок является их биологической особенностью. В целом по результатам проведенных экспериментов по инфицированию животных летальными вирусами можно предположить, что феномен раннего (в часы) реагирования системы комплемента на факт инфицирования является уникальной особенностью вируса Эбола.

В контрольной группе интактных морских свинок весь период наблюдения ГАК колебалась в пределах 30-45 ЕД, т.е. не было выявлено влияния физических условий, а также фактора множественных кровопусканий на активность системы комплемента.

Корреляция летального течения инфекции с активацией ГАК в первые сутки после инфицирования позволили предположить, что выявленная особенность может быть важной при прогнозировании исхода заболевания. Для уточнения этого предположения нами был проведен эксперимент на группе из 10 животных. Морские свинки были инфицированы штаммом 8мс в минимальной летальной дозе (1-5 ЛД<sub>50</sub>) с таким расчетом, чтобы часть животных погибла, а часть животных выжила. Через 18 часов после инфицирования у всех морских свинок прижизненно была взята кровь и определена ГАК. За животными наблюдали 21 сутки – учитывали внешний вид животных, аппетит, ректальную температуру, гибель животных.

ГАК в сыворотках крови этих животных и сроки их гибели (табл. 2) демонстрируют обратную зависимость летальности и сроков продолжительности жизни после инфицирования от величины ГАК в первые сутки после заражения. Чем больше показатели ГАК превышают

Таблица 2  
Соотношение ГАК инфицированных морских свинок через 18 часов после инфицирования и сроков их гибели

№ животного	Гемолитическая активность комплемента (ЕД)	Сроки гибели (сут)
1	85	8
2	75	7
3	75	9
4	75	11
5	70	13
6	65	10
7	60	16
8	55	18
9	45	нет гибели
10	40	нет гибели

нормальные значения (35-45 ЕД), тем вероятнее и скорее наступает гибель животного. И наоборот, у животного, продемонстрировавшего незначительное повышение

ГАК (55 ЕД), течение инфекционного процесса было не тяжелым, ректальная температура повысилась во второй волне инфекции. Гибель этого животного наступила позднее на 9-10 сут., чем у животных, у которых ГАК превысила 75 ЕД. Следовательно, величина показателей ГАК в крови инфицированных животных, может говорить о сроках гибели животного. Феномен «прогностического признака» при других вирусных инфекциях встречается в научной литературе. Так, например, при ВИЧ-инфекции предлагается использовать  $\beta$ -2-микроглобулина (неоптерин), как прогностический маркер сроков и вероятности летального исхода [15,16].

Научное объяснение феномену раннего реагирования (15-18 часов) системы комплемента крови в организме, инфицированном летальной инфекцией Эбола, приводящего к запуску иммуносупрессивных и деструктивных механизмов развития заболевания, приводящего к летальному исходу, возможно, позволило бы вмешаться в развитие инфекционного процесса лихорадки Эбола и влиять на благоприятный исход этого заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И. Основы иммунитета // Соросовский Образовательный журнал. – 1996. – №5. – С.4-10.
2. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб.дело. – 1981. – №8. – С.493-495.
3. Дадаева А.А., Сизикова Л.П., Чепурнов А.А. Штаммовые отличия репродукции вируса Эбола в перитонеальных макрофагах и эксплантатах аорты морских свинок // Вопр. вирусол. – 2004. – Т.49. №2. – С.11-17.
4. Игнатов С.Г., Драгунова С.Ф., Перелыгин В.В., А.А. Воробьев А.А. Роль комплемента в защите макроорганизма от бактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1987. – №5. – С.97-102.
5. Клейтман Е.И., Васильев Н.В. Неспецифические реакции организма на введение вакцин различной степени сложности. – Томск: Изд-во Томского университета, 1970. – 206 с.
6. Маянский А.Н., Куравская М.С., Пикуза О.И. и др. Опсоническая функция альтернативного пути активации комплемента: способ определения и клиническая характеристика // Иммунология. – 1982. – №3. – С.84-87.
7. Мешкова Р.Я. Иммунопрофилактика: Руководство для врачей. – Смоленск: СГМА, Русич. – 1999. – 256 с.
8. Соколов М.И., Синицкий А.А., Ремезов П.И. Вирусологические и серологические исследования при вирусных инфекциях. – Л.: Медицина, 1972. – 216 с.
9. Чепурнов А.А., Мерзликин Н.В., Рябчикова Е.И., Воробьева М.С. Получение очищенного вируса Эбола // Вопр. вирусол. – 1994. – Т.39. №6. – С.254-257.
10. Чепурнов А.А., Чернухин И.В., Терновой В.А. и др.

Попытка получения вакцины против лихорадки Эбола // Вопр. вирусол. – 1995. – Т.40. №6. – С.257-260.

11. Bertheussen K., Seljelid R. Receptors for complement on echinoid phagocytes. I. The opsonic effect of vertebrae sera on echinoid phagocytosis // Dev Comp Immunol. – 1982. – Vol.6. №3. – P.423-431.

12. Chepurnov A.A., Zubavichene N.M., Dadaeva A.A., Volchkov V.E. Influence of selective passages on the change of Ebola virus virulence // Abstracts of International Conference on Bacterial and Viral Virulence Factors. – Smolenice, Slovakia. – 2000, 24-28 Sep. – P.58.

13. Chepurnov A.A., Zubavichene N.M., Dadaeva A.A. Influence of selective passages on the change in Ebola virus properties // Infect. Dis. Rev. – 2001. – Suppl. 3. – P.30-36.

14. Kokoshis P.L., Di Luzio N.R. Serum lysozyme: an index of macrophage function // J. Reticuloendothel Soc. – 1979. – Vol.25. №1. – P.85-99.

15. Sepp N., Fritsch P.Q. Can Cyclosporin A treatment in psoriasis: Monitoring by neopterin concentrations in serum and urine // Pteridines. – 1993. – Vol.4. – P.149-152.

16. Strohmaier W., Maurutz W., Gaudernak T., et al. Septic focus localized by determination of arterio-venous difference in neopterin blood levels // Circulatory Shock. – 1992. – Vol.38. – P.219-221.

17. Volchkov V.E., Chepurnov A.A., Volchkova V.A., et al. Molecular characterization of guinea pig-adapted variants of Ebola virus // Virology. – 2000 – Vol.277 – P.147-155.

18. Williams D.L., Sherwood E.R., Browder I.W., et al. The role of complement in glucan-induced protection against septic shock // Circ Shock. – 1988. – Vol.25. №1. – P.53-60.

**Информация об авторах:** 630047, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, тел. (383) 236-03-29, Чепурнов Александр Александрович.

© САЙФУТДИНОВ Р.Р., БОГОЯВЛЕНСКИЙ В.Ф., АРЛЕЕВСКИЙ И.П., САЙФУТДИНОВ Р.Г. – 2010

### АНТИТЕЛА К ФОСФОЛИПИДАМ У БОЛЬНЫХ ИБС

Р.Р. Сайфутдинов, В.Ф. Богоявленский, И.П. Арлеевский, Р.Г. Сайфутдинов

(Казанская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. К.Ш. Зыятдинов, кафедра терапии № 1, зав. – д.м.н., проф. Р.Г. Сайфутдинов; Республиканская клиническая больница № 3 МЗ РТ, гл. врач – к.м.н. А.Р. Абашев, г. Казань)

**Резюме.** У здоровых лиц и больных с ИБС (стенокардия напряжения и инфаркт миокарда) исследованы антитела к фосфолипидам (аФЛ). У здоровых лиц аФЛ во фракции IgG определялись в 26,7% случаев, а во фракции IgM – в 16,7%. У всех больных с ИБС выявлены аФЛ, в основном во фракции IgG. Тяжесть осложнений при ИБС имеет прямую зависимость от величины титра IgG в крови больных. Чем выше его уровень, тем серьезнее осложнения ожидаются. При наличии невысокого уровня титра IgG в крови осложнения бывают редки.

**Ключевые слова:** ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, антитела к фосфолипидам.

## THE ANTIBODIES TO PHOSPHOLIPIDS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

R.R. Saifutdinov, V.F. Bogojavlenski, I.P. Arleevski, R.G. Saifutdinov  
(Kazan State Medical Academy, Republican Clinical Hospital № 3, Kazan)

**Summary.** Antibodies to phospholipids (aPP) in healthy persons and patients with ischemic heart disease (IHD) (stenocardia and acute myocardial infarction) have been investigated. In healthy persons aPP in fraction IgG were determined in 26,7% of cases, and in fraction IgM – in 16,7%. In all patients with IHD aPP were revealed basically in fraction IgG. The higher level of aPP is the more severe complications are expected. In low level of IgG in blood complications arise rarely.

**Key words:** ischemic heart disease, stenocardia, acute myocardial infarction, antibodies to phospholipids.

Антитела к фосфолипидам (аФЛ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующая с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами (глицерофосфолипидами) или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками.

История изучения аФЛ началось с разработки А. Wassermann лабораторного метода диагностики сифилиса [3,18,19].

В 1941 году было установлено, что основным антигенным компонентом в реакции Вассермана является фосфолипид, названный кардиолипином [15,16,17].

В 1952 году в сыворотке больных системной красной волчанкой (СКВ) был обнаружен фактор, ингибирующий *in vitro* реакцию свертывания крови [5], легко абсорбирующийся из сыворотки с помощью фосфолипидов [12]. Этот ингибитор был выявлен не только при СКВ, но и при других заболеваниях (исключая сифилис) [7]. Хотя его присутствие в сыворотке ассоциировалось не с кровоточностью, а с тромбозами, он получил название «волчаночный антикоагулянт» (ВА). ВА представляет собой иммуноглобулин, влияющий на комплекс протромбин-тромбин, взаимодействуя с фосфолипидной порцией протромбин-активаторного комплекса. Активность ВА обладают IgG- и IgM-фракции иммуноглобулинов. Развитие у больных с ВА геморрагических осложнений связано с сопутствующей тромбоцитопенией или дефицитом протромбина [1,2].

В 1990 году было показано, что аКЛ, выявляемые в сыворотках больных с антифосфолипидным синдромом (АФС), связываются с кардиолипином только в присутствии кофактора  $\beta_2$ -гликопротеин-I ( $\beta_2$ -ГП-I) [9,13].

Синтез аФЛ возможен в норме, поэтому низкий уровень антител иногда обнаруживают в крови здоровых людей, в основном аКЛ во фракции IgG. В популяции он выявляется от 0% (4) до 7,5% [11]. По данным литературы нет различий в содержании их у мужчин и женщин.

Клиническое значение аФЛ у «здоровых» лиц (то есть не имеющих явных симптомов заболеваний) неизвестно, а результаты противочувствительны [8].

В настоящее время аФЛ изучаются не только при АФС, но и анализируется их роль в развитии тромбозов при кардиологической, неврологической, гематологической, нефрологической и гастроэнтерологической патологии.

Цель: оценить у мужчин уровень антител к фосфолипидам у здоровых лиц и у больных ИБС, проследить у последних развитие осложнений через 2 года.

### Материалы и методы

Изучены титры антител к фосфолипидам: у 30 здоровых мужчин (средний возраст 53,8±3,9 лет); у 86 мужчин с ИБС (средний возраст 58,3±1,02 лет), куда входили больные со стенокардией напряжения (СН) (n=36, средний возраст 57±1,3) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) (n=49, средний возраст 60±1,5). Кровь забирали утром, натощак. Плазму получали центрифугированием при 800 г в течение 12 мин на центрифуге фирмы «Дастан» (Россия). Антитела к фосфолипидам (нг/мл) определяли

на иммуноферментном анализаторе «Сапфир» (Россия). Использовали наборы для иммуноферментного анализа фирмы «Orgentec» (Германия). В последующем, через 2 года, был проведен опрос обследованных пациентов, отклик составил 75%. Значимость.

### Результаты и обсуждение

При анализе данных, полученных при обследовании здоровых мужчин, выявлено, что в 26,7% случаев определялись аФЛ во фракции IgG в титре 8,2±0,7, а IgM – у 16,7% лиц в титре 6,1±0,4 (табл. 1).

Таблица 1

Выявление аФЛ в крови здоровых лиц

Показатели	Практически здоровые лица (n=30)	M±m
IgG (нг/мл) n (%)	8 (26,7)	8,2±0,7
IgM (нг/мл) n (%)	5 (16,7)	6,1±0,4

Как видно, у здоровых мужчин, аФЛ во фракции IgM встречаются почти в 2 раза реже, чем во фракции IgG. Также можно отметить, что и титр их ниже.

Какова ситуация по встречаемости аФЛ у мужчин? В наше поле зрения попала только одна работа [6], посвященная данной проблеме. Авторы выявили аКЛ у здоровых мужчин во фракциях IgG, IgM и IgA в 1,8%, 1% и 2,2% случаях, соответственно.

В связи с отсутствием в литературе данных об определении количественного спектра антител к фосфолипи-

Таблица 2

Титр IgG и IgM (M±m) у практически здоровых лиц и обследованных больных ИБС

№	Обследованные	IgG	IgM
1	Практически здоровые лица (n=30)	8,2±0,7	6,1±0,4
2	СН (n=15)	13,2±2,27	2,8±0,62
3	ОИМ (n=15)	16,3±3,61	2,6±0,54
	p	1,2<0,05; 1,3<0,01	1,2>0,05; 1,3>0,05

дам у больных ИБС, мы, на втором этапе, исследовали кровь на наличие IgM и IgG у 15 больных со стабильной стенокардией и 15 – с ОИМ (табл. 2).

В данной группе больных у всех обнаружены аФЛ. Однако в повышенном титре они присутствуют только в IgG. По этому в дальнейшем было принято решение определять только данный иммуноглобулин.

В последующем аФЛ во фракции IgG у больных со стенокардией напряжения были обнаружены в концентрации 14,4±2,27 нг/мл, а при ОИМ – 17,3±6,31 нг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Уровень IgG нг/мл (M±m) у больных со стабильной стенокардией и ОИМ

№	Обследованные	IgG
1	Норма	8,2±0,7
2	СН (36)	14,4±2,27
3	ОИМ (49)	17,13±3,61
	p	1,2<0,01; 1,3<0,01

Как видно из данной таблицы, у всех больных с ИБС повышено содержание аФЛ фракции IgG. Однако при

ОИМ его уровень был несколько больше, чем у больных с СН.

В последующем, через 2 года, был проведен опрос обследованных больных, отклик составил 75%. Было выявлено что количество и тяжесть осложнений напрямую зависят от уровня аФЛ в крови (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость тяжести осложнений, от титра аФЛ во фракции IgG у обследованных больных ИБС

n	Осложнения	Норма	IgG
11	Смерть	8,8±0,3	45,17±17,3
12	ОИМ или повторный ОИМ		19,21±2,47
33	Без осложнений		8,6±0,79
	p		1,2<0,01; 1,3<0,01; 2,3<0,05

Как мы видим, тяжесть осложнений напрямую зависит от уровня титра аФЛ. У больных со СН с высоким титром IgG 10% больных впоследствии умерло и у 55% развился повторный ОИМ. В то время как у больных с ОИМ, имеющих изначально высокий уровень титра IgG в крови, умерло 18,2%.

Немногочисленные литературные данные говорят, что наличие высокого уровня аФЛ приводит в дальнейшем к более тяжелому течению ИСБ. Так А. Hamsten, R. Norberg, M. Bjorkholm (1989) определяли в динамике антитела к кардиолипину (аКЛ) у 62 больных, перенесших ОИМ в возрасте до 45 лет, и обнаружили увеличение концентрации антител у 21% больных. Больные с аФЛ и без аФЛ не различались по частоте основных факторов

риска ИБС, данным коронарографии, однако у больных с аФЛ в постинфарктном периоде достоверно чаще развивались осложнения, связанные с тромбозами. В течение 36-64 месяцев наблюдения у 2/3 больных с аФЛ отмечались такие сосудистые осложнения, как инсульт, тромбоз артерий нижних конечностей, повторный ОИМ, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен голени (10).

К.Е. Morton и соавт. (1986) определяли аКЛ в крови у 83 больных ИБС перед операцией аортокоронарное шунтирование (АКШ), через 7-10 дней, затем через 3 и 11-13 месяцев после операции. Отмечена определенная связь между повышением уровня аКЛ и развитием поздней окклюзии шунта. Кроме того, повышенный титр аКЛ определялся у 80% больных после АКШ и особенно у больных, перенесших ОИМ.

Следовательно, изначально высокий уровень титра IgG в крови больных является фактором риска более тяжелого течения заболевания.

Таким образом, можно сделать ряд выводов: не у всех здоровых людей в крови определяются аФЛ, если это аФЛ, то во фракции IgM они встречаются реже, чем во фракции IgG. У всех больных с ИБС в крови имелись аФЛ, по аналогии со здоровыми людьми уровень IgG, у больных с ИБС значительно выше, чем уровень IgM, который не превышает норму. У больных, перенесших ОИМ, титр IgG выше, чем у больных со стабильной стенокардией. Тяжесть осложнений имеет прямую зависимость от величины титра IgG в крови больных, и чем выше уровень аФЛ, тем серьезнее осложнения ожидаются у больного, тогда как при наличии невысокого уровня титра IgG в крови осложнения бывают относительно редки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Прудникова Л.З. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // Тер. арх. – 1988. – №10. – С.84-86.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М., 2004. – 440 с.
3. Alarcon-Segovia D. The antiphospholipid story // J. Rheumatology. – 2003. – Vol.10. – P.1893-1896.
4. Cervera R., Font J., Lopez-Soto A., et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients // Ann Rheum. Dis. – 1990. – Vol.49. – P.109-113.
5. Conley C.L., Hartmann R.C. Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus // J. Clin. Invest. – 1952. – Vol.31. – P.621-622.
6. El-Roeiy A., Glicher N. Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol.72. – P.596-602.
7. Feinstein D.I., Rapaport S.I. Acquired inhibitors of blood coagulation // Prog. Hemostasis Thromb. – 1972. – Vol.1. – P.75-95.
8. Finazzi G. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk? // Curr. Epidemiol. Report. – 2001. – Vol.3 – P.271-278.
9. Galli M., Comfurius H., Hemker M. Anticardiolipin antibodies (FCF) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor // Lancet. – 1990. – Vol.335. – P.952-953.
10. Hamsten A., Norberg R., Bjorkholm M. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events // Lancet. – 1989.

– Vol.2. – P.486-489.

11. Kalunian K.C., Peter J.B., Middlekauf H.R., et al. Clinical significance of a single test for anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus // Am. J. Med. – 1988. – Vol.85. – P.602-608.
12. Lee S.L., Sanders M.A. A disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus // J. Clin. Invest. – 1955. – Vol.34. – P.1814-1822.
13. McNeil H.P., Simpson R.J., Chesterman C.N., Kliris S.A. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol.87. – P.4120-4124.
14. Morton K.E., Gavaghan T.P., Krilis S.A., et al. Coronary artery bypass graft failure – an autoimmune phenomenon? // Lancet. – 1986. – Vol.11. – P.1353-1357.
15. Pangborn M.C. A new serologically active phospholipids from beef heart // Proc. Soc. Exp Biol. – 1941. – Vol.48. – P.484-486.
16. Pangborn M.C. Isolation and purification of a serologically active phospholipids from beef heart // J. Biol. Chem. – 1942. – Vol.143. – P.247.
17. Pangborn M.C. Acid cardiolipin and an improved method for the preparation of cardiolipin from beef heart // J. Biol. Chem. – 1944. – Vol.153. – P.343.
18. Wassermann A., Neisser A., Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis // Deutsche Med. Wochenschr. – 1906. – Vol.32. – P.745-746.
19. Wasserman A. Über die entwicklung und den gegenwartigen stand der serodiagnostik gegenüber syphilis // Berl Klin Wchnschr. – 1907. – Bd. 44. – S.1599.

**Информация об авторах:** 420012, г. Казань, ул. Муштары, дом.1. ГОУ ДПО КГМА Росздрави, кафедра терапии, Сайфутдинов Ринат Рафикович - аспирант кафедры терапии, rgsbancorp@mail.ru; Богоявленский Владимир Феокистович - д.м.н., профессор, Сайфутдинов Рафик Галимзянович - зав. кафедрой, д.м.н., профессор.

## ЛЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА ПУТЕМ ТОННЕЛЬНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Е.А. Кальк, А.В. Виноградова, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра терапевтической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. В.Д. Молоков, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра стоматологии ФПК и ППС, зав. – к.м.н., доц. А.В. Виноградова)

**Резюме.** Метод «тоннельной реваскуляризации» предупреждает вторичное инфицирование тканей пародонта микрофлорой полости рта, стимулирует бактерицидную и фагоцитарную функции лейкоцитов и макрофагов, активизирует новообразование и созревание коллагеновых волокон, составляющих основу всех тканей пародонта. Результатом этого является ускорение восстановления полноценной структуры тканей пародонта при пародонтите.

**Ключевые слова:** пародонтит, репаративные процессы.

## TREATMENT OF EXPERIMENTAL PARODONTITIS BY MEANS OF TUNNEL REVASCULARIZATION

E.A.Kalk, A.V.Vinogradova, L.S. Vasilyeva, V.D.Molokov  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The method of «tunnel revascularization» prevents secondary infecting of parodontal tissue by an oral cavity microflora, stimulates bactericidal and phagocytosis functions of leukocytes and macrophages, activates a new formation and maturing the collagenic fibers, forming a basis of all parodontal tissue. It results in acceleration of restoration of high-grade structure of parodontal tissue in parodontitis.

**Key words:** parodontitis, reparation processes.

Пародонтит, несмотря на применение большого арсенала различных способов медикаментозного и хирургического лечения, занимает первое место как причина потери зубов у людей старше 30 лет. Удаление зубов вследствие патологии пародонта почти в 5 раз превышает потерю зубов от кариеса и его осложнений [7]. Для успешного лечения пародонтита, с точки зрения его патогенеза, равноценное значение имеет разработка способов противовоспалительной антибактериальной терапии и стимуляции репаративных процессов, обеспечивающих надежное укрепление зуба в зубной альвеоле.

Цель исследования: экспериментальная оценка эффективности применения хирургического способа стимуляции репаративных процессов при пародонтите путем тоннельной реваскуляризации тканей пародонта.

## Материалы и методы

Эксперимент проведен на 49 беспородных белых крысах массой 150-170 г. Пародонтит моделировали наложением шелковой лигатуры в десневые бороздки нижних резцов на 7 суток. После снятия лигатуры 28 крысам не проводили лечения (контрольная группа), а 21 крысе (подопытная группа) в течение трех суток проводили антибиотикотерапию (транс-мембранный диализ линкомицина по 20 минут ежедневно [7]), а затем хирургическим путем, с помощью спицы Киршнера диаметром 1 мм, формировали по 2 поднадкостничных «тоннеля» вдоль каждого альвеолярного отростка и 2 «тоннеля» вдоль тела нижней челюсти (Приоритетная справка № 2007117977/14). Материал для исследования (фрагмент нижней челюсти с резцами и участком десны между ними) брали сразу после снятия лигатуры, а затем через 3, 7 и 14 суток. Гистологические срезы окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону и гематоксилин-эозином. С помощью системы анализа изображений (микроскоп «Olympus CX41», программное обеспечение «ImageScore Color») определяли в тканях пародонта объемную долю очагов деструкции, лейкоцитарного инфильтрата, полнокровных сосудов, экссудата, новообра-

зованного коллагена, подсчитывали количество сосудов, прорастающих в костную ткань (на площади среза) [1]. Полученные данные обработаны с помощью статистического пакета программ Statistica-6, имели нормальное распределение и оценивались t-критерием Стьюдента. Критерий значимости при  $p < 0,05$  [3].

## Результаты и обсуждение

После снятия лигатуры в тканях пародонта развивается воспалительный процесс, наиболее выраженный в десне. Нарушается зубодесневое соединение. Верхушки альвеолярных отростков разрушены на фрагменты, вокруг которых формируется наиболее плотный лейкоцитарный инфильтрат, резорбирующий костные фрагменты. Развивается полнокровие сосудов и отек тканей, который проявляется в виде набухания и разволокнения волокнистых структур, скоплений экссудата. На поверхности десны и в десневых бороздках скапливаются гнойные массы. Параллельно деструктивным процессам начинают развиваться репаративные процессы, во всех тканях пародонта выявляются новообразованные (фуксинофильные) коллагеновые волокна. Нормальную структуру сохраняет 42% тканей (табл. 1).

Таблица 1

Структура тканей пародонта в динамике экспериментального пародонтита у крыс, не получавших и получавших лечение

Показатель (доля V, %)	Группа животных	Сроки после снятия лигатуры (сут)			
		снятие лигатуры	3	7	14
Лейкоцитар. инфильтрат	контр.	28,7±4,8	34,8±4,1	21,6±4,3 <sup>2</sup>	15,3±2,9 <sup>1</sup>
	опыт		10,4±2,2 <sup>1,2,3</sup>	11,9±1,5 <sup>1,3</sup>	6,1±1,3 <sup>1,2,3</sup>
Экссудат	контр.	15±3,1	13,5±1,5	11,2±2,1	10,7±3,1
	опыт		9±2,3	9,6±1,4	6,3±1,5 <sup>1</sup>
Полнокровные сосуды	контр.	3,4±1,1	7±1,5	9,2±2,3 <sup>1</sup>	10,6±1,7 <sup>1</sup>
	опыт		15,5±4,5 <sup>1,2</sup>	10,7±2,2	4,2±1,4 <sup>2,3</sup>
Сосуды, проросшие в кост. ткань, шт/Среза	контр.	0±0	1±0,8	1,5±0,4 <sup>1</sup>	1,2±0,9
	опыт		2±0,6 <sup>1</sup>	4±0,6 <sup>1,2,3</sup>	9±1,2 <sup>1,2,3</sup>
Костные фрагменты	контр.	0,73±0,3	2,3±0,4 <sup>1,2</sup>	1,2±0,8	1,1±1,4
	опыт		1,3±0,2 <sup>3</sup>	0,6±0,1 <sup>2</sup>	0±0 <sup>1,2</sup>
Незрелый коллаген	контр.	10,3±1,5	22,2±3,5 <sup>1,2</sup>	29,5±3,7 <sup>1</sup>	38,9±4 <sup>1</sup>
	опыт		26,3±5,3 <sup>1,2</sup>	29,4±2,8 <sup>1</sup>	45±4,1 <sup>1,2</sup>
Ткани с норм. структурой	контр.	41,9±5,2	20,2±3,1 <sup>1,2</sup>	27,4±3,7 <sup>1</sup>	23,4±3,5 <sup>1</sup>
	опыт		37,4±6,7 <sup>3</sup>	37,8±3,8 <sup>3</sup>	38,3±2,9 <sup>3</sup>

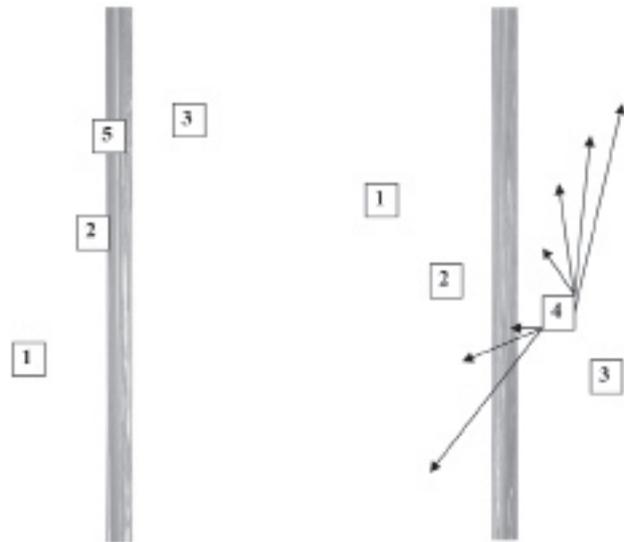
Примечание: статистически значимые отличия при  $p < 0,05$ : <sup>1</sup> – от срока 7 сут. эксперимента (снятие лигатуры), <sup>2</sup> – от предыдущего срока наблюдений данной серии, <sup>3</sup> – от того же срока наблюдений в контрольной группе крыс (без лечения).

Через 3 суток после снятия лигатуры у контрольной группы крыс, не получавших лечение, воспалительный процесс активизируется, деструктивные процессы нарастают (табл. 1) и распространяются в ткани средней части корня зуба. Иная картина наблюдается у крыс подопытной группы, получивших 3 сеанса трансмембранного диализа линкомицина. Деструкция тканей пародонта у этих животных не усиливается, проявления воспалительного процесса уменьшаются, убывает количество гнойных масс, существенно снижается объемная доля лейкоцитарной инфильтрации, но нарастает полнокровие сосудов. Появляются единичные сосуды, врастающие из пародонта в костную ткань стенки зубной альвеолы. Репаративные процессы у животных обеих групп нарастают и выражаются в увеличении объемной доли новообразованных коллагеновых волокон. На этом этапе подопытным животным отменяется терапия антибиотиком и производится формирование поднадкостничных «тоннелей».

Через 7 суток после снятия лигатуры у крыс контрольной группы деструктивно-воспалительные процессы идут на убыль (табл. 1). Уменьшается лейкоцитарная инфильтрация тканей, но нарастает полнокровие сосудов, и появляются сосуды, прорастающие из пародонта в костную ткань. Продолжается активное новообразование коллагеновых волокон. У животных подопытной группы, которым 4 суток назад были отменены антибиотики и сформированы поднадкостничные «тоннели», несмотря на проделанную операцию, воспалительно-деструктивные процессы оставались на прежнем уровне (табл. 1) и характеризовались вдвое меньшей, по сравнению с не лечеными животными, лейкоцитарной инфильтрацией тканей, отсутствием гнойных масс (несмотря на отмену антибиотика) и низким содержанием нерезорбированных костных фрагментов. Из этого следует, что в прошедшие после операции 4 суток не только полностью прекратилась деструкция тканей и образование гнойных масс, но и усилилась фагоцитарная активность клеток, что привело к заметному ускорению очистки очага воспаления от клеточно-тканевого детрита. Еще более значимые отличия имели восстановительные процессы. В частности, у подопытных животных увеличилось количество сосудов, прорастающих из пародонта в костную ткань, осталась на прежнем уровне доля незрелого коллагена, но доля тканей с нормальной структурой была больше, чем у контрольных животных. На основании этих данных можно полагать, что прорастание сосудов в очаг воспаления стимулировало созревание новообразованного коллагена во всех тканях пародонта и, как следствие, привело к увеличению доли тканей с нормальной (восстановленной) структурой. У подопытных животных к этому сроку полностью восстановлен эпителий десны и десневой бороздки, зубодесневое соединение, тангенциальные волокна пародонта, большая часть радиальных волокон пародонта и циркулярной связки.

К концу наблюдений (через 14 суток после снятия лигатуры) у животных, не получавших лечение, сохранялась умеренная лейкоцитарная инфильтрация и отечность тканей пародонта, высокий уровень полнокровия сосудов, единичные нерезорбированные костные фрагменты (табл. 1), хотя восстановительные процессы проходили активно. В частности, восстановились зубодесневое соединение и эпителий десны, большая часть волокон пародонта, кортикальная пластинка альвеолярных отростков. Однако, следует подчеркнуть, что полного восстановления тканей пародонта не произошло. Во всех тканях остались немногочисленные, но крупные полости с экссудатом, встречались участки с не восстановленным соединением пародонта и стенки зубной альвеолы (рис. 1-А), в костной ткани продолжалось заполнение дефектов коллагеновыми волокнами и новообразование костных балок. Ткани с нормальной структурой составляли всего  $23,4 \pm 3,5\%$ . У подопытных животных таких тканей было почти вдвое больше ( $38,3 \pm 2,9\%$ ), завершили восстановление циркулярная связка и межальвеолярное

соединение. Лейкоцитарная инфильтрация, отечность тканей и костные фрагменты отсутствовали, существенно уменьшилось полнокровие сосудов, но вновь возросло количество незрелого коллагена и еще больше увеличилось число сосудов, прорастающих в костную ткань. Необходимо отметить, что на всей протяженности корня зуба коллагеновые волокна пародонта прочно срастались с костной тканью стенки зубной альвеолы (рис. 1-Б). Представленные данные свидетельствуют об активации ангиогенеза, стимуляции репаративных процессов и более эффективном восстановлении структуры тканей пародонта у оперированных животных.



Обозначения: 1 – дентин, 2 – пародонт, 3 – костная ткань зубной альвеолы, 4 – врастающие сосуды, 5 – полости с экссудатом.

Рис. 1. Структура пародонта при экспериментальном пародонтите через 14 суток после снятия лигатуры у животных, не получавших лечение (А) и получавших лечение методом «тоннельной реваскуляризации» (Б). Пикрофуксин по Ван Гизону, ок.10, об.10.

Идея стимуляции репаративных процессов в костной ткани с помощью ее реваскуляризации исходит из известных закономерностей непрямого (энхондрального) остеогенеза, в котором начальным индуктором является кислород, направляющий коммитирование стволовых клеток скелетных тканей в остеогенные клетки [2]. На этой идее основана стимуляция регенерации альвеолярных отростков путем компактоостеотомии шпиревидным бором [4]. Предлагаемый нами метод «тоннельной реваскуляризации» значительно менее травматичен, т.к. производится с помощью спицы Киршнера диаметром 1 мм. Кроме того, проведенное исследование показало, что «тоннельная реваскуляризация» стимулирует репарацию не только костной ткани, но и мягких тканей пародонта. Это объясняется эффектами повышенных концентраций кислорода. Во-первых, кислород – главный участник энергетического обмена, а, следовательно, улучшает энергоснабжение всех энергозависимых функций клеток очага воспаления, в том числе, фагоцитарной и синтетической. Во-вторых, он необходим для осуществления нейтрофилами «респираторного взрыва» и бактерицидной функции [5]. В-третьих, он стимулирует гидроксигирование лизина и пролина в коллагене и, тем самым, способствует созреванию коллагеновых волокон [6]. Таким образом, «тоннельная реваскуляризация» предупреждает вторичное инфицирование тканей пародонта пародонтопатогенной микрофлорой полости рта, стимулирует бактерицидную и фагоцитарную функции лейкоцитов и макрофагов, активизирует новообразование и созревание коллагеновых волокон, составляющих основу всех тканей пародонта. Результатом этого является ускорение восстановления полноценной структуры тканей пародонта при пародонтите.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Гистология (введение в патологию) / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР, 1997. – 947 с.
3. Гланц С. (*Glantz S.*) Медико-биологическая статистика. – М., 1999. – 459 с.
4. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

5. Логинова Н.К. Функциональная диагностика в стоматологии. – М.: Партнер, 1994. – 77 с.
6. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
7. Тирская О.И., Васильева Л.С., Молоков В.Д. Эффективность введения антибиотика с помощью диализа при пародонтите // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2001. – №5. – С.40-42.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра гистологии, Васильева Людмила Сергеевна - зав.кафедрой, д.б.н., профессор, Молоков Владислав Дмитриевич - зав. кафедрой, д.м.н., профессор.

© КУЛЮШИНА Е.А. – 2010

### СИНДРОМ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е.А. Кулюшина

(Московский государственный медико-стоматологический университет, ректор – д.м.н., проф. О.О. Янушкевич, кафедра лучевой диагностики, зав. – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. А.Ю. Васильев)

**Резюме.** Проведено комплексное обследование 155 больных с циррозом печени различных стадий с использованием эхографии, КТ, МРТ, скинтиграфии печени с 99-технецием, рентгенографии верхней части желудочно-кишечного тракта, ЭГДС. Выявлены признаки различных заболеваний органов ЖКТ. При формировании цирроза печени страдают как структурно, так и функционально многие органы брюшной полости. Их сосудистые компоненты и состояние слизистой оболочки изменяются в разной степени в зависимости от длительности и тяжести заболевания. Для выбора адекватной тактики лечения необходимо проводить полноценное обследование всех органов и систем, претерпевающих патологическое влияние дегенерации печени.

**Ключевые слова:** печень, цирроз, УЗИ, КТ, МРТ, скинтиграфия печени, ЭГДС.

### SYNDROME OF CHANGE IN CONDITION OF ABDOMINAL CAVITY ORGANS AND RETROPERITONEAL SPACE IN PATIENTS WITH HEPATOCIRRHOSIS

Е.А. Kulyushina

(Moscow State Medical-Stomatologic University)

**Summary.** Complex examination of 155 patients with a hepatocirrhosis of various stages with use of echography, MSCT, MRT, scintigraphy of liver with 99-thechnecium, roentgenography of the upper section of gastrointestinal tract and oesophagogastrroduodenoscopy have been conducted. The signs of various diseases of intestinal tract have been revealed. In hepatocirrhosis formation many organs of abdominal cavity suffer both structurally and functionally. Their vascular components and condition of mucous membrane change in various degree depending on duration and severity of a disease. For a choice of adequate tactics of treatment it is necessary to conduct complete examination of all organs and systems suffering from pathological influence of liver degeneration.

**Key words:** liver, cirrhosis, ultrasonic, MSCT, MRT, scintigraphy of liver, oesophagogastrroduodenoscopy.

При цирротическом повреждении печени различным изменениям подвергаются многие органы и системы, в том числе и находящиеся в брюшной полости и в забрюшинном пространстве [1,2,3,6]. Прежде всего, страдают соседние с печенью анатомические образования: желчный пузырь, желудок, поджелудочная железа, почки [1,4]. Наиболее тяжёлые изменения претерпевают сосудистые компоненты и слизистые оболочки органов гепатобилиарной зоны [6,7].

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности различных методов медицинской визуализации при выявлении поражений органов, находящихся в анатомической близости с печенью.

#### Материалы и методы

В условиях стационара проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 155 больных с циррозом печени, включившее в себя сбор анамнестических данных, жалоб, результатов визуального и инструментального осмотра, лабораторные показатели (биохимические анализы крови, анализы мочи). Оценивалось состояние тех органов и систем, которые находятся в анатомической близости с печенью. Изучалось состояние пищевода, желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и почек. В качестве эндоскопических методик всем больным при-

менялась ЭГДС. Из методов лучевой диагностики использованы: эхография в В-режиме и с применением доплеровских методик (всем больным), КТ в нативном режиме и с контрастным усилением (94 больным), МРТ (39 больным) в нативном режиме и с контрастированием (8 больным), скинтиграфия печени с 99-технецием (всем больным), а также рентгенография верхней части желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка и 12-перстной кишки) (98 больным).

Ультразвуковые исследования выполнены на аппаратах Siemens 60/Versa-Pro, Medison 6600/Sonoline и Acuson/Sequoia-512 с использованием мультисекторных конвексных и линейных трансдюсеров с диапазоном частот от 3,5 до 5 МГц. Сканирование проводилось в положении больных на спине, с использованием всех возможных доступов для визуализации печени, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Применялись исследования в В-режиме, а также доплеровское сканирование сосудов изучаемой зоны в цветовом и энергетическом режимах, импульсная доплерография с определением традиционных параметров гемодинамики: Vmax, Vmin, TAMX, RI, PI. При помощи СКТ обследовано 39 больных. Использовались аппараты PQ-2000 (Picker, USA) и AVPS (Philips, Германия). МРТ выполнена на установке Polaris с напряженностью магнитного поля 1,0 Т.

Возраст обследованных колебался от 32 до 56 лет, средний возраст составил 42,1±4,7 года. В исследуемой

группе было 48 больных с циррозом стадии А по классификации Чайлд-Пью, 55 больных – с циррозом стадии В и 52 – с циррозом в стадии С. Среди больных было 129 (83,2%) мужчин и 26 (16,8%) женщин. У 60 (38,7%) обследованных диагностировались различные сочетания заболеваний печени – наряду с циррозом был диагностирован гепатит либо имелось две-три вирусных инвазии. В случае обнаружения двух и более заболеваний печени больные учитывались по одному из них – либо более тяжелому, либо более рано выявленному.

Данные обследований были проанализированы и подвергнуты статистической обработке с применением программы Statistica 6.0. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$  [5].

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенной работы показали, что изменения структуры и функции коснулись всех указанных анатомических образований. По данным проведенного исследования, все изменения прогрессировали по мере утяжеления стадии цирроза и присоединения признаков портальной гипертензии.

При проведении ЭГДС у 97 (62,5%) больных выявлялись признаки хронического гастрита, в том числе у 27 – в сочетании с дуоденитом, эрозии слизистой желудка выявлены у 36 (23,2%) больных, дуоденогастральный рефлюкс был обнаружен у 52 (33,5%) больных, пептический эзофагит отмечен более чем у половины больных – 87 (56,1%). Варикозно расширенные вены пищевода имелись у 94 (60,6%) больных: 28 (58,3%) больных – с циррозом стадии А, 31 (56,4%) – стадии В и 35 (67,3%) – стадии С. Степень расширения вен пищевода у больных с поздней стадией цирроза была большей, чем при начальных стадиях.

Ультразвуковое исследование выявило неоднородность структуры поджелудочной железы у 22 (45,8%) больных ЦП стадии А, у 32 (58,1%) больных – с циррозом стадии В, у 40 (76,9%) больных – с циррозом стадии С. Также у 71 (45,8%) больных с циррозом была отмечена неровность контуров поджелудочной железы. Расширение Вирсунгова протока отмечалось в основном у больных на поздних стадиях цирроза, при которых имело место нарушение пропорции сегментов печени и как следствие – смещение и нарушение ориентации главного и общего печеночного протока. Этот признак был выявлен у 8 (14,5%) больных с ЦП стадии В, 14 (26,9%) – ЦП стадии С. Забрюшинные образования были обнаружены лишь у 4 больных: у двоих – опухоли надпочечников, у одного больного выявлена лимфома и у одной больной – мезотелиома (табл. 1).

По данным исследования установлено, что наибольшему воздействию патологической перестройки печени подверглись структурно и функционально различные

отделы кишечника. Изменения почек выявлялись несколько чаще у больных с циррозом поздних стадий, однако статистически значимой разницы между наличием конкрементов в почках и стадией цирроза не было установлено.

По мере прогрессирования стадии цирроза признаки синдрома портальной гипертензии нарастали: у больных ЦП стадии С портосистемные шунты выявлялись ультразвуковым методом в большем числе случаев, чем при стадии А и В (87,2% против 27,3% и 62,8% соответственно). Проведение эзофагогастродуоденоскопии позволило уточнить данные доплерографии портальной системы. При ЦП стадии А в 4 случаях коллатерали, выявленные при УЗДГ, были обнаружены и при эзофагогастродуоденоскопии в виде варикозного расширения вен пищевода. Информативность двух методов – доплерографии портальной системы и эзофагогастродуоденоскопии при выявлении дополнительных сосудистых структур венозного характера была сопоставимой.

Данные СКТ несколько отличались от полученных

Таблица 2  
Состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства по данным СКТ

Патологические состояния	А (n=21)		В (n=39)		С (n=34)		Всего (n=94)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Панкреатит	4	19,0	6	15,4	6	17,6	16	17,0
Энтероколит	2	9,5	4	10,3	8	25,8	14	14,9
Пиелонефрит	2	9,5	7	17,9	7	20,6	16	17,0
Конкременты почек	5	23,8	8	20,5	6	17,6	19	20,2
Забрюшинные образования	1	4,7	3	10,3	2	5,9	6	6,4
Всего изменений	14		28		29		71	
Всего больных	7	33,3	10	25,6	12	35,3	29	30,8

при эхографии, так как метод применялся по показаниям, и обследованных больных в целом было меньше. Однако в основном тенденции в состоянии осматриваемых органов прослеживались те же, что и при УЗИ (табл. 2).

Очевидно, что у больных с циррозом стадии С изменения исследуемых органов обнаруживались чаще. Однако значимо оценить различия в выявлении пато-

Таблица 3  
Состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства по данным МРТ

Патологические состояния	А (n=10)		В (n=18)		С (n=21)		Всего (n=39)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Панкреатит	1	10,0	2	11,2	2	9,5	5	12,8
Энтероколит	метод в отношении признака информации не предоставлял							
Пиелонефрит	1	10,0	1	5,6	-	-	2	5,1
Конкременты почек	-	-	2	11,2	-	-	2	5,1
Забрюшинные образования	1	10,0	-	-	1	4,8	2	5,1
Всего изменений	3		5		3		11	
Всего больных	3	30,0	4	22,4	2	9,5	9	23,1

логических изменений не представляется возможным в силу малого количества больных внутри групп больных с циррозом.

При МРТ некоторые состояния не были определены вовсе, а те, что удалось визуализировать, не имели корреляции с видом и степенью заболевания печени (табл. 3).

Данные за наличие изменений в кишечнике практически отсутствовали из-за технических особенностей метода. По результатам МРТ в процентном соотношении выявлено значительно меньше конкрементов почек, что так же связано с ограничениями метода. Результаты исследования забрюшинного пространства отличались от таковых, полученных при УЗИ и СКТ, вследствие наличия значительного числа артефактов от перистальтирующего кишечника. В целом метод мало пригоден

Таблица 1  
Состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства по данным эхографии

Патологические состояния	А (n=48)		В (n=55)		С (n=52)		Всего (n=155)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Панкреатит	11	22,9	15	27,3	17	32,7	43	27,7
Энтероколит	12	25,0	19	34,5	23	44,2	54	34,8
Пиелонефрит	5	10,4	9	16,4	12	23,1	26	16,8
Конкременты почек	8	16,7	10	18,2	12	23,1	30	19,4
Забрюшинные образования	2	4,2	-	-	2	3,8	4	2,6
Всего изменений	38		53		66		157	
Всего больных	19	39,6	28	50,9	29	55,8	76	49,0

Таблица 4

Суммарные данные методов лучевой диагностики в обнаружении патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Выявленные изменения	УЗИ (n=155)		СКТ (n=94)		МРТ (n=39)		Всеми методами (n=155)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Панкреатит	43	27,7	16	17,0	5	12,8	56	36,1
Энтероколит	54	34,8	14	14,9	-	-	58	37,4
Пиелонефрит	26	16,8	16	17,0	2	5,1	39	25,2
Конкременты почек	30	19,4	19	20,2	2	5,1	32	20,6
Забрюшинные образования	4	2,6	6	6,4	2	5,1	7	4,5
Всего изменений	157		71		11		192	
Всего больных	76	49,0	29	30,8	9	23,1	114	73,5

для изучения состояния кишечника, почек и забрюшинного пространства.

Метод сцинтиграфии, по данным исследования, обладал ещё более низкими показателями диагностической эффективности в исследовании структуры органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Таблица 5

Эффективность различных методов лучевой диагностики в установлении наличия изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства, %

Метод исследования	Se	Sp	Ac
УЗИ	96,2	99,1	97,4
СКТ	90,1	93,1	92,0
МРТ	92,3	95,1	93,7
РНДИ	87,2	91,1	88,6

В целом показания трех методов лучевой диагности-

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ибадильдин А.С., Борисов Г.Н. Полисиндромность цирроза печени. – М.: Медицина, 1999. – 196 с.
- Ивашкин В.Т., Бугверов О.А., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология нового века: проблемы диагностики // Тер. архив. – 2001. – Т.73. №8. – С.33-36.
- Колчина О.С. Современные клинико-диагностические особенности течения хронических диффузных заболеваний печени в пожилом возрасте: Дисс. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2000. – 156 с.
- Комаров Ф.И., Вязицкий П.О., Селезнев Ю.К. Комплексная диагностика заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Атлас. – М.: Медицина, 1999. – 345 с.

**Информация об авторах:** 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 21, ГКБ №50, e-mail: bavgusta@mail.ru, Кулюшина Елена Анатольевна – ассистент кафедры лучевой диагностики МГМСУ, к.м.н.

© ХАСАНОВА Г.М., ВИКТОРОВА Т.В. – 2010

#### АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г.М. Хасанова<sup>1</sup>, Т.В. Викторова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ректор – член-корр. РАМН, проф. В.М. Тимербулатов; <sup>2</sup>Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, директор - д.б.н., проф. В.А. Вахитов, лаборатория экологической генетики человека, зав. - д.м.н., проф. Т.В. Викторова)

**Резюме.** В статье приводятся результаты молекулярно-генетического анализа ассоциации полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, молекулярно-генетический анализ, ферменты биотрансформации ксенобиотиков.

#### ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF ENZYMES GENES OF XENOBIOTICS BIOTRANSFORMATION WITH SEVERITY OF HEMORRHAGIC FEVER COURSE WITH RENAL SYNDROME

ки в отношении исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени представлены в таблице 4.

Несмотря на то, что на СКТ и МРТ больные направлялись по показаниям, а эхографически были обследованы все 155 больных, показатели выявляемости патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства были наиболее высокими при УЗИ.

В целом показатели диагностической эффективности всех примененных методов лучевой диагностики в отношении установления изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства приведены в таблице 5.

С учетом обработки всех полученных данных методом выбора для обнаружения синдрома изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства признан эхографический.

Таким образом, при формировании цирроза печени страдают как структурно, так и функционально многие другие органы, поэтому цирроз следует рассматривать как полиорганное заболевание. Органами-мишенями при циррозе являются желчный пузырь, поджелудочная железа, желудок, кишечник. Сосудистые компоненты этой зоны и состояние слизистой оболочки при развивающемся циррозе страдают в разной степени в зависимости от длительности и тяжести заболевания. В связи с этим, для выбора адекватной тактики лечения больных с циррозом, необходимо проводить полноценное обследование всех органов и систем, претерпевающих патологическое влияние дегенерации печени.

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. Ратников В.А. и др. Возможности МРТ в диагностике патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы // Радиология – 2000: лучевая диагностика на пороге третьего тысячелетия. – М.: Морга-Экспо, 2000. – С.496-497.

7. Соколов Л.К., Минушкин О.Н., Саврасов В.М. и др. Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. – М.: Медицина, 1987. – 280 с.

G.M. Khasanova, T.B. Viktorova  
(Bashkir State Medical University, Ufa)

**Summary.** The results of molecular-genetic analysis of association of enzymes genes polymorphic variants of xenobiotics biotransformation with severity of hemorrhagic fever course with renal syndrome have been presented in the article.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, molecular-genetic analysis, enzymes of xenobiotics biotransformation.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является ведущей природно-очаговой инфекцией в краевой патологии Башкортостана (РБ). Природный очаг ГЛПС на территории РБ считается одним из самых активных в мире [2]. Заболеваемость ГЛПС в Башкирии регистрируется ежегодно и составляет 40-60% от заболеваемости этой инфекцией по Российской Федерации. Учитывая широкое распространение ГЛПС, а так же экологическую обстановку крупного промышленного города Уфы, мы поставили цель изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных ГЛПС.

### Материалы и методы

Всего обследовано 97 больных с серологически подтвержденным методом РНИФ (МФА) диагнозом ГЛПС, в возрасте от 18 до 60 лет, получивших стационарное лечение в городской клинической больнице №13 г. Уфы. Контрольная группа была сформирована из 426 серонегативных по ГЛПС доноров, проживающих на территории РБ, соответствующих выборке больных по возрасту и полу.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК. Кровь набирали в пробирки со стандартным консервантом (1 мл глюцидира) в соотношении 4 мл крови на 1 мл консерванта. До выделения ДНК кровь хранилась при температуре +4°C не более 1 месяца. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [5].

Анализ полиморфных локусов генов GSTP1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на термоблокере в автоматическом режиме с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров. Гидролиз амплифицированного фрагмента ДНК гена GSTP1 [3] проводили в стандартных условиях: к 10 мкл амплификата добавляли 5 единиц фермента Alw261 и инкубировали при 37°C не менее 12 часов. При отсутствии полиморфного сайта рестрикции продукты амплификации имели размеры 176 пн, что соответствует «нормальному» аллелю Pe. При наличии полиморфного сайта рестрикции фрагмент размером 176 пн расщепляется на фрагменты размером 91 и 85 пн, что соответствует полиморфному аллелю Val.

Полиморфизм локусов генов CYP1A1 исследовался методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

После амплификации ПЦР-продукты всех локусов подвергались гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции. Для этого 5 мкл амплификата смешивали с 5 ед фермента в соответствующем буфере, смесь выдерживали при определенной температуре, согласно рекомендациям производителей («Сибэнзим», «Fermentas», «Promega») в течение 12 ч.

Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7%-ном полиакриламидном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия в течение 10 минут и анализировали при ультрафиолетовом освещении на трансиллюминаторе.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ: «Statistica for Windows 6.0», «Rows and Columns», про-

граммного обеспечения MS Excel (Microsoft). При парном сравнении частот генотипов в группах больных и здоровых лиц использовался точный двухсторонний критерий Фишера, а так же критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йетса на непрерывность. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов Odds Ratio (OR). Значимость.

### Результаты и обсуждение

Учитывая то, что гены детоксикации ксенобиотиков контролируют биотрансформацию и выведение из организма эндогенных и экзогенных токсических соединений, а при ГЛПС страдает один из главных органов выведения – почки, представлялось важным изучить полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков у больных ГЛПС.

Гены детоксикации фазы II представлены в основном генами суперсемейства глутатионтрансфераз и ариламинов-N-ацетилтрансфераз.

Ген GSTP1 находится на хромосоме 11 (11g13). Преимущественно экспрессируется в альвеолярных клетках, бронхиолах, селезенке и в плаценте. Его белковый продукт обнаружен также в мозге, особенно на границе гемато-энцефалического барьера. Генетический полиморфизм обусловлен заменой нуклеотидов в 313 или 341 положении GSTP1, что приводит к появлению функционально различных форм фермента. На сегодняшний день открыто 4 аллеля этого гена: GSTP1\*A – аллель «дикого типа» и измененные аллели GSTP1\*B, GSTP1\*C и GSTP1\*D, полученные при сочетании двух однонуклеотидных полиморфизмов. Транзиция аденина на гуанин в 313 положении в 5 экзоне гена приводит к замене изолейцина на валин в 105 положении, которая затрагивает последовательность ДНК, кодирующую сайт связывания фермента с определенными субстратами.

Установлена важная роль ферментов GSTP1 в детоксикации пестицидов, а так же в процессе канцерогенеза [4]. Доказано, что при наличии мутантных форм активность фермента значительно снижена, что сопровождается нарушением процесса детоксикации ксенобиотиков. Данные, полученные при изучении генотипов гена GSTP1 у больных ГЛПС и в контрольной группе, представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена GSTP1 выявил статистически значимые различия между общей выборкой больных и контрольной группой. Несмотря на то, что в обеих группах чаще встречается генотип AA, доля лиц с данным генотипом в контроле оказалась значительно выше – 58,5%, чем среди больных (45,7%). Расчет показателя отношения шансов указывает на его возможную прогностическую значимость (OR=0,59; CI=0,37÷0,9).

Таблица 1  
Распределение частот генотипов полиморфизма гена GSTP1, у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		$\chi^2$	P	OR	CI
	абс.	%	абс.	%				
AA	43	45,7	247	58,5	4,6	0,032	0,59	0,37÷0,9
AG	48	51,1	166	39,3	3,88	0,048	1,6	1,0÷2,58
GG	3	3	9	2,13	0,056	0,81	1,5	0,3÷6,24

Гетерозиготный генотип AG в 1,3 раза чаще встречался у больных (51,1%) по сравнению с контрольной группой (39,3%) (табл. 1). Статистический анализ подтверж-

дает наличие значимых различий по частоте гетерозиготного генотипа между группами и позволяет использовать его в качестве генетического маркера, ассоциированного с повышенным риском развития ГЛПС при уровне отношения шансов  $OR=1,6$  ( $95\%CI=1,0-2,6$ ).

Статистический анализ не выявил значимых различий по частоте встречаемости гомозиготного по мутации генотипа GG у больных ГЛПС и в контрольной группе. Это можно объяснить редкой частотой указанного маркера, который встречается лишь на 3 хромосомах из 188 у больных ГЛПС и в 9 случаях из 844 проанализированных хромосом контрольной группы.

С учетом клинико-лабораторных показателей, характеризующих течение заболевания, в общей группе больных ГЛПС мы выделили 2 подгруппы: 1) больные тяжелой формой заболевания; 2) больные среднетяжелой и

Таблица 2  
Полиморфизм гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжелая форма		ГЛПС средне-тяжелая и легкая форма		Контроль	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
AA	24	44,5	20	50	247	58,5
AG	30	55,5	17	42,5	166	39,4
GG			3	7,5	9	2,1
AA	$\chi^2=3,32$ $p=0,068$		$\chi^2=0,76$ $p=0,38$			
AG	$\chi^2=4,55$ $p=0,03$		$\chi^2=0,049$ $p=0,82$			
GG			$\chi^2=2,3$ $p=0,12$			

Примечание:  $\chi^2$ , p – различие больных с контрольной группой.

легкой формой заболевания.

Данные по полиморфизму гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлены в таблице 2. Как видно из приведенных данных генотип AG значимо ассоциировался с тяжелым течением заболевания ( $OR=1,9$ ;  $CI=1,05-3,6$ ).

Таблица 3  
Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		$\chi^2$	p
	абс.	%	абс.	%		
1A1A	88	90,72	382	91,39	0,0005	1,0005
1A2C	9	9,28	34	8,13	0,069	0,94
2C2C			2	0,48		

Группа генов фазы I представлена генами суперсемейства цитохрома P-450, а так же нецитохромных окислителей. Один из наиболее известных представи-

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сибиряк С.В., Вахитов В.А., Курчатова Н.Н. Цитохром P450 и иммунная система: факты, гипотезы, перспективы. – Уфа, 2003. – 211 с.
2. Такаев Р.М., Минин Г.Д., Коробов Л.И. и др. // Матер. Всероссийской научно-практической конференции. – Уфа, 2006. – С.29-33.
3. Harries L.W., Stubbins M.J., Forman D. et al. // Carcinogenesis. – 1997. – Vol.18. – P.641-644.

**Информация об авторах:** Башкортостан, 450099, г.Уфа, ул. Бикбая дом 24 корп.3 кв.8, Хасанова Гузель Миргасимовна, электронный адрес Nail\_UFA1964@mail.ru; Викторова Татьяна Викторовна - д.м.н., профессор, зав. лабораторией.

телей семейства цитохромов P-450 – цитохром P-450 1A1 (арилгидрокарбонкарбоксилаза), кодируется геном CYP1A1. Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе представлен в таблице 3. Статистический анализ не выявил значимых различий по распределению частот генотипов гена CYP1A1 между больными ГЛПС и в контрольной группе.

Ген CYP1A1 расположен на 15 хромосоме на участке j22-j24, экспрессируется преимущественно в лёгких [7], печени, желудочно-кишечном тракте, головном мозге, лимфоцитах и макрофагах [1].

В настоящее время описано несколько полиморфизмов гена CYP1A1. Транзиция аденина на гуанин в положении 2455 в 7 экзоне гена CYP1A1 приводит к замене изолейцина на валин в аминокислотной последовательности каталитического центра фермента, в результате чего продуцируется фермент с активностью в 2 раза выше исходной [6], что ведёт к увеличению концентрации промежуточных токсических метаболитов фазы I, в том числе и активных кислородных молекул.

Нами исследована значимость комбинаций генотипов по локусам CYP1A1 и GSTP1 в клинической характеристике больных ГЛПС. Комбинации генотипов CYP1A1 и GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлена в таблице 4. Как видно из приведенных данных комбинация генотипов CYP1A1 и GSTP1 в виде 1A2C/AG встречалась только при тяжелой форме заболевания ГЛПС.

Таблица 4  
Комбинации генотипов CYP1A1 и GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжелая форма		ГЛПС средне-тяжелая и легкая форма		ГЛПС в целом
	абс.	%	абс.	%	
1A2C/AA	2	50	2	50	4
1A2C/AG	5	100			5

Таким образом, гомозиготный генотип AA гена GSTP1 чаще встречался у здоровых людей. Расчёт показателя отношения шансов указывает на его возможную прогностическую значимость ( $OR=0,59$ ;  $CI=0,37-0,9$ ). Гетерозиготный генотип AG гена GSTP1 в 1,3 раза чаще встречался у больных ГЛПС (51,1%) по сравнению с контрольной группой (39,3%), что позволяет использовать его в качестве генетического маркера, ассоциированного с повышенным риском развития ГЛПС при уровне отношения шансов  $OR=1,6$  ( $CI=1,0-2,58$ ). Гетерозиготный генотип AG значимо ассоциировался с тяжелым течением заболевания ( $OR=1,9$ ;  $CI=1,05-3,55$ ). Комбинация генотипов CYP1A1 и GSTP1 в виде 1A2C/AG встречалась только при тяжелой форме заболевания ГЛПС.

4. Helzlsouer K.J., Huang H-Y., Strickland P.T., et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol.90. – P.512-518.
5. Mathew C.C. Methods in molecular biology / Ed. Walker J.M. – N. Y.: Haman press, 1984. – Vol.2. – P.31-34.
6. Persson I., Johansson I., Ingelman-Sundberg M. // Biochem Biophys Res Commun. – 1997. – Vol.231. №1. – P.227-230.
7. Spivack S.D., Hurteau G.J., Fasco M.J., et al. // Clinical Cancer Research. – 2003. – Vol.9. – P.6002-6011.

## СОСТОЯНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ КОЖНЫХ МИКРОСОСУДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.В. Нуржанова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Н.Б. Гринберг

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

**Резюме.** Для оценки вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой в различные периоды заболевания нами был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Было обследовано 34 больных с обострением бронхиальной астмы средней степени тяжести (группа 1), 30 больных с тяжелым обострением заболевания (группа 2) и 50 соматически здоровых лиц. По данным нашего исследования показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия (ПЭФ) в группах 1 и 2 до лечения составил  $0,85 \pm 0,02$  ед. и  $0,87 \pm 0,01$  ед. соответственно против  $1,00 \pm 0,02$  ед. в группе соматически здоровых лиц. При стихании обострения в группе 1 наблюдалось восстановление вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия (ПЭФ =  $0,95 \pm 0,01$  ед.), в группе 2 признаки эндотелиальной дисфункции сохранялись (ПЭФ =  $0,88 \pm 0,01$  ед.).

**Ключевые слова:** вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия, бронхиальная астма, эндотелиальная дисфункция, лазерная доплеровская флоуметрия.

## THE CONDITION OF VASOREGULATING FUNCTION OF ENDOTHELIUM OF DERMAL MICROVESSELS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

I.V. Nurjanova, L.P. Voronina, E.A. Polunina, N.B. Grinberg

(Astrakhan State Medical Academy)

**Summary.** The method of laser Doppler flowmetry was used for estimation of vasoregulating function of endothelium of dermal microvessels in patient with bronchial asthma in various periods of disease. 34 patients were observed, they were with acute bronchial asthma of mild severity (group 1), 30 patients with severe exacerbation of disease (group 2) and 50 somatic healthy persons. According to the investigation the data of vasoregulating function of vascular endothelium (VET) in groups 1 and 2 before treatment was  $0,85 \pm 0,02$  f and  $0,87 \pm 0,01$  f in comparison with  $1,00 \pm 0,02$  f in group of somatic healthy persons. In decrease of exacerbation in group 1 there was observed the rehabilitation of vasoregulating function of vascular endothelium (VET =  $0,95 \pm 0,01$  f), in the group 2 the signs of endothelial disfunction remained (VET =  $0,88 \pm 0,01$  f).

**Key words:** vasoregulating function of vascular endothelium, bronchial asthma, endothelial disfunction, laser Doppler flowmetry.

Тяжесть течения и прогноз при бронхиальной астме (БА) определяется вовлечением в патологический процесс сердца и сосудов [2]. В качестве дебюта сосудистых осложнений выступает эндотелиальная дисфункция, которая, в свою очередь, обнаруживаясь уже на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающую дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей [1]. В связи с этим функциональное состояние эндотелия в различные периоды заболевания является предметом активного изучения как в экспериментальной, так и в клинической пульмонологии [3].

Цель работы: оценить вазорегулирующую функцию эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой (БА) с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), дополненной ионофоретическими пробами.

### Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью на базе терапевтического отделения МУЗ «ГКБ №4 имени В.И. Ленина» г. Астрахани было обследовано 64 больных БА. Группу контроля составили 50 соматически здоровых лиц. Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законами РФ об охране здоровья граждан» (указ Президента РФ от 24.12.1993 №2288).

Возраст обследованных больных с БА колебался от 20 до 59 лет (средний возраст  $43,03 \pm 1,47$  года), среди них мужчин было 30 (46,9 %), а женщин – 34 (53,1 %). Средняя длительность заболевания составила  $11,7 \pm 1,3$  лет.

Диагноз больным выставлялся на основании критериев GINA, с использованием материалов русскоязычной «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.Г. Чучалина (2006).

Помимо стандартного набора клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования у всех больных проводилось исследование функциональ-

ного состояния сосудистого эндотелия с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02», оснащенного блоком «ЛАКК-ТЕСТ» для реализации ионофоретических проб. Лазерная доплеровская флоуметрия с использованием фармакологической стимуляции кожных микрососудов (ионофорез 5% ацетилхолина, ионофорез 5% нитропруссид натрия) у больных БА осуществлялась дважды: в день поступления и за день до выписки из стационара.

Было выделено две группы: группа 1 – 34 больных с обострением БА средней степени тяжести, группа 2 – 30 больных с тяжелым обострением БА. В ходе фармакологических проб оценивались следующие показатели: резерв капиллярного кровотока при ионофорезе ацетилхолина (РКК АХ) и резерв капиллярного кровотока при ионофорезе нитропруссид натрия (РКК НН). Для осуществления сравнительного анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации нами вычислялся показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия – ПЭФ, как отношение  $\text{РКК АХ} / \text{РКК НН}$  (%) [степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропруссид натрия].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  [4].

### Результаты и обсуждение

По данным нашего исследования в соматически здоровой группе показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия (ПЭФ) составил  $1,00 \pm 0,02$  ед., т.е. ответные реакции сосудистого русла (в виде прироста показателя микроциркуляции) на стимуляцию как

эндотелий-зависимым, так и эндотелий-независимым вазодилататорами у соматически здоровых лиц приблизительно равны.

Таблица 1

Сравнительный анализ резервных возможностей микроциркуляторного русла при эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации у больных бронхиальной астмой в динамике

Показатели	Группы больных		
	контроль (n=50)	1 (n=34)	2 (n=30)
До лечения			
РКК АХ, %	216,44±19,15	132,73±11,40*	128,22±4,01**
РКК НН, %	215,58±21,82	155,02±6,47*	147,37±5,58*
ПЭФ, ед.	1,00±0,02	0,85±0,02*	0,87±0,01*
После лечения			
РКК АХ, %	216,44±19,15	199,02±23,52#	159,74±13,60##
РКК НН, %	215,58±21,82	209,13±17,44#	181,18±11,26#
ПЭФ, ед.	1,00±0,02	0,95±0,01#	0,88±0,01*

Примечание: \* - обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными в группе контроля \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; # - обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными при поступлении в стационар # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ .

Как видно из таблицы 1, у больных с БА обеих изучаемых групп до лечения наблюдалось статистически значимое снижение резерва капиллярного кровотока относительно соматически здоровых лиц как при ионофорезе ацетилхолина, так и в пробе с нитропруссидом натрия.

Кроме того, у больных БА при обострении показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, в первых, был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже ана-

логичного показателя группы соматически здоровых лиц ( $0,85 \pm 0,02$  ед. и  $0,87 \pm 0,01$  ед. в группах 1 и 2 соответственно против  $1,00 \pm 0,02$  ед.); во-вторых, значение ПЭФ было меньше 1.

При стихании обострения ПЭФ у больных группы 2 оставался низким ( $0,88 \pm 0,01$  ед.), а в группе 1 значимо возрос с  $0,85$  ед. до  $0,95$  ед., достигнув уровня соматически здоровых лиц.

Таким образом, у больных с БА до лечения мы наблюдали подавление прироста показателя микроциркуляции при фармакологической стимуляции сосудов, в большей степени проявляющееся при ионофорезе ацетилхолина, т.е. эндотелий-зависимого вазодилататора. Следовательно, выявленные нарушения вазомоторики (снижение резервных возможностей микроциркуляторного русла) при обострении БА развивались в большей степени за счет угнетения эндотелиального механизма регуляции, что подтверждало наличие у больных БА до лечения эндотелиальной дисфункции.

При выписке у больных, перенесших обострение БА средней степени тяжести (группа 1), значение ПЭФ приблизилось к 1, т.е. произошло уравнивание прироста ПМ как при эндотелий-зависимой, так и при эндотелий-независимой вазодилатации. Данный факт свидетельствовал о восстановлении вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов. В свою очередь, при стихании тяжелого обострения БА признаки эндотелиальной дисфункции сохранялись: РКК АХ и ПЭФ в группе 2 статистически значимо отличались от аналогичных показателей соматически здоровых лиц ( $159,74 \pm 13,60\%$  против  $216,44 \pm 19,15\%$  и  $0,88 \pm 0,01$  ед. против  $1,00 \pm 0,02$  ед. соответственно).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Тер. архив. – 2007. – №3. – С.76-84.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2006. – 160 с.
3. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндо-

телиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клиническая медицина. – 2006. – №5. – С.31-34.

4. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т.76. №1. – С.5-8.

**Информация об авторах:** 414024, Астрахань, ул. Ташкентская, д. 3 кв. 3 Тел. (8512)-63-10-13, Нуржанова Ирина Викторовна – ассистент кафедры, E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru; Воронина Людмила Петровна – доцент кафедры, к.м.н.; Полунина Екатерина Андреевна – интерн кафедры; Гринберг Наталья Борисовна – интерн кафедры.

© СУСЛИКОВА М.И., МИРОШНИЧЕНКО И.А., КОРЫТОВ Л.И., ГУБИНА М.И. – 2010

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ ВСАСЫВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М.И. Сусликова, И.А. Мирошниченко, Л.И. Корытов, М.И. Губина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нормальной физиологии, зав. – д.м.н., проф. Л.И. Корытов; Иркутский областной клинико-консультативный диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков, лаборатория биохимии, зав. – И.А. Мирошниченко)

**Резюме.** Было выяснено в хроническом эксперименте на крысах, что ежедневный одночасовой иммобилизационный стресс приводит к торможению транспорта глюкозы и изменению динамики всасывания глюкозы в 15-ти минутных интервалах опыта по сравнению с контролем. К 7 дню эксперимента отмечалось значимое снижение транспорта глюкозы, свидетельствующее о необходимости медикаментозной коррекции данного состояния.

**Ключевые слова:** стресс, иммобилизация, всасывание глюкозы.

## THE PREDICTABLE CHANGES IN RATE OF GLUCOSE ABSORPTION WITHIN SMALL INTESTINE IN IMMOBILIZATION STRESS (EXPERIMENTAL RESEARCH)

M.I. Suslikova, I.A. Miroshnichenko, L.I. Korytov, M.I. Gubina

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Regional Clinical and Diagnostic Centre)

**Summary.** It was revealed that daily one hour immobilization stress leads to the inhibition of glucose transport and dynamic changes in absorption in 15 minutes intervals of experiment compared with control in chronic experiments on the rats. By 7 day of experiment it was noted the reliable decrease of glucose transport confirming necessity of medical correction of the condition.

**Key words:** stress, immobilization, absorption of glucose.

Исследование процесса всасывания различных веществ, т.е. переноса низкомолекулярных веществ, содержащихся в продуктах питания или образующихся в результате гидролиза питательных веществ, из тонкого кишечника во внутреннюю среду организма, является одной из актуальных проблем физиологии. Особую значимость эта проблема приобретает при изучении поведения организма и его систем в условиях изменения реактивности организма и, в частности, при воздействии на организм неадекватных агентов или условий среды обитания [3,7].

Существуют многочисленные работы, проведенные в различных лабораториях, по исследованию транспорта глюкозы из полости тонкого кишечника во внутреннюю среду организма [1,2,5,9,10]. Выдвинуты гипотезы, которые указывают на наличие ряда механизмов всасывания глюкозы: доминирующий активный транспорт с помощью мембранного котранспортера SGLT1 [1,2], парацеллюлярный перенос глюкозы на потоке всасывающейся воды [10] и облегченную диффузию с участием транспортера GLUT2 [9]. Известно также, что при остром стрессе наблюдается торможение всасывания глюкозы в тонкой кишке [3,7]. Представляется важным выяснить особенности всасывания глюкозы при хроническом стрессе и выявить динамику процесса всасывания глюкозы при данном виде стресса. Такая постановка цели исследования имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение.

### Материалы и методы

Хронические опыты проведены на 6 крысах-самцах массой 200-220 г, сопоставимых по возрасту и содержащихся в одинаковых условиях. Техника хирургической операции формирования изолированной петли тощей кишки в основном соответствовала оригинальной методике А.М. Уголева и Б.З. Зарипова [6] с использованием нашей модификации. У крыс после премедикации с последующим тиопенталовым наркозом (30мг/кг, в/б) изолировали участок тощей кишки длиной 20см на 15см дистальнее двенадцатиперстной кишки. В проксимальный и дистальный концы изолированного участка вставляли фистулы из фторопласта с металлическим наконечником из нержавеющей стали, выводимые на боковую поверхность живота. Для предотвращения выпадения фистул в средней части их фиксировали на внутренней поверхности брюшной стенки. Пройдемость пищеварительного канала восстанавливали энтероанастомозом «конец в конец». Предварительную перфузию изолированного участка кишки начинали на 3 день после операции, а опытную перфузию и забор проб для анализа проводили через 7-8 дней после операции. Перфузию изолированного участка кишечника осуществляли с помощью перистальтического насоса «Infusens» (type 5188, Hungary) со скоростью 0,5 мл/мин. Эта скорость считается близкой к физиологической для изучения процесса всасывания продуктов гидролиза углеводов [5].

Определение концентрации глюкозы в исходном растворе и оттекающем перфузате проводилось гексокиназным методом [4]. В качестве субстрата использовали глюкозу концентрацией 40 мМ, так как содержание глюкозы в полости кишки в физиологических условиях, согласно последним исследованиям, не превышает 50 мМ [8]. Перфузионные растворы готовили на растворе Рингера с пониженной концентрацией NaCl, так, чтобы осмотичность перфузионного раствора была близка осмотичности стандартного раствора Рингера (307 мОсм и рН 7,4). Перфузионный

раствор подогревали до 38°C с использованием теплообменника, подключенного к ультратермостату.

В контрольных опытах скорость всасывания глюкозы определяли практически в условиях свободного поведения животных после приручения их к рукам экспериментатора в течение 3-х месяцев. Имобилизационный стресс моделировали путем жесткой фиксации четырех конечностей животного к столику в положении на спине в течение 1 часа ежедневно в течение 7 дней. Используемый нами способ фиксации с формированием имобилизационного стресса широко используется в экспериментальной практике [3]. Эксперимент проводился в утренние часы в одно и тоже время для устранения влияния циркадных ритмов на всасывание [5]. После предварительной 15-ти минутной перфузии раствором исследуемого субстрата данной концентрации для достижения стационарного состояния последовательно отбирали 4 пробы с интервалом 15 мин. с момента фиксации животного. Скорость всасывания свободной глюкозы в контроле и при фиксации вычисляли по формуле [1]:

$$J = S_{вх} \times V_{вх}/15 - S_{вых} \times V_{вых}/15,$$

где  $S_{вх}$  и  $S_{вых}$  – концентрации глюкозы в исходном и оттекающем перфузате, (т.е. на входе и на выходе) (мМ);  $V_{вх}$  и  $V_{вых}$  – объемы перфузионного раствора, поступающего в изолированную петлю и вытекающего из нее за 15 минутный интервал (мл).

Для оценки степени напряжения функционального состояния одновременно записывалась ЭКГ во 2-м отведении с последующим подсчетом частоты сердечных сокращений в контрольных опытах и при имобилизации.

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Statistica 5» с использованием непараметрических методов. Сравнение в выборках проводилось с помощью дисперсионного анализа по Фридмену (pF) для связанных групп, при  $p \leq 0,05$  проводилось попарное сравнение с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (pW) для связанных выборок. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования приведены в таблице 1 в виде медианы и интерквартильного интервала (25-75 процентиля).

В первые сутки имобилизационного стресса отмечалось общее снижение скорости всасывания глюкозы на 20,28% за один час фиксации в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Наибольшее снижение скорости транспорта глюкозы отмечалось на 30-й минуте от начала стресса и достигало 29,76% от контрольных данных в том же

Таблица 1

Динамика скорости всасывания глюкозы (мкмоль/мин) в контроле и в состоянии стресса

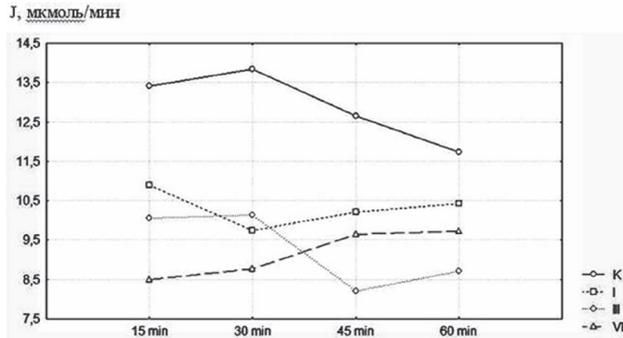
Условия опыта	Время забора материала				Скорость всасывания за 1 час опыта
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	
Контроль	13,40(13,21-13,59) (n=11)	13,88(13,35-14,28) (n=11)	12,65(12,27-13,04) (n=11)	11,74(11,20-12,24) (n=11)	12,97(12,26-13,52) (n=44)
1-й день стресса	10,89(10,48-11,50)* (n=6)	9,75(9,20-10,15)* (n=6)	10,24(9,89-10,67)* (n=6)	10,43(9,81-11,08)* (n=6)	10,34(9,79-10,99)* (n=24)
3-й день стресса	10,01(9,52-10,56)* (n=6)	10,16(9,82-10,40)* (n=6)	8,23(7,51-8,89)* (n=6)	8,71(8,65-8,75)* (n=6)	9,48(8,67-10,08)* (n=24)
7-й день стресса	8,54(8,27-8,73)* (n=6)	8,83(8,44-9,26)* (n=6)	8,83(8,03-10,35)* (n=6)	9,72(9,55-9,80)* (n=6)	9,06(8,62-9,70)* (n=24)

Примечание: \* - различия значимы ( $p < 0,05$ ) при сравнении с контролем в соответствующем временном интервале.

интервале времени. В последующие 30 минут фиксации животных отмечалось постепенное увеличение скорости транспорта глюкозы, однако уровня контрольных данных оно не достигало ( $p < 0,05$ ). Одновременно в первые

сутки наблюдалось увеличение ЧСС у всех испытуемых животных на 40-50% по сравнению с исходными данными.

На 3-й день иммобилизационного стресса также отмечалось снижение всасывания глюкозы, которое достигало максимума на 45 и 60 минуте, что составило падение на 34,94 % и 25,81% от контрольных опытов в тех же интервалах времени. Скорость всасывания глюкозы за один час опыта снизилась на 26,91% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.



Примечание: по оси абсцисс: J – скорость всасывания глюкозы (мкмоль /мин); по оси ординат: время забора материала в минутах; к – контроль, I – первый день стресса, III – третий день стресса, VII – седьмой день стресса.

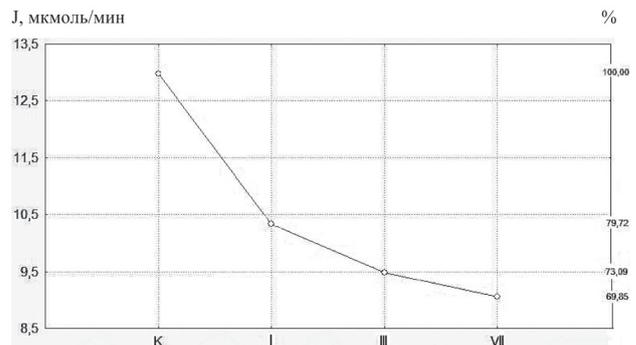
Рис. 1. Динамика скорости всасывания глюкозы в 15-ти минутных интервалах опыта в контроле и при стрессе.

На 7 сутки стресса адаптивных реакций в процессе всасывания не отмечалось, сохранялось падение скорости транспорта глюкозы. За первые 30 минут фиксации животных отмечалось более значительное снижение скорости всасывания глюкозы, чем в предыдущие дни стресса в этом временном интервале, затем на 45 и 60 минутах фиксации показатели скорости всасывания глюкозы увеличивались, но не достигали уровня первого дня стресса. За часовое изучение процесса всасывания глюкозы на седьмые сутки падение скорости транспорта глюкозы

## ЛИТЕРАТУРА

1. Громова Л.В., Груздков А.А. Относительная роль различных механизмов всасывания глюкозы в тонкой кишке при физиологических условиях // Физиологический журнал им. Сеченова. – 1993. – №6. – С.65-72.
2. Громова Л.В., Груздков Ал.А., Груздков А.А. Кинетические параметры гидролиза мальтозы и всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс в хронических опытах // Физиологический журнал им. Сеченова. – 2002. – №4. – С.510-518.
3. Гуска Н.И., Шентицкий В.А., Разлован Т.А. О роли дофамина в механизме регуляции пищеварительно-транспортных функций мембраны энтероцитов при стрессе // Физиологический журнал им. Сеченова. – 1993. – №6. – С.40-47.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск, 2000. – С.17-18.
5. Мембранный гидролиз и транспорт. Новые данные

**Информация об авторах:** 664013, г. Иркутск, ул. Тельмана, д.54, кв.55, Сусликова Мария Игоревна – ассистент кафедры нормальной физиологии ИГМУ, эл.почта: smibalis2@rambler.ru; Мирошниченко Иван Андреевич – Иркутский областной клинико-консультативный диагностический центр, зав. лабораторией биохимии; Корытов Леонид Иннокентьевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии ИГМУ; Губина Марина Иннокентьевна – к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии ИГМУ.



Примечание: по оси абсцисс: слева – скорость всасывания глюкозы (мкмоль /мин), справа – скорость всасывания глюкозы, %; по оси ординат: к – контроль, I – первый день стресса, III – третий день стресса, VII – седьмой день стресса.

Рис. 2. Скорость всасывания глюкозы за один час опыта в контроле и при стрессе.

составило 30,15% в сравнении с контролем, и было сопоставимо с 3-м днем стресса (рис. 2).

Динамика изменения скорости всасывания глюкозы на протяжении 15-ти минутных интервалов часовой ежедневной фиксации животных на спине в течение 7 дней показана на рисунке 1.

Таким образом, при остром иммобилизационном стрессе наблюдается снижение скорости всасывания глюкозы и тем самым нами было доказано, что при ежедневном хроническом одночасовом иммобилизационном стрессе к 7 суткам не формируется четко выраженная адаптация к действию стрессора. В течение 7-дневного стресса значительно изменяется динамика процесса всасывания, а, следовательно, можно предположить, что стресс модулирует основные процессы, участвующие в переносе глюкозы из полости кишечника во внутреннюю среду организма. Одновременно полученные нами факты указывают на необходимость коррекции изучаемого процесса всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте медикаментозными препаратами, поскольку состояние напряжения различной степени часто встречается в жизни человека.

и гипотезы / Под ред. А.М. Уголева. – Л.: Наука, 1986. – С.73-85, 139-159.

6. Уголев А.М., Зарипов Б.З. Методические приемы для изучения мембранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке в условиях хронического эксперимента на крысах и некоторых других животных // Физиологический журнал СССР. – 1979. – №12. – С.1850-1854.

7. Шентицкий В.А. Роль катехоламинов в регуляции всасывания глюкозы в тонкой кишке // Физиологический журнал им. Сеченова. – 2003. – №8. – С.1001-1009.

8. Diamond J.M. Evolutionary design of intestinal nutrient absorption: enough is too much // News Physiol. Sci. – 1991. – Vol.6. – P.92-96.

9. Kellett G.L. The facilitated component of intestinal glucose absorption // J. Physiol.(L.). – 2001. – Vol.531. №3. – P.585-595.

10. Papenheimer J.R. Paracellular intestinal absorption of glucose, creatinine and mannitol in normal animals: relation to body size // Amer. J. Physiol. – 1990. – Vol.259. – P.290-299.

**СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ГИПОТИРЕОЗЕ**Т.В. Бараховская<sup>1</sup>, Л.С. Колесниченко<sup>1</sup>, Н.В. Верлан<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Козлова, кафедра органической и бионеорганической химии, биохимии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко; <sup>2</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., доц. Н.В. Верлан)

**Резюме.** Представлено изучение изменений системы глутатиона в эритроцитах и плазме крови у больных, страдающих сочетанной патологией: хронической церебральной ишемией и гипотиреозом.

**Ключевые слова:** антиоксидантная защита, метаболизм глутатиона, хроническая церебральная ишемия, гипотиреоз.

**FREE RADICAL DAMAGES IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA AND HYPOTHYROIDISM**T.V. Barakhovskaya<sup>1</sup>, L.C. Kolesnichenco<sup>1</sup>, N.V. Verlan<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

**Summary.** We have discussed the problem of changes in metabolic glutathione system in erythrocytes and blood plasma in patients with chronic cerebral ischemia and hypothyroidism.

**Key words:** antioxidant protection, metabolic glutathione, chronic cerebral ischemia, hypothyroidism.

Хроническая церебральная ишемия (ХЦИ) – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленный сосудистой мозговой недостаточностью. Термин дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ, синоним ХЦИ), предложен Г.Н. Максудовым, В.М. Коганом и Е.В. Шмидтом в 1958 году, был позднее включен в отечественную классификацию поражений головного мозга [8].

В настоящее время анализируется взаимосвязь сосудистых церебральных нарушений с формированием в организме у больных гипотиреозом свободнорадикального оксидативного стресса, к повреждающему действию которого мозг проявляет высокую чувствительность [2,3,6].

С развитием современных представлений об «окислительном стрессе» и перекисном окислении липидов (ПОЛ) как об универсальном механизме повреждения клеток и тканей связано формирование новых подходов в лечении заболеваний дисметаболической природы [1,7]. Практически при всех состояниях имеет место неконтролируемое образование активных форм кислорода, больше всего их образуется в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к интенсификации ПОЛ [2,4].

Организм человека располагает целым рядом сложных биохимических систем, во многом определяющих чувствительность к действию различных гипоксических состояний. К их числу относится и система глутатиона. Она принимает участие в реализации целого ряда важнейших физиологических процессов: детоксикации и антиоксидантной защиты; в оптимизации углеводного, липидного, белкового и нуклеинового обменов; в регуляции клеточной пролиферации и т.д. [5,9].

Все это позволяет рассматривать обмен глутатиона в качестве механизма обеспечения неспецифической резистентности организма при широком круге гипоксических состояний (G. Wu et al., 2004), включая церебральную ишемию и гипотиреоз [10].

Обобщающих сведений о состоянии свободнорадикальных процессов в головном мозге при хронической церебральной ишемии и гипотиреозе в литературе не приводится.

Целью настоящей работы явилось изучение изменений системы глутатиона в эритроцитах и плазме крови у больных ДЭ в сочетании с гипотиреозом.

**Материалы и методы**

Проведено обследование 76 больных, из них 38 – с

ДЭ, у 17 из которых эта патология сочеталась с гипотиреозом. Контролем служила группа из 21 обследованного без признаков цереброваскулярной и эндокринной патологии. При выполнении клинического раздела работы анализировался анамнез заболевания, медицинская документация, подтверждающая ДЭ и гипотиреоз, данные объективного статуса, результаты общеклинического обследования (анализы крови, мочи, биохимические показатели крови, ЭКГ). При необходимости использовали дополнительные методы диагностики: ЭЭГ, РЭГ, ультразвуковую доплерографию. Больные проконсультированы неврологом, эндокринологом, офтальмологом. Больным с ДЭ проводили стандартное базисное лечение гипотензивными препаратами. Больные с гипотиреозом находились на заместительной гормональной терапии левотироксином в дозе 1,6-1,8 мкг/кг под контролем уровня ТТГ в диапазоне 0,4-4,0 мМЕ/л.

Концентрацию глутатиона (GSH) определяли по реакции с 5',5'-ди-тиобис-2-нитробензоатом, активность глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионтрансферазы (ГТ) – стандартными спектрофотометрическими методами. Забор крови производился дважды: при поступлении больных в стационар (до начала лечения) и при выписке из стационара (после курса терапии).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием критериев F, t Стьюдента и t Велча. Анализировались только значимые изменения (p<0,05).

**Результаты и обсуждение**

В контрольной группе практически здоровых лиц концентрация GSH в эритроцитах была значительно выше, чем в плазме (в 100-128 раз). Различия в показателях содержания GSH в эритроцитах и плазме свидетельствует о том, что GSH относится к внутриклеточным компонентам с высокой функциональной активностью. В свою очередь, концентрация глутатиона в плазме может косвенно отражать процессы, протекающие в тканях и клетках в норме и при патологических состояниях.

У больных с ДЭ отмечается снижение концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитах в сравнении с контролем на 17 Д% (табл. 1). В плазме значимых изменений не отмечено. Известно, что глутатион является главным восстановителем в клетке, он необходим для противодействия активным формам кислорода. Возможно, установленное снижение глутатиона в эритроцитах может косвенно отражать нарастающую по-

Таблица 1

Показатели концентрации глутатиона в эритроцитах и плазме больных дисциркуляторной энцефалопатией и гипотиреозом

Субстрат	Группа	n	Значение
Эритроциты	Контроль	15	2,57±0,19
	ДЭ	38	2,14±0,07 *
	ДЭ и гипотиреоз	17	2,53±0,10 <sup>aaa</sup>
Плазма	Контроль	18	20,30±2,53
	ДЭ	38	27,10±2,59
	ДЭ и гипотиреоз	17	99,10±12,37 <sup>***;aaa</sup>

Примечание: концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах выражена – в ммоль/л; в плазме – мкмоль/л; n – число наблюдений; значимость различий с группой контроля: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия; значимость различий между группами: a – p < 0,05; aa – p < 0,01; aaa – p < 0,001.

требность в нем при хронической церебральной ишемии на клеточном уровне.

Таблица 2

Показатели активности ферментов глутатиона в эритроцитах и плазме больных дисциркуляторной энцефалопатией и сочетанной патологией

Показатели	Контроль (n=12-17)	ДЭ (n=38)	ДЭ и гипотиреоз (n=17)	
ГПО	эритроциты	17,42±1,92	22,34±1,08*	31,53±3,86 <sup>** a</sup>
	плазма	2,18±0,24	1,89±0,07	3,59±0,38 <sup>** aaa</sup>
ГТ	эритроциты	3,02±0,20	10,50±0,53 <sup>***</sup>	2,13±0,15 <sup>** aaa</sup>
	плазма	1,2±0,11	1,77±0,11 <sup>***</sup>	0,43±0,04 <sup>*** aaa</sup>
ГР	эритроциты	2,19±0,19	1,95±0,21	2,68±0,19 <sup>aaa</sup>
	плазма	0,34±0,02	0,34±0,01	0,53±0,04 <sup>*** aaa</sup>

Примечание: активность ферментов метаболизма глутатиона выражается: – в нмоль/мин на 1 мг белка; n – число наблюдений; значимость различий с группой контроля: \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,001; значимость различий между группами: a – p < 0,05, aa – p < 0,01, aaa – p < 0,001; ГПО – глутатионпероксидаза; ГТ – глутатионтрансфераза; ГР – глутатионредуктаза; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

При ДЭ активность ГПО в эритроцитах повысилась на 28 Д% в сравнении с группой контроля. В плазме значимых изменений активности этого фермента не выяв-

лено. Для активности ГТ было характерно увеличение на 248 Д% в эритроцитах и в плазме на 48 Д%.

Значимых сдвигов в активности ГР не было зарегистрировано ни в эритроцитах, ни в плазме при сопоставлении ДЭ с контролем (табл. 2).

Таким образом, наибольшие изменения были зафиксированы в активности ГТ эритроцитов и плазмы. Этот фермент обладает выраженной антиоксидативной функцией, использует глутатион для конъюгации с метаболитами перекисного окисления липидов, увеличивает защиту мембран клеток. Поэтому данные изменения можно рассматривать как адаптивные.

В группе больных с сочетанной патологией в эритроцитах отмечено незначимое снижение концентрации глутатиона, в плазме же – ее резкое повышение на 388 Д% по сравнению с данными группы контроля и в исследуемой группе данный показатель был на 266 Д% выше, чем у больных ДЭ (табл. 1, 2).

Активность ГПО в эритроцитах повысилась у больных с сочетанной патологией относительно группы контроля на 81 Д%, а в плазме – на 65 Д%. Показатели активности ГТ уменьшились в эритроцитах на 29 Д% и в плазме на 64 Д%. Активность фермента ГР в эритроцитах значимо не изменилась в группе сочетанной патологии, а в плазме – увеличилась на 56 Д% по сравнению с контролем.

ГР – это единственный фермент, прямо восстанавливающий глутатион. Одна из причин резкого повышения концентрации глутатиона в плазме – значительное возрастание активности этого фермента в эритроцитах. Резкое возрастание концентрации глутатиона в плазме может быть и связано со значительным падением уровня активности ГТ и в эритроцитах и в плазме.

Таким образом, у больных ДЭ в сочетании с гипотиреозом наблюдались как качественные, так и количественные сдвиги в системе глутатиона. Из изученных трех ферментов метаболизма глутатиона отмечалась реакция со стороны ГПО, ГР и значительное падение активности ГТ как в плазме, так и в эритроцитах.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С., Белосножжина Е.С., Павличенко И.И., Басов А.А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т.53. №2. – С.49-54.
- Владимиров Ю.А., Азизов О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика –1991. – Т.29. – С.
- Глинник С.В., Романовский И.В., Ринейская О.Н. и др. Гормональный статус и состояние системы перекисного окисления липидов в ткани мозга крыс при холодном стрессе на фоне гипотиреоза // Изд. АН БССР Сер. мед. наук. – 2007. – №2. – С.55-59.
- Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол- дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции // Биохимия. – 2009. – Т. 55. №4. – С.330-355.

- Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биохимия. – 2009. – Т.55. №3. – С.225-240.
- Лейкок Д., Вайс П. Основы эндокринологии. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропат. и психиатр. – 1985. – №9. – С.1281-1288.
- Comhair S.A., Erzurum S.C. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase // Antioxid. Redox Signal. – 2005. – Vol. 7. – P.72-79.
- Wu G., et al. Glutathione metabolism and its implications for health // J. Nutr. – 2004. – Vol.3. №134. – P.489-492.

**Информация об авторах:** 664007, Иркутск, ул. Карла-Либкнехта, 97 А, кв. 46. e-mail: tvbar@bk.ru, Бараховская Татьяна Васильевна – ассистент кафедры, Верлан Надежда Вадимовна – заведующая кафедрой, д.м.н., Колесниченко Лариса Станиславовна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОПИСТОРХОЗЕ

И.А. Святенко, Э.И. Белобородова

(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – д.м.н., акад. РАМН, проф. В.В. Новицкий, кафедра терапии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. Э.И. Белобородова)

**Резюме.** Нами изучались особенности клинико-эндоскопических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с хронической описторхозной инвазией. Обследовано 100 пациентов с диагнозом ГЭРБ, 50 из которых составили пациенты с хроническим описторхозом. В клинической картине ГЭРБ оценивались пищеводные проявления, по следующим параметрам: наличие симптома, частота, степень выраженности субъективных проявлений. Эндоскопическая картина пищевода анализировалась по следующим критериям: форма патологических изменений (эндоскопически позитивная или эндоскопически негативная; эрозивная (ЭРБ) или неэрозивная (НЭРБ)), степень их выраженности, осложнения. Отличием в клинической картине ГЭРБ у пациентов с хроническим описторхозом явилось: доминирование симптома регургитации горечи (в 100%) различной степени выраженности, и отеснение, классического для рефлюксной болезни пищевода, симптома изжоги на второе место (30%). У пациентов с паразитарной инвазией значимо чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдалась эндоскопически негативная картина рефлюксной болезни пищевода (70%).

**Ключевые слова:** описторхоз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, клинико-эндоскопическая картина.

## THE FEATURES OF THE CLINIC-EPIDOSCOPIC PICTURE OF THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHRONIC OPISTHORCHOSIS

I.A. Svyatenko, E.I. Beloborodova

(Siberian State Medical University, Tomsk)

**Summary.** We studied the features of the clinic-endoscopic manifestations of reflux disease of the esophagus in patients with chronic opisthorchosis invasion. 100 patients with diagnosis of GERD have been examined, 50 from them were the patients with chronic opisthorchosis. In clinical picture of GERD there have been evaluated the esophageal manifestations on the following parameters: presence of a symptom, frequency, degree of expression of subjective manifestations. Endoscopic picture of the esophagus was analyzed on the following criteria: the form of the pathological change (the endoscopic positive or endoscopic negative; erosive (the ERBIUM) or not erosive (NERD)), degree of their manifestations, complications. The difference of clinical picture of GERD in patients with chronic opisthorchosis was: prevalence of symptom of regurgitation bitterness (in 100%) of different degree of manifestation, and forcing back of the symptom of heartburn on the second place (30%). In patients with parasitic invasion the endoscopic negative picture of reflux disease of the esophagus (70%) was noted considerably more often ( $p < 0,5$ ).

**Key words:** opisthorchosis, gastroesophageal reflux disease (GERD), clinic-endoscopic picture.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и описторхозная инвазия – частая микст-патология, характерная для Западно-Сибирского региона [10].

Несмотря на имеющийся прогресс медицинско-социальной проблемой [3,12,13], обусловленной: неутешительными эпидемиологическими данными, негативным влиянием на качество жизни, полиорганностью проявлений, полиморфизмом осложнений. Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении данных нозологий складывается из: высокой распространенности, негативной прогрессии заболеваемости среди всех возрастных групп [10].

Согласно ранее опубликованным данным, частота ГЭРБ среди взрослого населения составляет от 40 до 60% [4,8,9]. Показатель заболеваемости вырос с 14 (в 90-е годы) до 50% (в настоящее время) [6].

Свыше 2 млн. человек, проживающих на территории России, больны описторхозом. В течение года описторхозом дополнительно заражаются до 100 тыс. человек, и этот показатель ежегодно растет [2].

Несмотря на то, что в настоящее время проблеме ГЭРБ уделяется большое внимание – всесторонне изучаются патогенетические и ассоциативные связи ГЭРБ с другими соматическими заболеваниями (дыхательной, сердечнососудистой, пищеварительной систем) [7], остаются нерешенными многие вопросы ее диагностики и лечения.

Эндоскопическое исследование пищевода в сочетании с анализом клинических данных являются перво-степенными, высокоинформативными, решающий широкий спектр дифференциально-диагностических вопросов, наиболее доступными практическому здра-

вохранению методами диагностики ГЭРБ. Имеющиеся современные высокотехнологичные методы (рН-мониторирование, импедансометрия) не уменьшили значимости клинико-эндоскопического исследования в верификации рефлюксной болезни пищевода.

Выявление клинических и эндоскопических особенностей заболевания позволит повысить раннюю диагностику рефлюксной болезни пищевода у данной категории пациентов, назначить своевременное и патогенетически обоснованное лечение.

Целью проводимого нами исследования являлось: изучение клинико-эндоскопической картины ГЭРБ при хроническом описторхозе.

### Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов, в возрасте от 18 до 45 лет, имеющих клинические проявления ГЭРБ. В зависимости от наличия или отсутствия описторхозной инвазии, в общей популяции исследуемых были выделены две равные по численности группы (по 50 пациентов): 1 – пациенты без паразитоза, 2 – с описторхозом.

Обязательными условиями включения в исследование являлись:

- 1) наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- 2) продолжительность заболеваний (устанавливалась анамнестически) – для ГЭРБ от 5 до 7 лет, для описторхозной инвазии – от 5 до 10 лет;
- 3) отсутствие, ранее проводимого, полноценного лечения рефлюксной болезни пищевода и дегельминтизации;
- 4) при наличии описторхоза – низкая степень интен-

сивности инвазии (как наиболее типичная для течения данного паразитоза в настоящее время); отсутствие манифестных форм и ремиссии клинических проявлений со стороны панкреато-гепатобилиарной системы.

Из исследования исключались лица, имеющие:

1) противопоказания к проведению хотя бы одного метода исследования;

2) тяжелую сопутствующую патологию;

3) заболевания, клиническая картина которых входит в спектр внепищеводных проявлений ГЭРБ;

4) другие органические, функциональные заболевания и состояния желудочно-кишечного тракта, патогенетически взаимосвязанные с развитием рефлюксной болезни пищевода (в т.ч. язвенная болезнь, наличие Н. pylori, патологии панкреато-гепатобилиарной системы);

5) другие возможные причины недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (системные заболевания; беременность; висцеральная полинейропатия; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; постожоговая и иная деструкция нижнего пищеводного сфинктера (НПС));

6) социально обусловленные факторы, способствующие возникновению патологического рефлюкса (курение, алкоголизм, переедание);

7) необходимость в приеме лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС (антихолиэргические средства, кофеин, аденоблокаторы, нитраты, теofilлин, блокаторы кальциевых каналов).

Всем пациентам проводилось комплексное клинко-лабораторное исследование, направленное на диагностику: описторхозной инвазии, ГЭРБ, исключение других возможных патологий. Схема обследования включала: 1) опрос, сбор данных анамнеза; 2) объективный осмотр; 3) лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, ИФА крови на антитела к *N. pylori* и описторхозу, ЭКГ, ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода, рН-мониторирование, рентгенокопия желудка в положении Тренделенбурга, дуоденальное зондирование с исследованием желчи на гельминтов, копроовоскопия). Проводимые, для верификации диагнозов, алгоритмы исследования и трактовка полученных результатов соответствовали требованиям ратифицированных стандартов диагностики заболеваний органов пищеварительной системы («Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения», утверждены приказом Минздрава РФ).

В сравниваемых группах пациентов оценивались клинические и эндоскопические проявления ГЭРБ.

В клинической картине изучали пищеводные проявления рефлюксной болезни пищевода (изжога, отрыжка, регургитация, ощущение горечи во рту, боль в эпигастрии, одинофагия, дисфагия).

Внепищеводных проявлений ГЭРБ (со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем) нами не изучалось, т.к. они могут иметь токсико-аллергический механизм развития, обусловленный гелиминтозом, а не являться результатом воздействия рефлюктата. Оценка симптома проводилась по следующим параметрам: наличие или отсутствие, степень выраженности. Интенсивность проявлений клинического признака оценивалась самим пациентом по четырехбалльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – интенсивная выраженность.

В эндоскопической картине ГЭРБ сравнивались наличие и частота встречаемости: рефлюкс-эзофагита, эрозивной (ЭРБ) и неэрозивной (НЭРБ) форм заболевания, осложнений. Для оценки степени выраженности эндоскопических проявлений ГЭРБ применялась Лос-Анджелеская классификация (Los Angeles Classification System). Во всех случаях (в т.ч. при отсутствии визуализируемых эндоскопических изменений), ЭГДС сочеталось с биопсией слизистой оболочки пищевода (СОП) и последующей морфологической оценкой гистологической материала, с целью выявления степени и типа патоморфологических изменений.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica v. 6.0, с оценкой качественных и количественных параметров. Отличия сравниваемых показателей считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Клиническая и эндоскопическая картина ГЭРБ, в сравниваемых группах пациентов, отличалась по ряду проявлений. Выявлены особенности в частоте встречаемости и выраженности ключевых симптомов: изжоги, ощущения горечи во рту, кислой и горькой отрыжки.

Сравниваемые группы обследуемых значимо отличались ( $p < 0,05$ ) по частоте встречаемости клинических проявлений кислотного (изжога, отрыжка горечью) и щелочного (ощущение горечи во рту, отрыжка горьким) гастроэзофагеального рефлюкса.

У пациентов 1 группы в клинической картине на первое место выходит симптом изжоги 47 (94%), на второе – отрыжка кислым – 40 (80%), на третье – регургитация 10 (20%), а ощущение – 6 (12%) и заброс горечи – 5 (10%) в ротовую полость – на четвертое место. Клинические характеристики ГЭРБ, полученные нами в данной группе пациентов, соответствуют, описываемой в медицинской литературе [1,7,10], классической картине заболевания (с преобладанием симптома изжоги).

Доминирующими клиническими проявлениями рефлюксной болезни пищевода на фоне хронического описторхоза являлись: ощущение горечи во рту – у 50 (100%) и отрыжка горьким – у 46 (92%) больных.

Таблица 1

Частота и степень выраженности пищеводных проявлений ГЭРБ в сравниваемых группах пациентов

Симптом	1 группа (пациенты с ГЭРБ без описторхоза) (n=50)		2 группа (пациенты с ГЭРБ и описторхозом) (n=50)	
	Частота встречаемости симптома, чел. (%)	Субъективная степень выраженности симптома в баллах (усредненная величина)	Частота встречаемости симптома, чел. (%)	Субъективная степень выраженности симптома в баллах (усредненная величина)
1. «Ключевые» симптомы:				
Изжога	47 (94%)	2,3±0,2	15 (30%)	1,4±0,1
Ощущение горечи во рту	12% (n=6)	1,2±0,1	100% (n=50)	2,5±0,1
Отрыжка:				
-кислым	40 (80%)	1,8±0,3	8 (16%)	1,0±0,2
-горьким	5 (10%)	1,4±0,1	46 (92%)	2,0±0,1
-воздухом	3 (6%)	1,0±0,3	4 (8%)	1,0±0,2
Регургитация	10 (20%)	1,0±0,2	12 (24%)	1,2±0,1
2. Дополнительный симптом:				
Боли в эпигастрии	4 (8%)	1,2±0,1	9 (18%)	1,4±0,2
3. «Тревожные» симптомы:				
-одинофагия	1 (2%)	1,0	0 (0%)	-
-дисфагия	0 (0%)	-	0 (0%)	-

Показатели частоты встречаемости изжоги и отрыжки кислым во 2 группе составили 15 (30%) и 8 (16%) соответственно.

Таким образом, пациенты с описторхозом значимо более редко имеют в качестве клинических симптомов изжогу и отрыжку кислым, и более часто – проявления заброса горечи ( $p < 0,05$ ). Частота встречаемости других клинических симптомов, в сравниваемых группах, существенно не отличалась. Необходимо отметить, что по степени выраженности симптом изжоги в 1 группе пациентов сопоставим с ощущением горечи во 2 группе.

Так называемые, «тревожные» симптомы ГЭРБ наблюдались только в одном случае и ассоциировались с наличием выраженного рефлюкс-эзофагита (степень С) (табл. 1).

Кроме выше описанных данных, в клинической картине рефлюксной болезни пищевода нами проанализированы: частота встречаемости изолированного и сочетанного течения симптомов кислотного (изжоги, кислой отрыжки) и щелочного (ощущения горечи, горькой отрыжки) гастроэзофагеального рефлюкса (табл. 2).

Таблица 2  
Закономерности сочетания ряда клинических симптомов ГЭРБ в сравниваемых группах пациентов, чел. (%)

Симптом	Частота встречаемости	
	1 группа (n=50)	2 группа (n=50)
Изжога и/или отрыжка кислым (без ощущения горечи)	44 (88%)	0%
Изжога (и/или отрыжка кислым) + ощущение горечи (и/или отрыжка горьким)	6 (12%)	15 (30%)
Ощущение горечи и/или отрыжка горьким (без изжоги)	0%	35 (70%)

В сравниваемых группах, ГЭРБ значимо отличалась ( $p < 0,05$ ) по частоте визуализации эзофагита и его эрозивной формы. Результаты проведенного нами эндоскопического исследования представлены на рис.1 и в таблице 3. Прокомментируем некоторые данные.

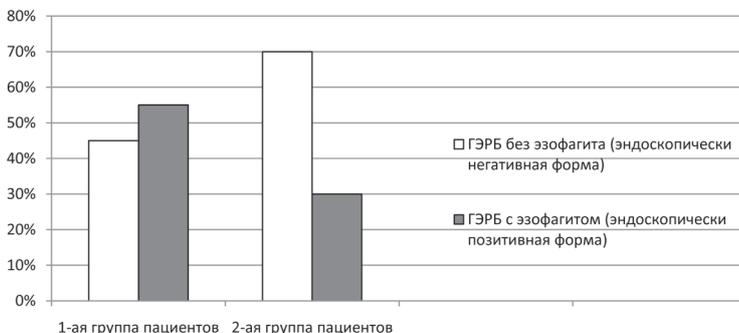


Рис. 1. Частота встречаемости эндоскопически негативной и позитивной форм (структура ГЭРБ).

В рамках 1 группы частота встречаемости эндоскопически позитивной – у 27 (54%) и негативной – у 23 (46%) пациентов, картины заболевания практически не отличались. У пациентов 2 группы в большинстве случаев наблюдалось отсутствие эзофагита – у 35 (70%).

Рефлюкс-эзофагит без эрозивных изменений наблюдался только в 1 группе. При хроническом описторхозе имеющиеся эндоскопические проявления ГЭРБ в большинстве случаев протекали по эрозивному варианту. Во второй группе пациентов, по сравнению с 1-й, значимо чаще ( $p < 0,05$ ) визуализировалась ЭРБ пищевода. Комплексно оценивая полученные нами результаты эндоскопического исследования, необходимо отметить, что, несмотря на преобладание эндоскопически негативного варианта течения ГЭРБ у больных описторхозом, имеющийся эзофагит в большинстве случаев протекает в виде эрозивных форм.

Таблица 3  
Структура эндоскопических изменений рефлюксной болезни пищевода в исследуемых группах

Эндоскопические данные	Частота встречаемости (n, %)	
	1 группа (n=50)	2 группа (n=50)
НЭРБ (ГЭРБ без эрозивного эзофагита)	21 (42%)	3 (6%)
ЭРБ (ГЭРБ с эрозивным рефлюкс-эзофагитом)	6 (12%)	15 (30%)
Степень выраженности рефлюкс-эзофагита:		
А	3 (6%)	12 (24%)
В	2 (4%)	3 (6%)
С	1 (2%)	-
Д	-	-
Осложнения	-	-

Отсутствие эндоскопически визуализируемых осложнений можно объяснить недостаточной для их возникновения продолжительностью заболевания. Так, существуют данные, что для развития осложненных форм рефлюксной болезни пищевода, длительность эзофагита должна составлять 10 и более лет [13].

При сопоставлении наблюдаемых нами клинических и эндоскопических проявлений ГЭРБ выявлены определенные параллели. Наличие и степень выраженности воспалительных изменений СОП имели ассоциативную связь с определенным типом симптома. У пациентов с описторхозом все случаи эндоскопически негативной формы ГЭРБ наблюдались при наличии в клинической картине изолированного проявления щелочного заброса (ощущение горечи и/или горькая отрыжка, без изжоги). Также мы наблюдали следующую закономерность (свойственную всей исследуемой выборке пациентов): сочетание в клинической картине симптомов кислотной и щелочной регургитации ассоциировалось с наиболее выраженными воспалительными изменениями СОП. У данной категории обследуемых значимо чаще ( $p < 0,05$ ), чем при моносимптомном (без ощущения горечи) наличии изжоги, встречалась эрозивная форма ГЭРБ. Все случаи ЭРБ наблюдались при сочетании клинических проявлений кислотной и щелочной регургитации. При изолированной кислотной регургитации (наблюдалась только у пациентов 1 группы) выявлены особенности: 1) степень выраженности эндоскопических изменений зависела от интенсивности симптома; 2) ГЭРБ протекала как по типу эндоскопически позитивной, так и эндоскопически негативной форм; 3) визуализируемые воспалительные изменения СОП были менее выражены, чем при сочетании в клинической картине симптомов изжоги и горечи ( $p < 0,05$ ). Выявленные нами клинико-эндоскопические ассоциативные связи ГЭРБ можно объяснить следующим образом. Несмотря на то, что первостепенная роль в возникновении пищеводных (клинических и эндоскопических) проявлений ГЭРБ от-

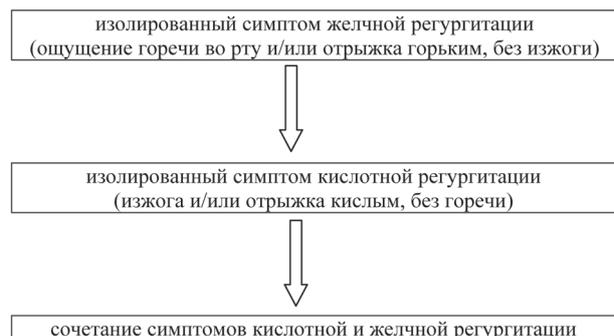


Рис. 2. Иерархия эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода.

дается кислотному фактору [1,9], присоединение дополнительных химических агрессивных компонентов дуодено-гастрального рефлюкса (пепсин, желчные кислоты) усиливает повреждающую способность рефлюксата [5].

Таким образом, анализируемые клинические симптомы кислой и желчной регургитации, в зависимости от выраженности наблюдаемых при них эндоскопических изменений СОП, выстраиваются в определенный иерархический ряд (от наименьших эндоскопических проявлений – к наибольшим) (рис. 2).

Таким образом, выявлены особенности в клинической и эндоскопической картине ГЭРБ, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии. Для клинической картины ГЭРБ у пациентов с описторхозом характерно:

– доминирование симптомов жёлчной регургитации (ощущение горечи во рту, горькой отрыжки);  
– вытеснение (классических для ГЭРБ) проявлений кислотной регургитации (изжога, отрыжка кислым) на второй план и отсутствие случаев их моносимптомности (без сопутствующих клинических проявлений желчного ГЭР).

При хроническом описторхозе преобладает эндоскопически негативная форма ГЭРБ, однако, воспалительные изменения СОП чаще протекают по типу эрозивного рефлюкс-эзофагита. Закономерностью ГЭРБ на фоне описторхозной инвазии является вариант клинической картины, с проявлениями только жёлчной регургитации (без изжоги и отрыжки кислым), ассоциация с отсутствием эндоскопических изменений, несмотря на выраженность симптомов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Наиболее значимые кислотозависимые заболевания в практике врача. – М.: РГА, 2005. – 30 с.
2. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Горчаков В.Н. и др. Паразитарные инвазии: лямблиоз, описторхоз (научно-информационное издание). – Новосибирск, 2006. – 40 с.
3. Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т. и др. Влияние терапии омепразолом на качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. – №5. – С.22-28.
4. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс-эзофагита: диагностика и терапия // Фарматека. – 2004. – №13. – С.1-5.
5. Гриневич В. Мониторинг pH, жёлчи и импеданс-мониторинг в диагностике ГЭРБ // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2004. – №5. – С.14-16.
6. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2004. – №5. – С.2-6.
7. Калягин А.Н. Нетипичные внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Современные проблемы гастроэнтерологии: Материалы межрегиональной научно-практич. конф. / Под ред. А.Н. Калягина. – Иркутск, 2008. – С.43-56.

8. Маев И.В., Самсонов А.А. Применение современных антацидных средств в терапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта // Справочник поликлинического врача. – 2005. – №5. – С.3-7.

9. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // Русский медицинский журнал: Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т.3. №1. – С.19-24.

10. Щербаков П.Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей – актуальная проблема детской гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2002. – №1. – С.62-67.

11. Dent J., Brun J., Fendrick A.M., et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval workshop report // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P.1-16.

12. Kulig M., Leodolter A., Vieth M., et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the ProGERD initiative // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P.767-776.

13. Stanghellini V., Armstrong D., Monnikes H., Bardhan K.D. Systematic review: do we need a new gastroesophageal reflux disease questionnaire? // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P.463-479.

14. Wang H., Liu B., Jiang J.L. Clinical features of gastroesophageal reflux disease in geriatric patients // Zhonguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2002. – Vol. 24. № 2. – P.178-180.

#### Информация об авторах:

Белобородова Эльвира Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Святенко Ирина Александровна – врач-терапевт, преподаватель кафедры терапии Томского военно-медицинского института, заочный аспирант.

© АБРАМОВА Н.В., РУДАКОВ Н.В., ПЕНЬЕВСКАЯ Н.А., СЕДЫХ Н.Н., КУМΠΑ Н.В., САМОЙЛЕНКО И.Е., РЕШЕТНИКОВА Т.А., ОБЕРТ А.С. – 2010

#### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА РИККЕТСИОЗАМИ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ

Н.В. Абрамова<sup>1</sup>, Н.В. Рудаков<sup>1,2</sup>, Н.А. Пеньевская<sup>1</sup>, Н.Н. Седых<sup>3</sup>, Л.В. Кумпан<sup>1</sup>, И.Е. Самойленко<sup>2</sup>, Т.А. Решетникова<sup>2</sup>, А.С. Оберт<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Рудаков, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, зав. – к.м.н., доц. С.В. Скальский; <sup>2</sup>Омский НИИ природноочаговых инфекций, директор – д.м.н., проф. Н.В. Рудаков; <sup>3</sup>Алтайский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра педиатрии №1 с курсом детских инфекций, зав. – д.м.н., проф. Г.И. Выходцева)

**Резюме.** Представлены результаты апробации и изучения эффективности непрямого твердофазного варианта иммуноферментного анализа (ИФА) для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями из группы клещевой пятнистой лихорадки. Применение экспериментальных тест-систем для обнаружения антител классов IgM и IgG к антигену R.sibirica subsp. sibirica в парных сыворотках крови позволило верифицировать диагноз клещевого риккетсиоза у больных Алтайского края в подавляющем большинстве случаев, в том числе при отрицательных результатах реакции связывания комплемента. Использование риккетсионных антигенов различной видоспецифичности в качестве основы твердофазного непрямого варианта ИФА открывает перспективы для широкомасштабного сероэпидемиологического изучения географического распространения «старых» и «новых» видов риккетсий и их роли в патологии человека.

**Ключевые слова:** риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки, Rickettsia spp., иммуноферментный анализ.

**PERFECTION OF SERUM DIAGNOSTICS METHODS IN SYSTEM OF EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION FOR A SPOTTED FEVER GROUP RICKETSIOSES**

N.V. Abramova<sup>1</sup>, N.V. Rudakov<sup>1,2</sup>, N.A. Penyevskaya<sup>1</sup>, N.N. Sedih<sup>3</sup>, L.V. Kumpan<sup>1</sup>, I.E. Samoylenko<sup>2</sup>,  
T.A. Reshetnikova<sup>2</sup>, A.S. Obert<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy, <sup>2</sup>Omsk Scientific Research Institute of Natural-Focal Infections,  
<sup>3</sup>Altai State Medical University)

**Summary.** The results of approbation and detection of efficiency of indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for serological diagnostics of the infections caused by spotted fever group rickettsiae in West Siberia have been presented. Application of experimental tests-systems for detection of IgM and IgG antibodies to *R.sibirica* antigens in twin blood serums has allowed to verify the diagnosis of tick-borne rickettsiosis in patients from Altai region in majority of cases, including negative results of complement fixation test. Using rickettsial antigens of various species-specificity in indirect ELISA opens prospects for large-scale sero-epidemiological assay of geographical distribution of «old» and «new» species of rickettsiae and their roles in a human pathology.

**Key words:** spotted fever group rickettsioses, *Rickettsia* spp., tick typhus of Northern Asia, enzyme-linked immunosorbent assay.

В настоящее время известно около двух десятков риккетсиозов из группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ). Из них в России эпидемиологическое значение имеют клещевой риккетсиоз (КР) или клещевой сыпной тиф Северной Азии, с этиологическим агентом *Rickettsia sibirica* и астраханская пятнистая лихорадка, вызываемая риккетсиями генокомплекса *R.conorii*. Отмечены единичные завозные случаи везикулезного риккетсиоза, вызываемого *R.akari* [5]. Выявлен новый риккетсиоз, вызываемый *R.heilongjiangensis*, названный Дальневосточным клещевым риккетсиозом [2]. Методами генотипирования получены данные, свидетельствующие о возможной этиологической роли *R.helvetica* в развитии острых лихорадочных заболеваний после присасывания клеща на территории Пермского края [3]. В Приморском крае ранее отмечали случаи лихорадки цуцугамуши, однако сегодня это заболевание не выявляют из-за отсутствия диагностикума, в то время как в соседней Японии наблюдается рост заболеваемости [5].

Количество видов риккетсий из группы КПЛ, циркулирующих в природных очагах на территории России, не ограничивается только выше перечисленными. Из клещей различных географических зон с достаточным постоянством удается выделять риккетсии и других, в том числе, новых видов риккетсий, с доказанной и пока не установленной патогенностью для человека [4]. Изучение клинко-эпидемиологической роли патогенов риккетсиозной природы как хорошо известных, так и новых, в значительной степени, сдерживается отсутствием высоко чувствительных и доступных методов серологической диагностики.

«Золотым стандартом» для диагностики риккетсиозов является реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), рекомендованная ВОЗ [5]. Однако для нее необходимы корпускулярные антигены, коммерческий выпуск которых отсутствует в связи со значительными технологическими сложностями их получения. В связи с чем, РНИФ достаточно трудоёмка и не пригодна для одновременного исследования большого количества проб. Наиболее распространенным методом, применяемым в практическом здравоохранении, остается реакция связывания комплекта (РСК), которая была предложена для диагностики риккетсиозов еще в 1940-х годах прошлого века. Коммерческие цельнорастворимые антигены для РСК позволяют с высокой специфичностью, но с умеренной чувствительностью выявлять комплексы связывающие антитела (АТ) к *R.sibirica*. Однако, для обнаружения АТ к риккетсиям других видов, эти диагностикумы, по-видимому, менее пригодны [2].

В 1980-х годах для диагностики риккетсиозов, вызываемых *R.rickettsii*, *R.tsutsugamushi*, *R.prowazekii* и *R.conorii*, было предложено использовать иммуноферментный анализ (ИФА) [5,7,8,9,10]. Применению этого метода было ограничено исследовательскими работами в рамках специализированных риккетсиозных лабора-

торий, при этом авторы отмечали высокую специфичность и чувствительность ИФА для выявления АТ в низких титрах в сравнении с РСК и РНИФ [10].

Цель работы: апробация и изучение эффективности метода ИФА для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями из группы КПЛ, циркулирующими на территории России.

### Материалы и методы

Выявление антител в сыворотках крови пациентов проводили непрямым твердофазным вариантом ИФА (ИФА-IgM и ИФА-IgG). Для сенсбилизации полистироловых планшетов использовали цельнорастворимые антигены, приготовленные по общепринятой методике [1] с нашими модификациями из штаммов риккетсий следующих видов: *R.sibirica* subsp. *sibirica* (*R.sibirica*); *R.sibirica* subsp. *BJ-90* (*R.BJ-90*); *R.tarasevichiae*; *R.heilongjiangensis*; *R.raoultii*; *R.akari*. Эти штаммы, хранящиеся в коллекции Омского НИИПОИ, были изолированы нами из клещей в различных природных очагах Сибири, Алтая и Дальнего Востока. Исследуемые сыворотки разводили в 10 раз. В качестве конъюгатов использовали коммерческие антивидовые антитела к IgM и IgG человека. Оптическую плотность (ОП) субстратно-индикаторного раствора измеряли на спектрофотометре. Результат оценивали как положительный, если оптическая плотность анализируемой пробы была выше отсекающего значения (cut off), рассчитанного по формуле:  $(ОП1 + ОП2) / 2 + 0,2$ , где ОП1 – оптическая плотность контроля конъюгата, ОП2 – оптическая плотность «отрицательной» контрольной сыворотки.

После предварительной оптимизации условий выполнения ИФА для обнаружения противориккетсиозных АТ классов IgM и IgG было исследовано 276 сывороток крови пациентов из трех групп. Первая (референтная) группа состояла из 36 больных с типичной клинической картиной клещевого риккетсиоза, госпитализированных в инфекционное отделение МУЗ ГБ №11 г.Барнаула в эпидемический сезон (с мая по октябрь) 2006 и 2007 г. Сыворотки крови от 15 больных КР были параллельно исследованы в ИФА и РСК с коммерческим диагностикумом. Вторая (контрольная группа) состояла из 80 клинически здоровых людей г.Омска, обследованных вне эпидемического сезона КР. Обе группы были сопоставимы по возрастному и половому составу. В третью группу (опытную) вошли 58 лихорадящих больных Тарского района Омской области, обследованных по подозрению на клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) в мае-сентябре 2008 г.

### Результаты и обсуждение

Результаты применения ИФА для обнаружения антител к антигенам различных видов риккетсий в сыворот-

ках крови больных сравниваемых групп представлены в таблице 1. В контрольной группе только одна проба крови давала положительную реакцию на наличие АТ к антигену *R.sibirica*. С остальными пятью риккетсиозными антигенами для всех сывороток контрольной группы реакция была отрицательной. Результаты ИФА для обнаружения IgG-АТ к риккетсиям также продемонстрировали высокую специфичность метода. Ни одна проба, ни с одним из исследуемых антигенов не давала положительных реакций.

В группе больных с типичной клиникой КР с помощью ИФА в подавляющем большинстве проб удалось выявить АТ классов IgM и (или) IgG к антигенам

69,2% сывороток крови, причем чаще в первой, чем во второй сыворотках крови (72,2% и 65,5% соответственно). В четырех случаях (как на фоне IgM-АТ, так и без них) отмечена обратная сероконверсия IgG к *R.sibirica*.

Очень часто в одной и той же пробе обнаруживали антитела к двум и более риккетсиозным антигенам. Только в сыворотках крови 4-х больных КР выявляли IgM-АТ к единственному виду риккетсий – *R.sibirica*, тогда как IgM к антигенам других видов риккетсий выявляли всегда в сочетании с IgM к *R.sibirica*.

Количество положительных проб, содержащих IgG-АТ только к одному виду риккетсий, было несколько больше, чем при выявлении IgM. Причем «моно-

Таблица 1

Частота обнаружения методом ИФА антител к различным видам риккетсий в сыворотках крови пациентов Алтайского края и Омской области

Виды риккетсий	Группы больных											
	Референтная				Контрольная				Опытная			
	IgM		IgG		IgM		IgG		IgM		IgG	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>R.sibirica subsp. sibirica</i>	53	81,5±4,8	45	69,2±5,7	1	1,2±1,2	0	0	12	9,2±2,5	7	5,3±1,9
<i>R.raoultii</i>	24	36,9±6,0	7	10,8±3,8	0	0	0	0	14	10,7±2,7	2	1,5±1,1
<i>R.akarii</i>	22	33,8±5,9	9	13,8±4,3	0	0	0	0	12	9,2±2,5	2	1,5±1,1
<i>R.tarasevichiae</i>	7	10,8±3,8	30	4,6±2,6	0	0	0	0	11	8,4±5,9	0	0
<i>R.heilongjiangensis</i>	3	4,6±2,6	0	0	0	0	0	0	9	6,9±2,2	0	0
<i>R.sibirica subsp. BJ-90</i>	1	1,5±1,5	0	0	0	0	0	0	21	16,0±3,2	13	9,9±2,6
Количество исследованных сывороток	65	100,0	65	100,0	80	100,0	80	100,0	131	100,0	131	100,0

Примечание: референтная группа – больные клещевым риккетсиозом (Алтайский край), контрольная группа – здоровые люди, опытная группа – лихорадящие больные с подозрением на КЭ или ИКБ (Омская область).

различных видов риккетсий. В сыворотках крови лихорадящих больных, контактировавших с клещами на территории Тарского района Омской области, также обнаружены АТ к изучаемым риккетсиозным антигенам, хотя процент таких находок значительно меньше, чем у алтайских больных. Вместе с тем, факты выявления противориккетсиозных антител у больных этой группы представляют значительный интерес, поскольку до настоящего времени в Омской области не было зарегистрировано ни одного случая КР, однако в клещах были выявлены *R.tarasevichiae*, *R.raoultii* и риккетсия, генетически близкая к *R.helvetica* [4]. Клинико-эпидемиологический анализ случаев обнаружения АТ к риккетсиям у больных опытной группы будет представлен в отдельном сообщении.

Важно отметить, что у больных КР из референтной группы чаще всего обнаруживаются АТ к антигену *R.sibirica subsp. sibirica*, что вполне закономерно, так как именно этот вид риккетсий является доминирующим в Алтайском крае. На втором месте по частоте положительных реакций – ИФА с антигеном *R.raoultii*, на третьем – с антигеном *R.akarii*, на четвертом – с антигеном *R.Tarasevichiae*, на пятом – с антигеном *R.heilongjiangensis*. Только в одной из 65 проб наблюдали положительную реакцию в ИФА-IgM с антигеном *R.sibirica subsp. BJ-90*.

Антитела класса IgM к *R.sibirica* выявлены в среднем в 81,5% сывороток крови, причем чаще во второй пробе крови, чем в первой (86,2% и 77,8% соответственно). Антитела класса IgG к *R.sibirica* выявлены в среднем в

варианты» IgG обнаружены не только к *R.sibirica*, но и к *R. tarasevichiae* и к *R. akarii*. Однако при этом у больных выявляли IgM к *R.sibirica* или обнаруживали IgG к *R.sibirica*, но в другой пробе крови.

Антитела класса IgG к *R.raoultii* во всех случаях обнаруживали вместе с IgG к антигенам не менее двух других видов риккетсий. Ни у одного больного не были обнаружены IgG к *R.BJ-90* или к *R.heilongjiangensis*.

Анализ полученных данных позволил заключить, что для лабораторного подтверждения диагноза «клещевой риккетсиоз» у больных Алтайского края необходимо тестировать сыворотки крови в ИФА на наличие IgM и IgG к антигену *R.sibirica subsp. sibirica*. Причем, исследование парных сывороток в ИФА-IgG целесообразно в том случае, если в ИФА-IgM получены отрицательные результаты.

Для оценки эффективности серологической верификации диагноза КР для различных алгоритмов применения ИФА были рассчитаны показатели, рекомендуемые для характеристики лабораторных тестов [6]: чувствительность (sensitivity-Se), специфичность (specificity-Sp); прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value – PV+); прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value – PV-) (табл. 2).

Оказалось, что у большинства (77,8%) больных для подтверждения диагноза было достаточно исследовать на наличие IgM к *R.sibirica* только первую сыворотку крови. Тестирование 2-й пробы крови позволяло верифицировать диагноз еще у 13,9% больных.

Таблица 2

Эффективность различных алгоритмов применения ИФА с антигеном *R.sibirica subsp. sibirica* для серологической верификации КР у больных Алтайского края

Алгоритм применения ИФА	Больные (n=36)				Здоровые (n=80)				Характеристики теста			
	«+» ИФА (a)	«-» ИФА (c)	«+» ИФА (b)	«-» ИФА (d)	Se,% a/(a+c)	Sp,% d/(b+d)	PV+,% a/(a+b)	PV-,% d/(c+d)				
ИФА-IgM (1-я проба)	28	8	1	79	77,8±6,9	98,8±1,2	96,6±3,4	90,8±3,1				
ИФА-IgM (парные пробы)	33	3	1	79	91,7±4,6	98,8±1,2	97,1±2,9	97,5±1,7				
ИФА-IgM (парные пробы) + ИФА-IgG (парные пробы)	36	0	1	79	100	98,8±1,2	97,3±2,7	100				

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; PV+ – прогностическая ценность положительного результата; PV- – прогностическая ценность отрицательного результата.

Таким образом, при исследовании парных проб крови в ИФА для обнаружения IgM к *R.sibirica* удалось подтвердить диагноз КР у 91,7% больных. При исследовании в ИФА на наличие IgG к *R.sibirica* всех (трех) пар сывороток крови, в которых не были выявлены IgM к *R.sibirica*, обнаружена сероконверсия IgG к изучаемому антигену, что повысило «подтверждаемость» диагноза до 100%.

Представляло интерес выяснить, совпадают ли результаты лабораторного подтверждения КР с помощью ИФА с результатами серологической верификации с помощью РСК. Для этого сыворотки крови от 15 больных КР были параллельно исследованы в ИФА и в РСК с коммерческим диагностикумом. Оказалось, что иссле-

подтвержденных в результате совместного применения ИФА-IgM и ИФА-IgG (табл. 3).

Таким образом, непрямой твердофазный вариант иммуноферментного анализа является высокочувствительным и специфичным методом обнаружения антител к антигенам риккетсий. Применение экспериментальных иммуноферментных тест-систем для обнаружения антител классов IgM и IgG к антигену *R.sibirica subsp. sibirica* в парных сыворотках крови позволяет верифицировать диагноз клещевого риккетсиоза у больных Алтайского края в подавляющем большинстве случаев, в том числе при отрицательных результатах РСК. Использование риккетсиозных антигенов различной видоспецифичности в качестве основы твердофазного

Таблица 3

Анализ совпадений результатов серологической верификации диагноза клещевого риккетсиоза у больных Алтайского края при использовании ИФА и РСК

Алгоритм применения ИФА	Всего больных	ИФА (+)		РСК (+)		Совпадения положительных результатов ИФА и РСК, %	Совпадения отрицательных результатов ИФА и РСК, %
		абс.	%	абс.	%		
ИФА-IgM (1-я проба)	15	10	66,7±12,2	0	0	0	100
ИФА-IgM (парные пробы)	15	12	80,0±10,3	8	53,3±12,9	66,7±13,6	100
ИФА-IgM (парные пробы) и ИФА-IgG (парные пробы)	15	15	100	8	53,3±12,9	53,3±12,9	100

дование парных сывороток в РСК позволило верифицировать диагноз КР только в 66,7% случаев, верифицированных с помощью ИФА-IgM, и в 53,3% случаев,

непрямого варианта ИФА открывает перспективы для широкомасштабного сероэпидемиологического изучения географического распространения «старых» и «новых» видов риккетсий и их роли в патологии человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Здродовский П. Ф., Голиневич Е. М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. – М.: Медицина, 1972. – 496 с.
- Медяников О. Ю., Макарова В. А. Дальневосточный клещевой риккетсиоз: описание нового инфекционного заболевания // Вестник РАМН. – 2008. – №7. – С.41-44.
- Нефедова В. В., Коренберг Э. И., Ковалевский Ю. В. и др. Микроорганизмы порядка Rickettsiales у таежного клеща (*Ixodes persulcatus* sch.) в Предуралья // Вестник РАМН. – 2008. – №7. – С.47-50.
- Рудаков Н. В., Шпынов С. Н., Самойленко И. Е. и др. Современные подходы к изучению Rickettsiales // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – Прил.1. – С.111-115.
- Тарасевич И. В. Современные представления о риккетсиозах // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2005. – Т.7. №2. – С.119-129.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.:

Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

- Clements M.L., Dumler J.S., Fiset P, et al. Serodiagnosis of Rocky Mountain spotted fever: comparison of IgM and IgG enzyme-linked immunosorbent assays and indirect fluorescent antibody test // J. Infect. Dis. – 1983. – Vol.148. – P.876-880.
- Crum J.W., Hanchalay S., Eamsila C. New paper enzymelinked immunosorbent technique compared with microimmunofluorescence for detection of human serum antibodies to Rickettsia tsutsugamushi // J. Clin. Microbiol. – 1980. – №11. – P.584-588.
- Kelly D.J., Wong P.W., Gan E., Lewis G.E. Comparative evaluation of the indirect immunoperoxidase test for the serodiagnosis of rickettsial disease // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1988. – Vol.38. – P.400-406.
- La Scola B., Raoult D. Laboratory diagnosis of Rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases // J.Clin.Microbiol. – 1997. – Vol.35. №11. – P.2715-2727.

**Информация об авторах:** 644045, Омск-45, ул. Ленина, 12, Омская государственная медицинская академия, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, E-mail: nap20052005@yandex.ru., rickettsia@mail.ru; Абрамова Н.В. – аспирант кафедры; Рудаков Н.В. – д.м.н., профессор, директор Омского НИИПОИ Роспотребнадзора, заведующий кафедрой; Пеньевская Наталья Александровна – к.м.н., доцент; Седых Н.Н. – врач-инфекционист; Кумпан Л.В. – к.м.н., преподаватель кафедры; Самойленко И.Е. – к.м.н., ведущий научный сотрудник; Решетникова Т.А. – к.м.н., старший научный сотрудник; Оберт Анатолий Сергеевич – д.м.н., профессор, зав. курсом.

## ВЛИЯНИЕ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА НА ОБМЕН УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ БИОПОЛИМЕРОВ В ПЕЧЕНИ И СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К СТРЕССУ

С.В. Протасова, Е.Г. Бутолин, А.В. Оксюзян

(Ижевская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Н.С. Стрелков, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. Е.Г. Бутолин)

**Резюме.** Определяли концентрацию углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани в печени и слизистой желудка крыс с различной устойчивостью к стрессу при аллоксановом диабете. При помощи теста в «открытом поле» выделяли две группы животных: стресс-устойчивые и стресс-неустойчивые. Инсулинзависимый сахарный диабет у крыс вызывали однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата в дозе 170 мг/кг массы тела животного. Наблюдали увеличение концентрации гликозаминогликанов в печени в обеих группах животных, достигающее максимума на 30 день опыта. В обмене сиалогликопротеинов слизистой оболочки желудка преобладали катаболические процессы, наиболее выраженные на 45 день экспериментального диабета.

**Ключевые слова:** аллоксановый диабет, гликозаминогликаны, сиалогликопротеины, стресс-устойчивые, стресс-неустойчивые.

## INFLUENCE OF ALLOXANIC DIABETES ON CARBOHYDRATE-CONTAINING BIOPOLYMERS EXCHANGE IN LIVER AND GASTRIC MUCOUS MEMBRANE IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO STRESS

S.V. Protasova, E.G. Butolin, A.V. Oksuzyan

(Ishvsk State Medical Academy)

**Summary.** Concentration of carbohydrate-containing biopolymers of the connective tissue in liver and gastric mucous membrane in rats with different resistance to stress in alloxanic diabetes has been determined. By means of «open fields» test two groups of animals were divided into stress-resistant and unresistant to stress. Insulin-dependent diabetes mellitus in rats was simulated by single subcutaneous injection of alloxan tetrahydrate in the dose of 170 mg/kg of animal's weight. The increase of glycosaminoglycans concentration in liver of both groups of animals reaching its maximum to the 30-th day of the experiment has been observed. In the exchange of sialoglycoproteins of the gastric mucous membrane catabolic processes have prevailed, mainly expressed to the 45-th day of the experimental diabetes.

**Key words:** alloxanic diabetes, glycosaminoglycans, sialoglycoproteins, stress-resistant, unresistant to stress.

Сахарный диабет является третьей по распространенности нозологией в мире. Известно, что при данном заболевании в патологический процесс вовлекаются все органы, ткани и функциональные системы организма. Экспериментально доказано, что у больных сахарным диабетом возникают нарушения метаболизма соединительной ткани. Предполагают, что в условиях относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности нарушается нормальное динамическое равновесие между синтезом и распадом углеводно-белковых соединений основного вещества [2,3].

Биохимические изменения, возникающие в органах и тканях при сахарном диабете, трактуются как окислительный стресс [4]. Это объясняется схожестью изменений, возникающих в органах и тканях при эмоциональном стрессе и при данной патологии. Целый ряд признаков, таких как активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, гиперпродукция контринсулярных гормонов, нарушения углеводного, липидного, белкового и других обменов, а также вовлечение в неспецифическую реакцию всех органов и тканей объединяет сахарный диабет и стресс [1,7].

В ряде исследований показано, что в однотипных экспериментальных конфликтных ситуациях отчетливо выявляются животные как устойчивые, так и предрасположенные к эмоциональному стрессу [5]. Обнаружено, что у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу изменения морфофункциональной организации соединительной ткани выражены неодинаково [9].

Цель работы: изучить показатели обмена углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани печени и слизистой желудка у стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых крыс при экспериментальном сахарном диабете.

### Материалы и методы

Эксперименты проводили на 48 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. в осенне-зимний пе-

риод. При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (одобрительная форма комитета по биомедицинской этике от 24 февраля 2009 г., аппликационный №153). С целью прогностической оценки устойчивости животных к стрессогенным воздействиям, крыс предварительно тестировали в «открытом поле» [5] и выделяли две группы животных: стресс-устойчивые (СУ) и стресс-неустойчивые (СНУ). Инсулинзависимый сахарный диабет у крыс вызывали однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата (Fluka Chemica, Швеция) в дозе 170 мг/кг массы тела животного [8]. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Животных декапитировали утром натощак в динамике опыта на фоне кратковременного эфирного наркоза на 10, 20, 30, 45 и 60 дни эксперимента. В качестве контроля развития диабета определяли концентрацию глюкозы в плазме крови. В печени крыс исследовали следующие показатели: содержание суммарных гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуронидазную активность (ГАА). Анализ динамики изменений обмена сиалогликопротеинов (СГП) в слизистых наложениях желудка проводился по показателям свободных сиаловых кислот (ССК) и сиалидазной активности (СА).

Расчет статистических показателей проводился в программе Excel 2003. Полученные результаты представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями. Определение значимости различий полученных данных (р) в сравниваемых выборках проводили по критерию Манна-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным (табл. 1), уровень глюкозы в плазме крыс значимо превышал контрольные значения на протяжении всего эксперимента. Максимальные значения данного показателя наблюдались на 10 день опыта для СУ и на 45 день – для СНУ

Концентрация глюкозы и уровень углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани в печени и слизистой желудка крыс при аллоксановом диабете (Ме [Qv;Qн])

Показатели	СУ, СНУ	Контроль n=8	Дни эксперимента				
			10 n=8	20 n=8	30 n=8	45 n=8	60 n=8
Плазма							
Глюкоза, ммоль/л	СУ	5,5 [5,2; 6,2]	9,8 [8,7;10,9]*	8,4 [8,0;8,9]*	7,9 [6,9;8,1]*	7,8 [7,5;8,9]*	7,8 [7,6;8,0]*
	СНУ	6,0 [5,6; 6,2]	8,7 [8,3;10,7]*	8,4 [8,0;8,4]*	7,5 [7,3;8,3]*	9,1 [8,9;9,5]*	7,6 [7,4;7,6]*
Печень							
Суммарные ГАГ, ммоль/кг	СУ	8,3 [8,0;8,7]	12,1 [12,0;12,2]*	17,3 [17,3;19,3]*	21,0 [20,7;21,3]*	18,3 [15,0;20,7]*	16,8 [16,7;17,0]*
	СНУ	9,6 [9,3;9,9]	8,4 [8,3;9,3]*	15,6 [14,9;16,0]*	16,5 [14,9;16,8]*	14,0 [13,9;14,4]*	12,8 [12,0;14,4]*
Гиалурон- идазная активность, мкмоль/г/ч	СУ	3,8 [3,4;4,2]	2,9 [2,5;4,2]	3,4 [2,9;3,4]*	4,4 [3,4;5,5]*	2,1 [2,1;2,5]*	3,4 [2,5;4,2]
	СНУ	3,4 [2,5; 4,2]	3,4 [3,4;4,7]*	3,4 [6,8;7,6]*	7,4 [2,1;3,0]	1,7 [1,7;2,5]*	2,9 [2,5;3,4]
Слизистая желудка							
ССК, ммоль/кг	СУ	0,2 [0,2;0,2]	0,8 [0,7;0,8]*	0,6 [0,6;0,7]*	0,6 [0,6;0,6]*	0,8 [0,7;0,8]*	0,9 [0,5;0,6]*
	СНУ	0,3 [0,2;0,3]	0,9 [0,8;0,9]*	0,7 [0,7;0,7]*	0,7 [0,6;0,7]*	0,9 [0,8;0,9]*	0,6 [0,6;0,6]*
СА, ммоль/кг/ч	СУ	0,4 [0,3;0,4]	4,0 [3,8;4,1]*	2,1 [2,0;2,2]*	3,5 [3,5;3,6]*	4,6 [4,5;4,8]*	3,5 [3,3;3,6]*
	СНУ	0,4 [0,4;0,5]	4,6 [4,5;4,7]*	2,6 [2,5;2,8]*	4,0 [3,9;4,2]*	5,0 [4,9;5,1]*	3,9 [3,8;4,1]*

Примечание: \* - p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

животных, составляя 9,8 [8,7;10,9] ммоль/л (p<0,05) и 9,1 [8,9;9,5] ммоль/л (p<0,05) соответственно.

В гомогенате ткани печени на 10 день опыта у стресс-устойчивых крыс отмечалось возрастание концентрации ГАГ на 45,8% (p<0,05) от контроля (с 8,3 [8,0;8,7] до 12,1 [12,0;12,2] ммоль/кг). Далее уровень гликозаминогликанов продолжал увеличиваться, достигая максимума к 30 дню, и составлял 21,00 [20,7;21,3] ммоль/кг (p<0,05). Гиалуронидазная активность на 10 день эксперимента была ниже контрольных значений на 23,7% (p<0,05). Далее ГАА возрастала, достигая максимума на 30 день опыта (4,4 [3,4;5,5] мкмоль/г/ч), что предшествовало снижению уровня ГАГ на 45 день опыта.

Для стресс-неустойчивых крыс наблюдалось незначительное понижение концентрации ГАГ в печени на 10 день опыта (с 9,6 [9,3;9,9] до 8,4 [8,3;9,3] ммоль/кг; p<0,05). Дальнейшее повышение данного показателя достигало максимума на 30 день эксперимента (16,5 [14,9;16,8] ммоль/кг; p<0,05). Параллельно отмечалось увеличение гиалуронидазной активности в первые 20 дней аллоксанового диабета с 3,4 [2,5;4,2] до 7,4 [6,8;7,6] мкмоль/г/ч, (p<0,05). Далее до 45 дня эксперимента наблюдалось снижение ГАА до 1,7 [1,7;2,5] мкмоль/г/ч, (p<0,05), что на 50,0% ниже значений контрольной группы.

С 45 по 60 дни опыта уровень ГАГ в печени снижался как у стресс-устойчивых, так и у стресс-неустойчивых животных, но не достигал контрольных показателей к концу эксперимента, оставаясь значительно выше контроля, в особенности у СУ крыс (на 102,4%; p<0,05).

Как видно из полученных данных, на всем протяжении эксперимента уровень ССК возрастал у обеих

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – 304 с.
2. Батинов А.А., Бутолин Е.Г. Влияние хлоритана на содержание гликозаминогликанов в крови и печени крыс при аллоксановом диабете // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т. 81. №3. – С.192-194.
3. Дозорец Ю.Л., Огороков А.Н., Бобков В.Я. и др. Показатели состояния соединительной ткани и активность пентозного цикла обмена глюкозы при сахарном диабете // Советская медицина. – 1975. – № 6. – С.57-59.
4. Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В., Дедов И.И. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета // Проблемы эндокри-

Таблица 1 групп животных.

Причем, максимальное увеличение отмечалось на 10 и 45 дни, как у стресс-устойчивых, так и у стресс-неустойчивых крыс. Параллельно с этим имело место значимое увеличение СА, с максимальным ростом активности изучаемых ферментов на 10 и 45 дни соответственно с 0,4 [0,3;0,4] до 4,0 [3,8;4,1] ммоль/кг/ч, (p<0,05) и 4,6 [4,5;4,8] ммоль/кг/ч, (p<0,05) – у СУ и с 0,4 [0,4;0,5] до 4,6 [4,5;4,7] ммоль/кг/ч, (p<0,05) и 5,0

[4,9;5,1] ммоль/кг/ч, (p<0,05) – у СНУ животных.

При экспериментальном сахарном диабете наблюдалось увеличение концентрации суммарных гликозаминогликанов в печени как стресс-устойчивых, так и стресс-неустойчивых животных, достигая максимума на 30 день опыта. Выявленные изменения в содержании ГАГ по степени выраженности менее значительны у СНУ крыс, в особенности во второй половине эксперимента. Накопление ГАГ преимущественно связывают с усилением фиброзирование ткани печени [10]. Возможно, такая динамика связана с более активным участием печени как в процессе синтеза, так и распада ГАГ. В то же время, в обмене СГП слизистой оболочки желудка прослеживалось преобладание катаболических реакций в поздние сроки эксперимента (45 день), более выраженное у СНУ животных. Значительные сдвиги в обмене сиалогликопротеинов слизистой желудка, выполняющих барьерную функцию могут, по-видимому, послужить фоном в развитии «стрессорных» повреждений последней. Учитывая то обстоятельство, что олигосахаридные участки молекулы СГП тканевая человека незначительно отличаются от таковых в составе СГП крысы [6], можно предположить, что сходные изменения могут иметь место у людей при длительной травмирующей стрессовой ситуации и сахарном диабете.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об одностороннем нарушении метаболизма углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани при экспериментальном сахарном диабете как у стресс-устойчивых, так и у стресс-неустойчивых животных.

нологии. – 1998. – Т. 44. №1. – С.43-52.

5. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест открытого поля как прогностический критерий устойчивости к эмоциональному стрессу у крыс линии Вистар // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. – Т. 45. №4. – С.775-780.

6. Кривова И.А., Селиванова Г.И., Липтева Т.А. Структурно-функциональная организация защитного слизистого барьера пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1996. – №3. – С.21-24.

7. Лекомцев И.В., Логвиненко С.В., Бутолин Е.Г. Показатели обмена сиалогликопротеинов желудка крыс с экспериментальным диабетом // Патологическая фи-

зиология и экспериментальная терапия. – 2002. – №4. – С.16-17.

8. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // Проблемы эндокринологии. – 1987. – №4. – С.65-68.

9. Серов В.В., Томилина И.В., Судаков К.В.

Морфофункциональная характеристика соединительной ткани при эмоциональном стрессе у крыс Август и Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – №6. – С.571-573.

10. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. – Л.: Медицина, 1969. – 376 с.

**Информация об авторах:** 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, E-mail: prothome@yandex.ru; Протасова Светлана Владимировна – аспирант кафедры биохимии; Бутолин Евгений Германович – зав. кафедрой биохимии, д.м.н., профессор; Оксужан Артур Валериевич – аспирант кафедры биохимии.

© МЕНЬКОВ А.В. – 2010

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОГО ЗОБА С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ (ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АВТОНОМИЕЙ УЗЛОВ)

А.В. Меньков

(Нижегородская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Б.Е. Шахов, кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Овчинников)

**Резюме.** Изучены функциональные результаты хирургического лечения 154 больных с узловым токсическим зобом. На основании анализа результатов, обоснована необходимость дифференцированного подхода к выбору объема оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** узловой токсический зоб, тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия, качество жизни

## SURGICAL TREATMENT OF THE TOXIC NODULAR GOITER

A. V. Menkov

(Nizhniy Nougorod State Medical Academy)

**Summary.** The functional results of surgical treatment of 154 patients with the toxic nodular goiter were studied. On basis of analysis this results were substantiate essential to differential approach to the choose amount of the operation.

**Key words:** the toxic nodular goiter, thyroidectomy, hemithyroidectomy, quality of the life.

Тиреотоксикоз является наиболее клинически значимым осложнением узлового зоба [2,3,8]. В современной тиреологии существуют различные взгляды на лечение узлового зоба с тиреотоксикозом (функциональной автономией узлов) [1,5,6]. Не стихают дискуссии и относительно выбора объема оперативного вмешательства при этом страдании [4,7,9,10]. Имеющаяся неоднозначность суждений определяет необходимость дальнейшего изучения этих вопросов.

Цель работы провести анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения узлового зоба с тиреотоксикозом, обусловленным функциональной автономией узлов.

### Материалы и методы

Основой исследования послужило проспективное клиническое наблюдение за 154 больными, которым в хирургической клинике им. А.И. Кожевникова Нижегородской областной больницы им. Н.А. Семашко выполнены вмешательства на щитовидной железе (ЩЖ) по поводу узлового зоба с проявлениями тиреотоксикоза. Из них мужчин – 6 (3,9%), женщин – 148 (96,1%), в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст 47,2±9,3). Продолжительность заболевания от 5 месяцев до 15 лет. Одним из основных критериев включения больных в исследование являлось подтверждение функциональной автономии узлов на основании результатов скинтиграфии ЩЖ с пертехнетатом  $Tc^{99m}$ . В клинической картине у 95 (61,6%) больных доминировали манифестные проявления тиреотоксикоза, что потребовало предоперационной подготовки препаратами тиамазола. У 59 (38,4%) больных наблюдалось снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ниже референсного значения (<0,4 мМЕ/мл), но выраженных симптомов тиреотоксикоза не было, т.е. имела место субкомпенсированная форма функциональной автономии. У 112 (72,7%) больных

были множественные узлы, а у 44 (26,3%) – солитарные узлы в одной из долей ЩЖ. У 12 больных в анамнезе были операции на ЩЖ. Радиойодтерапия ранее проводилась одной больной, 4 – «малоинвазивные» (склеротерапия) методы лечения узловых образований ЩЖ. В ходе оперативного вмешательства проводилась цитоморфологическая оценка ткани ЩЖ. Использовался метод классического цитологического исследования с окраской препаратов по Романовскому-Гимзе и микроскопией с обзорным увеличением:  $\times 100$ , а так же с иммерсией  $\times 900$ . Все операции выполнялись хирургами, имеющими большой опыт вмешательств на ЩЖ (не менее 5 лет). Изучение результатов от 1 года до 5 лет после операции проводилось на основе осмотра больных, исследования тиреоидного статуса иммуноферментным методом, ультрасоноскопии тиреоидного остатка с использованием ультразвукового сканера «Aloka SSD 900 - 3000». Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistika 6,0 (Stat Soft 2001). Данные в тексте представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение показателей,  $\sigma$  – стандартное отклонение, при условии нормального распределения значений показателей. Для сравнения независимых выборок использовался критерий Крускала-Уоллиса (критерий  $H$ ). Для попарного сравнения показателей в независимых выборках использовали критерий Дана (критерий  $Q$ ) при критическом уровне значимости ( $p = 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

При выборе объема операции при узловом (многочузловом) зобе с тиреотоксикозом мы руководствовались не только количеством и локализацией узлов, но и клинической формой течения заболевания, а так же результатами интраоперационной цитоморфометрии внешне неизмененной ткани ЩЖ. При манифестном тиреотоксикозе (декомпенсированной функциональ-

ной автономии узлов) у 91 (95,7%) больных по данным интраоперационного цитологического исследования наблюдалась выраженная атрофия тиреоцитов, обилие макрофагов и фибробластов, что свидетельствовало об атрофии ткани ЩЖ. При расположении узлов только в одной из долей ЩЖ независимо от клинических проявлений тиреотоксикоза 44 больным была выполнена гемитиреоидэктомия с экстрафасциальной перевязкой нижних щитовидных артерий и субфасциальной перевязкой верхних щитовидных артерий для профилактики повреждения верхнего гортанного нерва. 35 больным с декомпенсированной функциональной автономией узлов в обеих долях ЩЖ и 12 – с рецидивным зобом была осуществлена тиреоидэктомия. Оперативное вмешательство осуществлялось экстракапсулярно, т.е. удаление ЩЖ производилось между наружным и внутренним листком 4 фасции шеи с визуализацией возвратных нервов и паращитовидных желёз. 18 больным была выполнена субтотальная резекция ЩЖ с сохранением клинически незначимого объёма (менее 2 см<sup>3</sup>) ткани тиреоидного остатка. Небольшой участок ткани ЩЖ оставляли в области трахео-пищеводной борозды (О.В. Николаев, 1951). К этому способу оперативного вмешательства приходилось прибегать в тех случаях, когда латеральные отделы долей ЩЖ располагались ретротрахеально или имелись выраженные сращения в области связки Берри, что затрудняло визуализацию возвратных нервов. Субтотальная резекция ЩЖ с сохранением клинически значимого объёма тиреоидной ткани (более 2 см<sup>3</sup>) осуществлена 45 больным с субкомпенсированной функциональной автономией узлов при отсутствии микровизуальных признаков атрофии или лимфоидной инфильтрации сохраняемой ткани ЩЖ. При выполнении этого вида операции одна из долей ЩЖ удалялась полностью экстракапсулярно с визуальным контролем возвратного нерва и паращитовидных желёз, а контралатеральная доля резецировалась с сохранением тиреоидной ткани у верхней щитовидной артерии (Драчинская Е.С., 1948).

С целью профилактики развития тиреотоксической реакции в раннем послеоперационном периоде всем больным осуществлялось парентеральное введение глюкокортикостероидов (30 мг преднизолона) за 2 часа до операции; через 3 часа после операции и в течение последующих двух суток после операции в дозе 60 мг в сутки (из расчёта: 1 мг/кг массы тела).

Осложнения после операции возникли у 4 (2,6%) больных. У 2 больных после тиреоидэктомии развился транзиторный гипопаратиреоз. У 2 – послеоперационный период осложнился односторонним парезом гортани.

При морфогистологическом анализе операционного материала у 54 (35%) больных обнаружены фолликулярные аденомы с выраженной пролиферацией эпителия, у 4 (2,6%) – микрокарциномы ЩЖ. У 96 (62,4%) больных выявлены коллоидные узлы с наличием признаков тиреотоксикоза (пролиферация сосочкового эпителия, рассасывание коллоида, наличие подушек Сандерсона). У всех больных с двусторонним многоузловым зобом с

манифестными проявлениями тиреотоксикоза имели место морфологические признаки атрофии ткани ЩЖ вне узлов, что подтверждает необходимость расширения объёма операции у таких больных и выполнения им тиреоидэктомии.

При анализе отдалённых результатов оперативных вмешательств, предпринятых по поводу узлового зоба с тиреотоксикозом, не было выявлено ни одного случая рецидива тиреотоксикоза. После гемитиреоидэктомии, выполненной больным по поводу декомпенсированной функциональной автономии узлов одной из долей ЩЖ послеоперационный гипотиреоз развился у 14 больных. Статистически значимых отличий в частоте развития послеоперационного гипотиреоза после тиреоидэктомии и субтотальной резекции ЩЖ с сохранением менее 2 см<sup>3</sup> тиреоидной ткани не выявлено ( $Q = 1,581$ ;  $p > 0,05$ ). После субтотальной резекции ЩЖ с сохранением более 2 см<sup>3</sup> тиреоидной ткани послеоперационный гипотиреоз был выявлен у 19 больных, однако средняя доза левотироксина натрия, потребовавшаяся для коррекции функциональных нарушений, оказалась значимо ниже, чем у больных после тиреоидэктомии и субтотальной резекции ЩЖ с сохранением менее 2 см<sup>3</sup> тиреоидной ткани ( $H=10,713$ ;  $p<0,05$  и  $H=10,968$ ;  $p<0,05$  соответственно).

По данным динамической ультрасонографии узловые образования в сохранённой ткани ЩЖ были выявлены у 8 больных после перенесённой гемитиреоидэктомии и у 3 больных – после субтотальной резекции ЩЖ с сохранением более 2 см<sup>3</sup> тиреоидной ткани. Объём этих образований – от 0,5 до 0,9 см<sup>3</sup> ( $0,7\pm 0,2$  см<sup>3</sup>). Следует отметить, что у данной группы больных имела место запоздалая диагностика гипотиреоза в связи с несвоевременным обращением их за медицинской помощью после операции. Сроки выявления узлов от 1 года до 4 лет. После медикаментозной коррекции гипотиреоза клинических проявлений рецидива заболевания и отрицательной динамики размеров узлов при проведении ультрасонографии у этих больных отмечено не было.

Таким образом, анализ результатов хирургического лечения узлового зоба с тиреотоксикозом подтвердил обоснованность дифференцированного подхода к выбору объёма оперативного вмешательства с учётом выраженности клинических проявлений тиреотоксикоза и результатов интраоперационной цитоморфометрии ткани ЩЖ. Сохранение тиреоидной ткани у больных с манифестными проявлениями тиреотоксикоза не предотвращает развитие послеоперационного гипотиреоза, который обусловлен атрофией ткани ЩЖ. Поэтому при двусторонней мультифокальной декомпенсированной автономии узлов оправдано выполнение экстракапсулярной тиреоидэктомии. Средняя доза левотироксина натрия, потребовавшаяся для коррекции функциональных нарушений у больных после субтотальной резекции с сохранением более 2 см<sup>3</sup> ткани ЩЖ, оказалась значимо ниже, чем у больных после тиреоидэктомии и субтотальной резекции с сохранением менее 2 см<sup>3</sup> тиреоидной ткани ( $H = 10,713$ ;  $p<0,05$  и  $H = 10,968$ ;  $p<0,05$  соответственно).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А., Трошина Е.А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе // Пробл. эндокринологии. – 1998. – №44 (5). – С.35-41.
2. Ершова Г.И., Москвичёва И.Н. Диагностическая и лечебная тактика при узловом зобе // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С.54-56.
3. Лаурберг П. Многоузловой зоб // Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы (по матер. журнала «Thyroid International») / Под ред. В.В. Фадеева. – М.: РКИ Северо-пресс, 2004. – С.184-211.
4. Семиков В. И. Современные принципы лечения больных с узловым зобом // Врач. – 2002. – №7. – С.7-12.
5. Фадеев В.В. Узловой зоб: дискуссионные проблемы

и негативные тенденции клинической практики // Клинический эксперимент. тиреология. – 2007. – №3. – С.5-14.

6. Erickson D., Gharib H., Li H., van Heerden J.A. Treatment of patients with toxic multinodular goiter // Thyroid. – 1998. – Vol. 8. №4. – P.277-282.

7. Friguglietti C.U., Lin C.S., Kulcsar M.A. Total thyroidectomy for benign thyroid disease // Laryngoscope. – 2003, Oct. – Vol.113. – P.1820-1826.

8. Joseph K. Diagnosis and therapy of functional thyroid autonomy // Acta Medica Austriaca. – 1990. – Vol. 17. – P.47-53.

9. Reichmann I., Hormann R., Zander C., et al. Results of selective goiter resection in functional autonomy // Zentralbl. Chir. – 1998. – Bd. 123. № 1. – P.34-38.

10. Wahl R. A., Rimpl I., Saalabian S., Schabram J. Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease) // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1998. – Vol. 106. (Suppl 4). – P.78-84.

**Информация об авторах:** 603122 г. Нижний Новгород, ул. Козицкого, дом 1, корп. 1, кв. 109, служ. тел: (8312) 438-95-59, e-mail: avmenkov@gmail.com Меньков Андрей Викторович – доцент, к.м.н.

© ДАНИЛОВА О.В., БУТОЛИН Е.Г. – 2010

### ИЗМЕНЕНИЕ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА В ГУБЧАТОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ СОЧЕТАНИИ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА С ВВЕДЕНИЕМ ВЫСОКИХ ДОЗ ПРЕДНИЗОЛОНА

О.В. Данилова, Е.Г. Бутолин

(Ижевская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Н.С. Стрелков, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. Е.Г. Бутолин)

**Резюме.** В работе изучалось влияние введения избыточных доз преднизолонa на обмен коллагена в губчатой костной ткани на фоне аллоксанового диабета. Определялись показатели в плазме: свободный гидроксипролин, коллагенолитическая активность, содержание общего кальция, 11-оксикортикостероидов, активность щелочной фосфатазы. В ткани второго поясничного позвонка крыс определяли содержание свободного гидроксипролина и фракций коллагена. Выявлено, что избыток глюкокортикоидов, введенных на фоне диабета, подавлял как синтез, так и распад коллагена в ранние сроки, в дальнейшем вызывал дисбаланс анаболических и катаболических процессов. После отмены глюкокортикоидов, в отдаленные сроки наблюдалось снижение синтеза коллагена.

**Ключевые слова:** костная ткань, коллаген, гидроксипролин, аллоксановый диабет, преднизолон.

### VARIATION IN COLLAGEN EXCHANGE IN SPONGY BONE TISSUE AND BLOOD PLASMA OF RATS IN COMBINATION OF ALLOXANE DIABETES WITH INJECTION OF HIGH DOSES OF PREDNISOLONE

O. V. Danilova, E. G. Butolin

(Ishvsk State Medical Academy)

**Summary.** The present work aims at studying the influence of introducing superfluous doses of prednisolone on the collagen exchange in spongy bone tissue in alloxanic diabetes. In the plasma, the following parameters were assessed: free hydroxyproline, collagenolytic activity, content of general calcium, 11-oxycorticosteroids and activeness of alkaline phosphatase. Contents of free hydroxyproline and collagen fractions were determined in the tissue of the second lumbar vertebrae of rats. Evidently, a surplus of glucocorticoids introduced in diabetes suppresses both synthesis and collagen disintegration on short terms, causing afterwards a dysbalance of anabolic and catabolic processes. After cancellation of the glucocorticoids, decrease of synthesis of collagen was observed at remote terms.

**Key words:** Bone tissue, collagen, hydroxyproline, alloxanic diabetes, Prednisolone.

В настоящее время сахарный диабет является третьей по распространенности нозологией в мире. Более того, в последние 30 лет повсеместно отмечается резкий неуклонный рост заболеваемости. Метаболические нарушения, сосудистые и неврологические осложнения сахарного диабета приводят к развитию изменений практически всех органов и тканей [1]. Данные, приводимые в литературе о частоте развития диабетических остеопатий, колеблются от 0,1 до 77,8% наблюдений [2,7]. Ведущими патогенетическими факторами являются дефицит инсулина, обладающего анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната и катаболическое влияние избытка глюкокортикоидов [2].

Среди других обменных нарушений, влияющих на обмен костной ткани, одно из ведущих мест занимает гиперкортицизм, в том числе при длительной терапии кортикостероидами. Одним из тяжелых последствий глюкокортикоидной терапии является нарушение минерального обмена, которое приводит к развитию остеопороза. При экзогенном гиперкортицизме остеопороз развивается у 20-40% больных и зависит от длительности применения, доз глюкокортикоидов и возраста больных [6]. В основе кортикостероидного остеопороза лежат подавление глюкокортикоидами пролиферации костных клеток и новообразования матрикса кости, уменьшение всасывания в кишечнике и тубулярной реабсорбции кальция.

Как правило, при развивающихся остеопатиях в первую очередь страдают кости осевого скелета, в первую очередь позвоночника.

Целью данной работы была оценка изменений в об-

мене коллагена губчатой костной ткани при сочетании аллоксанового диабета с экзогенным гиперкортицизмом.

#### Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 46 белых беспородных крысах-самцах массой 180-230 г, находящихся на стандартном рационе вивария, со свободным доступом к воде. При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (Одобрительная форма комитета по биомедицинской этике выдана 24 февраля 2009 года, аппликационный №154). Сахарный диабет вызывали путем однократного подкожного введения аллоксана тетрагидрата в дозе 170 мг/кг массы животного [4]. Развитие заболевания контролировали по появлению стойкой гипергликемии и повышению содержания гликозилированного гемоглобина. Преднизолон вводили внутримышечно в течение 14 дней из расчета 50 мг/кг массы животного [8]. Состояние обмена коллагена в губчатой костной ткани оценивали по содержанию в гомогенате тела второго поясничного позвонка следующих его фракций: нейтральносолеорастворимой (НСРК), цитратрастворимой (ЦРК) и нерастворимой (НК); свободного гидроксипролина (СО) и коллагенолитической активности (КА). В плазме крови, помимо СО и КА, определяли содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС), общего кальция, активность щелочной фосфатазы (ЩФ). Анализ показателей проводили на 5, 15, 20, 30 и 45 день эксперимента. Контролем служили интактные крысы, находящиеся на стандартном рационе вивария. Статистическая обработка полученных результатов

проводилась с помощью пакета статистических программ «Excel 2003». Полученные результаты представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Значимость различий полученных данных (р) определяли по критерию Манна-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В плазме крови значимое повышение содержания СО впервые отмечалось на 20 день эксперимента (табл. 1), достигая к этому моменту 57,3 (38,2; 66,9) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) и превышая данные интактных крыс более чем в 3 раза. На 30 день определяемый показатель оставался выше контрольных значений на 73,9% ( $p < 0,05$ ), а на 45 день не отличался от показателей контроля.

Показатели обмена коллагена и содержание 11-ОКС и ЩФ в плазме крови крыс при введении преднизолона на фоне аллоксанового диабета

Дни опыта	СО, мкмоль/л	КА, мкмоль/г/ч	Са, мкмоль/л	11-ОКС, мкг/л	ЩФ, нмоль/(с*л)
Контроль	17,6	0,062	2,46	206,0	1383,1
n=10	(16,2; 18,0)	(0,041; 0,083)	(2,31; 2,50)	(194,7; 224,3)	(1174,6; 1820,9)
5 день	24,1	0,187	2,05	370,9	1164,2
n=8	(17,2; 26,7)	(0,124; 0,210)*	(1,77; 2,32)*	(305,8; 557,1)*	(1049,5; 1278,8)
15 день	18,2	0,207	2,66	748,6	1077,3
n=10	(15,3; 19,1)	(0,145; 0,332)*	(2,66; 2,68)*	(174,5; 892,5)*	(729,8; 1181,5)*
20 день	57,3	0,124	2,35	131,4	1105,1
n=8	(38,2; 66,9)*	(0,083; 0,166)*	(2,17; 2,35)	(52,68; 180,2)*	(806,2; 2272,7)
30 день	30,6	0,031	2,36	203,2	2165,0
n=10	(28,7; 40,1)*	(0,021; 0,041)*	(2,29; 2,36)*	(68,9; 299,7)	(2022,5; 2258,8)*
45 день	17,2	0,062	2,24	206,1	1445,6
n=10	(17,2; 21,0)	(0,021; 0,062)	(2,18; 2,31)*	(116,1; 228,9)	(1320,5; 1668,0)

Примечание здесь и в табл. 2: \* - различия в группах значимы,  $p < 0,05$ .

Активность коллагенолитических ферментов плазмы была значимо повышена с 5 по 20 дни и достигала максимального уровня на 15 день – 0,207 (0,145; 0,332) мкмоль/г/ч ( $p < 0,05$ ). На 30 день эксперимента КА снижалась в 2 раза, в сравнении с показателями интактных крыс, и составляла 0,031 (0,021; 0,041) мкмоль/г/ч ( $p < 0,05$ ). На 45 день изменения уровня КА не выявлено.

Содержание 11-ОКС в плазме крови изменялось фазно: значительно повышалось на 5 и 15 дни эксперимента на 80,1% и 263,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно, а затем, на 20 день, снижалось до 131,4 (52,68; 180,2) мкг/л, что на 36,2% ( $p < 0,05$ ) меньше уровня 11-ОКС интактных животных. Значимых изменений концентрации 11-ОКС на 30 и 45 дни опыта не обнаружено.

На 5 день исследования концентрация общего кальция в плазме крови снижалась на 16,7%, достигая 2,05 (1,77; 2,32) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), на 15 день превышала показатели контроля на 8,4% ( $p < 0,05$ ). На 30 и 45 день наблюдения содержания общего кальция вновь было меньше данных интактных крыс на 3,8% и 8,8% ( $p < 0,05$ ).

Активность ЩФ на 15 день опыта была ниже контрольных значений на 22,1% ( $p < 0,05$ ), на 30 день повышалась на 56,5% ( $p < 0,05$ ). На 20 и 45 дни значимых изменений активности ЩФ не выявлено.

Изменение содержания СО в теле второго поясничного позвонка изменялось фазно: на 5 и 15 дни эксперимента оно на 43,9% и 60,8% ( $p < 0,05$ ) было ниже значений контроля, а на 20 и 30 день выше соответственно на 33,3% и 44,4% ( $p < 0,05$ ). На 45 день показатель не отличался от данных интактных животных (табл. 2). КА в исследуемой ткани на 15, 30 и 45 дни значимо снижалась на 33,3%, 60,4% и 80,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно, минимальное значение отмечалось на 45 день наблюдения – 0,25 (0,25; 0,76) мкмоль/г/ч.

Содержание НСРК, молодой, растворимой фракции

коллагена, в исследуемой ткани изменялось следующим образом: значительное снижение на 5 день исследования (-50,8%;  $p < 0,05$ ) сменилось на 15 день увеличением на 65,3% ( $p < 0,05$ ) относительно контрольных данных. На 20 и 30 дни опыта отличий от контроля не выявлено. К 45 дню наблюдения уровень НСРК значимо снижался до 8,92 (7,15; 10,49) ммоль/кг ( $p < 0,05$ ).

Изменения в содержании ЦРК имели аналогичную направленность. Так, снижение содержания на 5 день на 43,2% ( $p < 0,05$ ) сменилось значительным увеличением к 15 дню (22,5%;  $p < 0,05$ ) относительно показателей интактных животных. Затем, не отличаясь на 20 и 30 день от данных контроля, уровень ЦРК вновь снижался к 45 дню на 54% ( $p < 0,05$ ).

Уровень НК в гомогенате тела позвонка на 15 день исследования был ниже показателей контроля на 10,8% ( $p < 0,05$ ), а на 20 день, наоборот, превышал значения интактных животных на 15,2% ( $p < 0,05$ ). На 45 день опыта содержание НК вновь снижалось до 157,1 (134,4; 187,6) ммоль/кг (-17,7%;  $p < 0,05$ ).

Молодые, растворимые фракции коллагена образуются в процессе его биосинтеза, тем самым увеличение содержания НСРК и ЦРК характеризуют анаболическую направленность в обмене этого биополимера. Снижение содержания растворимых фракций, а также повышение коллагенолитической активности и увеличение уровня СО – продукта деградации коллагена [3,5], указывают на преобладание катаболических процессов в костной ткани.

Анализируя полученные результаты можно предположить, что на 5 день исследования одновременно наблюдалось угнетение как процессов синтеза, так и процессов распада коллагена, что проявлялось снижением содержания и СО и растворимых фракций коллагена в исследуемой костной ткани. Угнетение син-

Изменения показателей обмена коллагена в теле второго поясничного позвонка крыс при сочетании введения преднизолона с аллоксановым диабетом ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль n=10	Дни опыта				
		5 (n=8)	15 (n=10)	20 (n=8)	30 (n=10)	45 (n=10)
КА, мкмоль/г/ч	1,28 (0,85; 1,86)	1,91 (1,27; 2,54)	0,85 (0,68; 1,02)*	0,59 (0,59; 1,19)	0,51 (0,25; 1,10)*	0,25 (0,25; 0,76)*
СО, мкмоль/кг	0,86 (0,76; 0,95)	1,14 (0,19; 0,86)*	0,34 (0,29; 0,57)*	1,14 (1,05; 1,33)*	1,24 (1,05; 1,33)*	1,24 (0,96; 1,43)
НСРК, мкмоль/кг	11,54 (10,01; 13,06)	5,68 (5,05; 6,86)*	19,08 (18,12; 21,0)*	10,78 (9,63; 12,01)	12,97 (11,44; 17,45)	8,92 (7,15; 10,49)*
ЦРК, мкмоль/кг	4,87 (4,29; 5,15)	2,77 (2,10; 4,24)*	5,96 (5,34; 6,96)*	5,91 (4,10; 6,67)	4,96 (4,58; 6,39)	2,24 (1,81; 2,57)*
НК, мкмоль/кг	191,0 (185,3; 199,8)	197,7 (190,0; 229,1)	170,4 (167,1; 178,2)*	220,0 (206,6; 251,9)*	222,5 (185,5; 239,3)	157,1 (134,4; 187,6)*

тетических процессов объясняется, вероятно, дефицитом инсулина и гиперглюкокортикоидемией. В результате последней также снижается всасывание в кишечнике и тубулярная реабсорбция кальция, что может быть причиной установленной гипопальциемии.

В последующие дни в обмене коллагена губчатой костной ткани отмечались разнонаправленные изменения, характеризующиеся превалированием процессов распада на 20 день и угнетением синтетических процессов в поздние сроки эксперимента.

Таким образом, введение больших доз преднизолона на фоне аллоксанового диабета в ранние сроки эксперимента вызывает угнетение, как процессов синтеза, так и процессов распада коллагена костной ткани, также вызывает транзиторную гипопальциемию. Развившийся дисбаланс в процессах анаболизма и катаболизма влечет за собой снижение содержания зрелого, нерастворимого коллагена в теле второго поясничного позвонка и нарушение процессов минерализации. После отмены введения избыточных доз преднизолона наблюдается временная нормализация процессов анаболизма. В отдаленные сроки (45 день) наблюдается снижение со-

держания молодых коллагенов и уровень КА, что свидетельствует о длительности отрицательного влияния глюкокортикоидов, даже после их отмены и неспособ-

ности организма нормализовать обмен костного матрикса в условиях диабета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 671 с.
2. Вартанян К.Ф. Патология костной ткани при сахарном диабете // Остеопороз и остеопении. – 1999. – № 4. – С.31-33.
3. Минченко Б.И., Беневоленский Д.С., Тишенина Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть II. Образование кости // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С.11-17.
4. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана

- // Проблемы эндокринологии. – 1987. – № 4. – С.65-68.
5. Поворознюк В.В. Остеопороз и биохимические маркеры метаболизма костной ткани // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 1 – С.53-60.
  6. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.
  7. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет I типа и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – №1 – С.2-4.
  8. Ambrus J.L. *Studies on osteoporosis. I. Experimental models. Effect of age, sex, genetic background, diet, steroid and heparin treatment on calcium metabolism of mice* // Res Commun Chem Pathol Pharmacol. – 1978. – Vol.22. – P.3-14.

**Информация об авторах:** 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, ИГМА, кафедра биохимии тел. 8(3412) 52-62-01, E-mail: butolin@igma.udm.ru, Бутолин Евгений Германович – заведующий кафедрой биохимии, д.м.н., профессор; Данилова Ольга Владимировна – заочный аспирант кафедры биохимии, E-mail: danilova-stlab@yandex.ru

© АХМЕДОВ В.А., НАУМОВ Д.В., ДОЛГИХ В.Т. – 2010

### ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В.А. Ахмедов, Д.В. Наумов, В.Т. Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Было обследовано 65 больных с проявлениями метаболического синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальный тип ожирения, дислипидемия), которые были разделены на 2 группы: 35 (53,8%) больных с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой ФП (в анамнезе), которым в качестве превентивной терапии назначали нолипрел по 1 таблетке утром и кораксан 5 мг х 2 раза в сутки – основная группа и 30 (46,2%) больных с метаболическим синдромом, в сочетании с пароксизмальной формой ФП (в анамнезе), которым в качестве превентивной терапии назначали только нолипрел по 1 таблетке утром (группа сравнения). Использование комбинированной терапии приводило к значимому улучшению электрокардиографических, эхокардиографических показателей, а также качества жизни больных.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

### INFLUENCE OF COMBINATIVE THERAPY ON MYOCARDIAL FUNCTIONAL CONDITION IN THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN COMBINATION WITH ATRIAL FIBRILLATION

V.A. Akhmedov, D.V. Naumov, V.T. Dolgikh  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** We investigated 65 patients with metabolic syndrome (arterial hypertension, abdominal obesity, dyslipidemia). The patients were divided in two groups – group 1 (35 patients) with metabolic syndrome and atrial fibrillation who were treated with combination of nolicapril and koraksan and group 2 (30 patients) with metabolic syndrome with atrial fibrillation who were treated with nolicapril only. The use of combinative treatment leads to significant improvement of electrocardiographic, echocardiographic parameters and quality of patient's life.

**Key words:** metabolic syndrome, atrial fibrillation.

Изучение электрической нестабильности миокарда с целью разработки критериев прогнозирования вероятности развития нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти является крайне актуальной проблемой кардиологии [1,2].

Распространенность ожирения быстро увеличивается и согласно прогнозам, к 2010 году от ожирения будут страдать 150 миллионов взрослых [3,4].

Проблема выделения лиц с повышенным риском возникновения пароксизмальных нарушений ритма сердца тесно связана с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аритмогенеза.

Проведенные исследования достаточно четко указывают на неразрывность анатомоморфологических изменений миокарда и изменений его электрофизиологических характеристик [2]. Несмотря на множество

выявленных механизмов аритмогенеза, до сих пор остаются дискуссионными пути формирования пароксизмов ФП у больных метаболическим синдромом и тактика рациональной медикаментозной их профилактики, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: выявление патогенетических механизмов формирования пароксизмов ФП у больных с метаболическим синдромом и оценка тактики рациональной их превентивной терапии.

#### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 65 больных с проявлениями метаболического синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальный тип ожирения, дислипидемия), которые были разделены

на 2 группы: 35 (53,8%) с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой ФП (в анамнезе), которым в качестве превентивной терапии назначали нолипрел по 1 таблетке утром и кораксан 5 мг х 2 раза в сутки – основная группа и 30 (46,2%) больных (группа сравнения) с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой ФП (в анамнезе), которым в качестве превентивной терапии назначали только нолипрел по 1 таблетке утром. Для сравнительной характеристики качества жизни использовались данные обследования 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 48 лет. Обследование проводилось на базе НУЗ «ОКБ» на ст. Омск – Пассажирский ОАО «РЖД».

Средний возраст больных с метаболическим синдромом составил  $48,3 \pm 2,5$  года. Для сравнения характеристик параметров ЭКГ наблюдение за больными проводилось в течение 6 мес. Среди больных с метаболическим синдромом преобладали лица мужского пола – 62,7%, а на долю женского пола приходилось 37,3%. Все обследуемые больные являлись жителями г. Омска.

Оценивались клинические симптомы заболевания (перебои в работе сердца по типу учащённого неритмичного сердцебиения, боли за грудиной, повышенная утомляемость), объективные данные (частота сердечных сокращений, дефицит пульса, гемодинамика), инструментальные – электрокардиография и лабораторные показатели (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови – общий белок, креатинин, мочевины, общий холестерин, триглицериды, АсАТ, АлАТ, билирубин, глюкоза натощак). Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) проводили в 12 стандартных отведениях в положении лёжа на аппарате «Hellige EK 56» (Германия) при скорости протяжки ленты 50 мм/сек. Электрокардиографическое исследование проводили перед поступлением больного в стационар, через 3 часа от начала медикаментозной кардиоверсии. Для улучшения воспроизводимости результатов измерения как одним (при повторном измерении), так и несколькими исследователями нами была использована методика обработки изображения ЭКГ на компьютере. Все изучаемые ЭКГ сканировались сканером Mustek 1200 CU (Тайвань) с последующим анализом всех оцениваемых параметров на компьютере при увеличении в 10 раз с помощью программы Adobe Photoshop, версия 5. Измеряли: длительность интервала JT характеризующего исключительно процессы реполяризации миокарда желудочков, продолжительность интервала Tric-Tend, интервал JTric, дисперсию зубца P (Pd), продолжительность ЧСС – скорректированного зубца P (Pc), дисперсию скорректированного зубца P (Pdc), продолжительность ЧСС – скорректированного интервала QT (QTc), продолжительность ЧСС – скорректированного интервала JT (JTc), дисперсию интервала JT (JTd), дисперсию скорректированного интервала JT (JTdc), продолжительность ЧСС – скорректированного интервала Tric – Tend (Tric – Tendc), дисперсию интервала Tric – Tend (Tric – Tendd), дисперсию скорректированного интервала Tric – Tend (Tric-Tenddc), продолжительность ЧСС – скорректированного интервала JTric (JTricc), дисперсию интервала JTric (JTricd), дисперсию скорректированного интервала JTric (JTricdc).

Структурно-функциональные параметры сердца оценивали на ультразвуковом аппарате доплер-ЭХОКГ «LOGIQ 500» («General Electric», США) в M- и B-режимах в стандартных эхокардиографических позициях, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Эхокардиографическое исследование проводили в положении больного лёжа, после 10-минутного пребывания его в покое после восстановления синусового ритма.

Статистический анализ проведен с использова-

нием пакета STATISTICA 6.0. Использовались методы описательной статистики, дисперсионный анализ. Для оценки межгрупповых различий количественных данных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента (для двух независимых групп) для данных с иным распределением – соответственно критерий Манна-Уитни или ANOVA Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

При оценке частоты пароксизмов фибрилляции предсердий было отмечено значимое уменьшение их возникновения через 6 месяцев терапии у больных, получавших комбинированную терапию с  $3,7 \pm 0,98$  пароксизмов в конце 1 месяца лечения до  $0,58 \pm 0,65$  к концу 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). У больных, получавших терапию нолипрелом, частота пароксизмов уменьшилась с  $3,9 \pm 1,9$  в конце 1 месяца лечения до  $2,98 \pm 1,65$  к концу 6 месяцев ( $p > 0,05$ ).

При компьютерной обработке изображения ЭКГ у больных метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой ФП (по анамнезу) наблюдалось увеличение продолжительности интервалов QT, ЧСС скорректированного интервала QT, интервала JT, ЧСС скорректированного интервала JTc, JT pic, Tric – Tend, Tric – Tendc у обеих групп (табл. 1). За последние годы во многих исследованиях возросла практическая значимость не только удлинения интервала QT, но и увеличения дисперсии интервала QT в отношении возникновения желудочковых аритмий и внезапной смерти [1]. Увеличение дисперсии интервалов QT, JT, выявленное у больных с сочетанием фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом свидетельствует о выраженных нарушениях реполяризации. При этом частота рецидивов ФП была выше у больных с большим значением дисперсии интервала Tric – Tend и зубца P.

Нарастание количества пароксизмов ФП в анамнезе было ассоциировано с увеличением дисперсии интервала Tric – Tend. Следует отметить большую величину конечной части зубца T у больных, имеющих более продолжительный анамнез ФП. Уровни дисперсии зубца P (Pd) и дисперсия скорректированного зубца P (Pdc) у больных с метаболическим синдромом и ФП (по анамнезу) были выше у обеих групп больных. На фоне проведенного лечения отмечалось значимое снижение по-

Таблица 1

Продолжительность электрокардиографических параметров у пациентов метаболическим синдромом до и после лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы больных			
	Основная		Сравнения	
	до лечения	через 6 мес. после лечения	до лечения	через 6 мес. после лечения
	(n=35)	(n=35)	(n=30)	(n=30)
JT, мс	$310 \pm 0,8$	$262 \pm 0,31^{**}$	$305 \pm 0,78$	$269 \pm 0,61^*$
JTc мс <sup>1/2</sup>	$315 \pm 1,4$	$277 \pm 0,38$	$312 \pm 1,9$	$279 \pm 0,98$
Tric – Tend, мс	$92 \pm 0,9$	$71 \pm 1,28^*$	$96 \pm 0,6$	$79 \pm 0,88$
Tric – Tendc, мс <sup>1/2</sup>	$94 \pm 1,2$	$75 \pm 0,31^*$	$96 \pm 1,4$	$78 \pm 0,81^*$
JTric, мс	$218,4 \pm 0,6$	$190 \pm 1,3^*$	$219,7 \pm 0,9$	$197 \pm 0,98^*$
JTricc мс <sup>1/2</sup>	$221 \pm 0,31$	$204 \pm 0,98^*$	$226 \pm 0,81$	$211 \pm 0,88^*$
QTd мс	$55 \pm 0,20$	$30 \pm 1,2^{**}$	$53 \pm 0,12$	$38 \pm 0,21^{**}$
QTdc мс <sup>1/2</sup>	$58 \pm 0,24$	$37 \pm 0,6^{**}$	$56 \pm 0,84$	$45 \pm 0,69^*$
JTd мс	$53 \pm 0,88$	$40 \pm 0,1^*$	$56 \pm 0,98$	$47 \pm 0,76^*$
JTdc мс <sup>1/2</sup>	$55 \pm 1,0$	$45 \pm 1,1^*$	$58 \pm 0,98$	$49 \pm 0,87^*$
Tric – Tendd мс	$42 \pm 5,3$	$35 \pm 8$	$47 \pm 8,9$	$39 \pm 9,8$
Tric – Tenddc мс <sup>1/2</sup>	$44 \pm 6,1$	$38 \pm 11,0$	$47 \pm 9,1$	$42 \pm 12,9$
Pd мс	$58 \pm 0,4$	$38 \pm 0,87$	$55 \pm 0,7$	$46 \pm 0,77^*$
Pdc мс <sup>1/2</sup>	$60 \pm 0,49$	$41 \pm 0,20^*$	$63 \pm 0,93$	$47 \pm 0,78^*$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  – различия с показателем до лечения.

казателей интервалов JT, Tric – Tend, Tric – Tendc, JTric, JTricc, QTd, QTdc, JTd, JTdc, Pd более выраженное у больных, которым назначалась комбинированная терапия нолипрелом + кораксаном (табл. 1).

Эхокардиографические показатели у больных основной группы и группы сравнения до и после лечения (М ± m)

Исследуемый показатель	Группы больных			
	Основная		Сравнения	
	до лечения (n=35)	через 6 мес. после лечения (n=35)	до лечения (n=30)	через 6 мес. после лечения (n=30)
ЛП, мм	42,1±5,8	32,0±3,0	41,1±6,4	39,0±7,2
МЖПд, мм	13,2±0,8	10,1±0,20**	12,9±4,8	11,8±3,99
ЗСЛЖд, мм	13,0±1,2	10,1±1,1*	14,1±1,1	11,9±0,89*
МЖПс, мм	17,1±0,28	10,1±0,2**	16,9±6,48	12,9±5,78
ЗСЛЖс, мм	17,2±0,23	10,1±1,1*	17,9±0,98	12,6±1,2*
КДР, мм	51,5±0,48	42,1±0,31**	50,56±3,76	47,8±4,45
ММЛЖ, гр	351,3±11,6	242,7±12,8	348,9±12,3	302,9±14,2
ИММЛЖ, г/м <sup>1/2</sup>	183,1±11,5	104,2±18,3	189,1±23,1	121,2±15,8
ОТС, ед	0,52±0,12	0,38±0,37**	0,59±2,1	0,33±2,67

Примечание \* - значимо \* p < 0,01 \*\* - p < 0,05 – по сравнению с показателем до лечения.

При оценке эхокардиографических показателей у обследованных больных были выявлены следующие особенности (табл. 2).

У больных, которым назначалась комбинированная терапия с включением нолипрела и кораксана, отмечалось значимое улучшение эхокардиографических показателей через 6 месяцев терапии, таких как толщина МЖП (p<0,05), задней стенки левого желудочка (p<0,01), конечный диастолический размер левого же-

лудочка – КДР (p<0,05) и относительная толщина стенки левого желудочка – ОТС (p<0,05).

Для оценки качества жизни обследованных больных проводился анализ показателей физического и психического здоровья до и после проведенной терапии с применением одного из самых распространенных опросников для оценки качества жизни – SF-36. Данные оценки уровня качества жизни представлены в таблице 3.

Полученные данные свидетельствуют о том, что чувство страха, возникающее во время «срыва» ритма, влияет на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Общее здоровье на момент проведения теста и в перспективе на будущее, больные с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий оценивали как плохое вследствие постоянных клинических проявлений болезни, вносящих дискомфорт в повседневную жизнь больных. Этот факт не мог не сказаться и на психическом здоровье больных. У данных больных часто наблюдалось пониженное настроение, так как в отсутствие постоянной и адекватной антиаритмической терапии симптомы болезни причиняли больным как физическое, так и психическое беспокойство, нарушая привычный жизненный ритм. Оценивая показатели качества жизни больных через 6 месяцев наблюдения на фоне назначенной протективной терапии отмечалось значимое улучшение как показателей физического здоровья, так и показателей психического здоровья у обеих групп больных, в сравнении с исходными показателями до лечения. Более значительное улучшение показателей оценочных шкал было отмечено при сочетании комбинации нолипрел + кораксан.

Таким образом, добавление к нолипрелу кораксана у больных с метаболическим в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий приводит к значимому уменьшению частоты пароксизмов, а также улучшению электрокардиографических и эхокардиографических показателей. Комбинированная терапия приводит к улучшению переносимости как физических, так и психических нагрузок, и в целом улучшает качество жизни больных.

Сравнительная оценка качества жизни больных основой группы и группы сравнения до и после лечения

Оценочная шкала	Больные, получавшие нолипрел+кораксан (n=35)		Больные, получавшие нолипрел (n=30)		Здоровые лица (n=30)
	до лечения	через 6 месяцев от начала терапии	до лечения	через 6 месяцев от начала терапии	
Физическая функция	49,8±1,1	52,2±1,3	45,6±1,1	49,8±1,2*	58,0±0,2
Физическая роль	43,5±1,2	56,1±1,2	42,4±1,2	52,1±1,3	56,9±0,1
Физическая боль	35,9±0,9	57,4±0,4**	33,7±0,5	53,6±0,5**	62,1±0,3
Общее здоровье	36,4±1,4	57,2±1,0*	33,2±1,2	54,1±1,0	59,1±0,2
Жизнеспособность	40,3±1,6	65,2±1,3	39,1±1,4	50,1±1,4	67,7±0,6
Социальная роль	41,6±1,4	54,2±0,7**	40,2±0,4	50,3±1,2	56,8±0,1
Эмоциональная роль	41,6±1,4	51,7±0,5**	40,2±1,2	50,2±1,5	55,9±0,1
Психическое здоровье	34,2±1,8	56,1±0,8**	31,3±1,2	51,8±0,5**	61,3±0,4

Примечание \* - p < 0,01 \*\* - p < 0,001 в сравнении с показателем до лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Школьникова М.А., Березницкая В.В., Макаров Л.М. и др. Клинический и генетический полиморфизм врожденного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти // Практикующий врач. – 2001. – № 20. – С.19-25.
- Кушаковский М.С. Диастолическая функция левого желудочка и размеры левого предсердия у больных

с пароксизмами фибрилляции предсердий // Тер. арх. – 1995. – № 6. – С.21-25.

3. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors – 2001 // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P.76-79.

4. Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens C.H., et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P.1843-1848.

**Информация об авторах:** 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, тел. (3812) 534-290, Долгих Владимир Терентьевич - д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Ахмедов Вадим Адильевич - д.м.н., профессор.

## ЛАЗЕРНАЯ ДОПЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

С.Г. Абрамович, А.В. Машанская

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

**Резюме.** Методом лазерной доплеровской флоуметрии изучены показатели микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией. У здоровых людей наблюдается сбалансированность механизмов регуляции микрокровоотока с преобладанием активных модуляторов. Для больных артериальной гипертонией характерно снижение вазомоторной активности микрососудов с повышением тонуса резистивного звена микроциркуляторного русла на фоне активизации пассивных механизмов модуляции кровотока.

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

## LASER DOPPLER FLOWMETRY IN ESTIMATION OF MICROCIRCULATION IN HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

S.G. Abramovich, A.V. Mashanskaya

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

**Summary.** The indices of microcirculation in healthy people and patients with arterial hypertension have been studied by the method of laser Doppler flowmetry. In healthy people a balance of regulation mechanisms of micro blood flow with prevalence of active modulators is observed. For the patients with arterial hypertension a decrease of vasomotor activity of microvessels with increase in tonus of resistive chain of microcirculatory bed on the background of passive mechanisms activation of blood flow modulation is typical.

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

В последние годы проблема изучения микроциркуляции (МЦ) при различных патологических состояниях выдвинулась в разряд перспективных направлений медицинской науки. Смещение акцента исследований из эксперимента в клинику позволило расшифровать многие механизмы патогенеза различных заболеваний, адаптировать данные фундаментальных исследований к потребностям практической медицины. Однако следует подчеркнуть, что большинство методов исследования МЦ не позволяют выявить особенности регуляции конечного кровотока. В настоящее время в клинической практике широко используется новый неинвазивный метод исследования МЦ – лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить механизмы модуляции микрогемодинамики [3,5].

В многочисленных публикациях, касающихся изучения МЦ у больных артериальной гипертонией (АГ), было доказано, что нарушения микрокровоотока являются ключевым звеном повышения периферического сосудистого сопротивления, артериального давления (АД) и имеют прямую корреляцию со стадией заболевания и возрастом [2,4]. В то же время, недостаточно работ, в которых изучались нормативы параметров ЛДФ тканевого кровотока у здоровых людей, анализировалась ритмическая структура микрокровоотока в норме и патологии. В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение особенностей амплитудно-частотного спектра микрогемодинамики здоровых людей и больных АГ методом ЛДФ.

### 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, отражённого 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°C, испытуемые во время исследования находились в положении сидя. Перед исследованием больные в течение 15 мин. пребывали в спокойном состоянии, не курили и не принимали пищу или напитки, изменяющие состояние МЦ. 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 [5]. 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),

Таблица 1

Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока [8,9]

	Название ритмов колебаний тканевого кровотока	Частотный диапазон	Физиологическое значение
Активные механизмы регуляции микрокровотока	Эндотелиальные колебания (very low frequency, VLF)	0,0095-0,02 Гц [11]	Обусловлены функционированием эндотелия, а именно выбросом вазодилатора оксида азота (NO).
	Вазомоторные колебания, LF	0,02-0,052 Гц [10]	Связаны с работой вазомоторов (гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене резистивных сосудов). С их помощью имеется возможность оценивать периферическое сопротивление артериол.
Пассивные механизмы регуляции микрокровотока	Дыхательные волны (респираторно-связанные колебания, high frequency, HF)	0,15-0,4 Гц [7]	Связаны с веноулярным звеном. Обусловлены динамикой венозного давления при лёгочной механической активности, присасывающим действием «дыхательного насоса».
	Пульсовые волны (сердечные волны, cardio frequency, CF)	0,8-1,6 Гц [5]	Обусловлены изменением скорости движения эритроцитов в микрососудах, вызываемым перепадами систолического и диастолического давления. Амплитуда отражает тонус резистивных сосудов.

низкочастотные (вазомоторные, LF), высокочастотные (дыхательные, HF1 и HF2) и пульсовые (кардиальные, CF1 и CF2) колебания кожного кровотока (табл. 1). Необходимо отметить, что низкочастотные колебания включают в свой частотный диапазон как нейрогенные колебания (0,02-0,05 Гц), обусловленные низкочастотным симпатическим адренергическим влиянием на гладкую мускулатуру артериол и артериолярных участков артерио-веноулярных анастомозов, так и миогенные колебания (0,06-0,2 Гц), контролируемые мышечный тонус волокон прекапилляров [12,13].

Рассчитывался индекс эффективности МЦ (ИЭМ) – интегральный показатель, характеризующий соотношение механизмов активной и пассивной модуляции кровотока, который вычисляется по формуле:

$$ИЭМ = A(VLF) + A(LF) / A(HF) + A(CF),$$

где А – амплитуды ритмов VLF, LF, HF и CF (табл. 1).

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

### Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведённого исследования у здоровых людей и больных АГ показатель перфузии М, СКО и Кв не имели статистически значимых отличий (табл. 2).

Наиболее полное представление о функционировании механизмов контроля МЦ русла даёт анализ ритмических составляющих АЧС ЛДФ-граммы. Ритмическая структура флаксомий, выявляемая с помощью амплитудно-частотного анализа, есть результат суперпозиции различных эндотелиальных, вазомоторных, дыхательных, сердечных и других косвенных влияний на состояние МЦ [6]. Результаты исследований показали значимое снижение амплитуды эндотелиальных (VLF) колебаний в среднем на 41,2% (p<0,05) относительно значений амплитуд VLF у испытуемых группы сравнения. Известно, что колебания с частотой около 0,01 Гц обусловлены функционированием эндотелия (выбросом основного вазодилатора NO) [11]. Снижение амплитуды колебаний VLF у больных АГ свидетельствует о морфо-функциональной структурной перестройке микрососудов, дисфункциональных нарушениях, со-

провожающихся нарушением эндотелий зависимой вазодилатации.

Наряду со снижением амплитуды VLF у больных АГ наблюдалось значимое снижение амплитуд вазомоторных (LF) колебаний в среднем на 35,7% (p<0,02) по сравнению со значениями этого показателя у испытуемых группы сравнения. Снижение амплитуды LF у больных АГ свидетельствует о повышении периферического сопротивления сосудов (вазоконстрикции) и, следовательно, об уменьшении нутритивного кровотока. LF-колебания отображают функциональную активность миоцитов в области прекапиллярного звена МЦ русла и выраженность влияния со стороны адренергических волокон симпатической нервной системы на гладкомышечные клетки микрососудистого русла [5,12]. Происхождение вазомоций в этом диапазоне связывают с

локальными пемекерами внутри гладких мышечных клеток, осцилляциями концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> через мембраны клеток [13]. В работе Н. Schmid-Schonbein и соавт. [12] прекапиллярную вазорелаксацию связывают с «гистамино» похожей субстанцией.

Таблица 2

Показатели микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией (М+m)

Показатели / Группы обследования		Здоровые лица (n=28)	Больные АГ (n=32)	
М, перф. ед.		3,7±0,5	3,5±0,2	
СКО (уровень флакса), перф. ед.		0,6±0,08	0,7±0,1	
Кв, %		16,9±3,2	17,2±1,8	
Максимальная амплитуда колебаний (А max), перф. ед.	Диапазон частот	VLF	1,7±0,3	1,0±0,2*
		LF	1,4±0,2	0,9±0,1**
		HF1	0,6±0,1	0,5±0,05
		HF2	0,3±0,09	0,2±0,02
		CF1	0,18±0,05	0,3±0,01*
		CF2	0,09±0,02	0,15±0,01**
ИЭМ		2,2±0,2	1,7±0,1**	

Примечание: значимость различий: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,02.

Как показали наши исследования, у больных АГ на фоне снижения функционирования активных механизмов контроля перфузии, происходило повышение пассивных, создающих продольные колебания кровотока, выражающиеся в изменении объёма крови в сосуде. Особенно это коснулось амплитуды пульсовой волны (CF). Показатели CF1 и CF2 оказались выше аналогичных показателей здоровых людей более чем на 60,0%. Амплитуда пульсовой волны, приносящейся в МЦ русло со стороны артерий, является параметром, который изменяется в зависимости от состояния тонуса резистивных сосудов. Увеличение амплитуды пульсовой волны означает увеличение притока крови в МЦ русло. Подобные изменения наблюдаются у пожилых больных вследствие снижения эластичности сосудистой стенки, а также у больных с АГ [5].

Было доказано, что у представителей сравниваемых групп отсутствовали статистически значимые различия амплитуды дыхательной волны, которая обусловлена

распространением в микрососуды со стороны путей оттока крови волн перепадов давления в венозной части кровеносного русла и преимущественно связана с дыхательными экскурсиями грудной клетки. Местом локализации дыхательных волн в системе МЦ являются посткапиллярные и магистральные ёмкостные микрососуды (венулы). Чаще всего увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на снижение МЦ давления. Ухудшение оттока крови из МЦ русла может сопровождаться увеличением объёма крови в веноулярном звене, что приводит к росту амплитуды дыхательной волны в ЛДФ-грамме [5]. В нашем исследовании у большинства испытуемых (независимо от групповой принадлежности) не было обнаружено значительных размахов амплитуды дыхательной волны, что свидетельствует об отсутствии выраженных застойных явлениях в МЦ русле. Эти данные согласуются с результатами исследования А.А. Федорович и соавт. [7], в котором показано, что для больных с АГ не всегда характерна корреляционная взаимосвязь исходных значений амплитуды (дыхательного) веноулярного ритма с уровнем АД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бранько В.В., Богданова Э.А., Камшилина Л.С. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии: Пособие для врачей. – М., 1999. – 48 с.
2. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патология трансапикалярного обмена. – М., 1975. – 238 с.
3. 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.
4. Козлов В.И., Азизов Г.А. Механизм модуляции тканевого кровотока и его изменение при гипертонической болезни // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2. № 4 (8). – С.53-59.
5. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
6. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей / Под ред. Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б., Терман О.А., Сидоров В.В. – М., 1999. – 48 с.
7. 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 гипертонии // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3 (15). № 2. – С.21-31.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, Юбилейный, 100, Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра физиотерапии и курортологии, Абрамович Станислав Григорьевич – зав. кафедрой, профессор, д.м.н., тел. (3952) 390630, e-mail: stan\_als@inbox.ru; Машанская Александра Валерьевна – ассистент кафедры, к.м.н., e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru

© РАТОВСКАЯ О.Ю., НИКУЛИНА С.Ю., КУСКАЕВ А.П. – 2010

#### ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБЫ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ

О.Ю. Ратовская, С.Ю. Никулина, А.П. Кускаев

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней №1, зав. – д.м.н., проф. В.А. Шульман; кафедра кардиологии и функциональной диагностики, зав. – д.м.н., проф. Г.В. Матюшин)

**Резюме.** В статье представлены дифференциально-диагностические критерии гипертонической болезни I стадии и нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу у лиц мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет, при помощи пробы с физической нагрузкой (велозергометрии) и суточного мониторинга артериального давления.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, дифференциальная диагностика, велозергометрия, суточное мониторирование артериального давления.

Таким образом, у больных АГ выявлено значительное перераспределение характеристик АЧС в виде снижения активных механизмов регуляции кровотока и повышения на сторону пассивных. Такие изменения обусловили существенное снижение ИЭМ на 77,6% у больных АГ ( $p < 0,02$ ) по сравнению с испытуемыми I группы.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии является неинвазивным, высокоинформативным методом функциональной диагностики состояния микроциркуляции. У здоровых людей наблюдается сбалансированность механизмов регуляции микрокровотока с преобладанием активных модуляторов. Для АГ характерно угнетение механизмов саморегуляции микрокровотока: нарушается функциональное состояние эндотелия, снижается вазомоторная активность микрососудов с повышением тонуса резистивного звена МЦ русла на фоне активизации пассивных механизмов модуляции кровотока, включающих флюктуации скорости потока эритроцитов, синхронизированные, преимущественно, с сердечным ритмом.

8. Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Трибрат Н.С. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона: влияние на процессы микроциркуляции // Физика живого. – 2008. – Т.16. №1. – С.82-90.

9. Чуян 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.

10. Bollinger F, Yanar A, Hofmann U, Franzeck U.K. Is high frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? // Progress Appl. Microcirculation. Basel: Karger. – 1993. – Vol. 20. – P.52.

11. Kvandal P, Stefanovsra A, Veber M, et al. 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.

12. Schmid-Schonbein H, Ziege S, Grebe R, et al. Synergetic Interpretation of Patterned Vasomotor Activity in Microvascular Perfusion: Discrete Effects of Miogenic and Neurogenic Vasoconstriction as well as Arterial and Venous Pressure Fluctuation // Int. J. Micror. – 1997. – Vol. 17. – P.346-359.

13. Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system // Contemporary Physics. – 1999. – Vol. 40. № 1. – P.31-35.

## USING EXERCISE TEST AND AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

O.U. Ratovskaya, S.U. Nikulina, A.P. Kuskaev  
(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky)

**Summary.** Article presents information about differential diagnosis of essential hypertension of the first stage and neurocirculatory dystonia of hypertension type at men in age from 18 to 25 years old, with the help of exercise test and ambulatory blood pressure monitoring.

**Key words:** essential hypertension, neurocirculatory dystonia, differential diagnosis, bicycle exercise, ambulatory blood pressure monitoring.

Дифференциальная диагностика гипертонической болезни (ГБ) I стадии и нейроциркуляторной дистонии (НЦД) по гипертоническому типу является трудной и актуальной задачей.

Нейроциркуляторная дистония, часто протекающая по гипертоническому типу, и гипертоническая болезнь – две разные нозологические формы, имеющие сходные клинические признаки и общие многофакторные патогенетические корни. В литературе представлены дифференциально-диагностические критерии клинических проявлений и функциональных методов исследования этих двух заболеваний [1,2,5,6,7,10,11]. Однако данные о дифференциальной диагностике ГБ I стадии и НЦД по гипертоническому типу с помощью пробы с физической нагрузкой и суточного мониторирования артериального давления (СМАД) недостаточны [3,6,12,13].

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе городского кардиологического центра г. Красноярск. Проведено обследование 81 мужчины в возрасте от 18 до 25 лет, направленных медицинскими комиссиями районных военных комиссариатов с гипертензионным синдромом. ГБ I стадии диагностирована у 56 (69%) мужчин, средний возраст  $21,6 \pm 1,93$  год, НЦД по гипертоническому типу – у 25 (31%), средний возраст  $20,9 \pm 2,49$  лет.

Всем обследуемым проводилось исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиоскопия, велоэргометрия (ВЭМ), амбулаторное суточное мониторирование артериального давления [4,10].

ВЭМ выполнялась по стандартной методике [8,9]. При велоэргометрической пробе физическая нагрузка дозировалась в непрерывно-возрастающем режиме до субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оценивалась величина мощности выполненной работы в ваттах [8,9].

СМАД проводили с определением следующих показателей: систолическое (САД), диастолическое (ДАД), пульсовое и среднее гемодинамическое АД за сутки, день и ночь; максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток; показатели «нагрузки давлением» (индекс времени гипертензии (ИВ), индекс площади гипертензии, нормализованный индекс площади) и индекс измерений за день и ночь; вариабельность АД; суточный индекс (степень ночного снижения (СНС) АД); утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД).

Результаты обрабатывались с использованием стандартных пакетов программного обеспечения «Excel», «Statistica 6». Были применены следующие статистические методики: при нормальном распределении и равенстве дисперсий критерий Стьюдента, в противном случае – критерий Манна-Уитни; для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Шапиро-Уилкса. Параметрические выборки представлены как  $M \pm \sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), непараметрические –  $Me (P_{25}; P_{75})$ . Значимость.

### Результаты и обсуждение

Мощность достигнутой нагрузки при субмаксимальной ЧСС у пациентов с гипертонической болезнью I стадии составила  $137 \pm 29,8$  Вт, у пациентов с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу –  $143 \pm 29,33$  Вт ( $p=0,413$ ). Исходно, до проведения пробы с физической нагрузкой, средние значения АД в группе лиц с гипертонической болезнью I стадии были выше, чем в группе нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу, но значимо не различались: САД при ГБ I стадии составило  $130,10 \pm 10,99$  мм рт.ст. и САД при НЦД по гипертоническому типу –  $124,60 \pm 13,38$  мм рт.ст. ( $p=0,088$ ); ДАД  $80,8 \pm 7,38$  мм рт.ст. и ДАД  $77,8 \pm 7,23$  мм рт.ст. соответственно ( $p=0,068$ ).

В группе больных с гипертонической болезнью I стадии на субмаксимальном уровне нагрузки были выявлены значимо большие различия в показателях САД и ДАД по сравнению с лицами с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу. САД составило в группе лиц с ГБ I стадии  $192,7 \pm 14,96$  мм рт.ст., в группе обследуемых с НЦД по гипертоническому типу САД –  $177,2 \pm 17,33$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ); ДАД  $92,3 \pm 10,94$  мм рт.ст. в группе пациентов с гипертонической болезнью I стадии и ДАД  $83,8 \pm 8,57$  мм рт.ст. в группе лиц с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу соответственно ( $p=0,001$ ).

Выявлена разная реакция диастолического АД в группах: среди больных с гипертонической болезнью I стадии у 76% пациентов отмечалось повышение ДАД на нагрузку, у 24% – не изменялось, а среди лиц с НЦД по гипертоническому типу у 56% ДАД повышалось, у 28% – не изменялось, у 16% – снижалось. Кроме того, в группе обследуемых с ГБ I стадии у 40% ДАД повышалось  $\geq 100$  мм рт.ст., в группе с НЦД по гипертоническому типу – у 12%.

При проведении СМАД у больных с гипертонической болезнью I стадии в сравнении с пациентами с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу были выявлены статистически значимые различия, представленные в таблице 1

Как видно из представленных в таблице 1 данных, при ГБ I стадии в отличие от НЦД по гипертоническому типу имеют место значимо более высокие значения среднего САД и ДАД днем, гипертонического ИВ, индекса площади, нормализованного индекса площади, индекса измерений САД и ДАД днем, среднего систолического АД ночью, гипертонического ИВ, индекса времени, индекса измерений САД ночью, среднего АД минимального днем, среднего АД днем, среднего АД максимального днем, пульсового АД среднего днем, среднего АД минимального ночью.

Таким образом, реакция АД на пробу с физической нагрузкой (ВЭМ-пробу) и полученные данные суточного мониторирования артериального давления являются дополнительными критериями в дифференциальной диагностике гипертонической болезни первой стадии и нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу.

Таблица 1

Показатели СМАД у пациентов с гипертонической болезнью I стадии в сравнении с пациентами с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу

Показатели СМАД	Гипертоническая болезнь I стадии (n=56)	Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу (n=25)	p
День			
среднее САД, мм рт.ст.	145,21±9,73	129,35±7,21	p<0,001
среднее ДАД, мм рт.ст.	85,03±7,71	76,6±7,66	p<0,001
вариабельность САД, мм рт.ст.	12,3(10,1;14,6)	12,0(9,7;4,1)	p=0,529*
вариабельность ДАД, мм рт.ст.	10,3(9,1;12,2)	9,7(8,1;12,2)	p=0,503*
гипертонический ИВ САД, %	67,4(43,1;84,7)	18,8(5,5;29,5)	p<0,001*
гипертонический ИВ ДАД, %	21,8(8,9;54,7)	4,4(0,55;21,3)	p<0,001*
индекс площади САД, мм рт.ст.* час.	69,7(44,5;152,1)	15,3(3,35;40,0)	p<0,001*
индекс площади ДАД, мм рт.ст.* час.	18,3(4,5;70,7)	1,9(0,08;16,2)	p=0,001*
нормализованный индекс площади САД, мм рт.ст.	7,6(3,4;12,8)	1,1(0,2;3,25)	p<0,001*
нормализованный индекс площади ДАД, мм рт.ст.	1,25(0,33;5,78)	0,1(0,00;1,1)	p=0,001*
индекс измерений САД, %	65,6(40,3;81,2)	17,9(7,25;28,3)	p<0,001*
индекс измерений ДАД, %	24,2(8,88;51,9)	7,1(3,6;21,0)	p=0,001*
наибольшее САД, мм рт.ст.	169,71±21,79	160,54±16,15	p=0,067
наибольшее ДАД, мм рт.ст.	106,16±12,34	97,32±9,76	p=0,002
наименьшее САД, мм рт.ст.	116,68±19,58	107,56±10,46	p=0,032
наименьшее ДАД, мм рт.ст.	61,83±12,52	55,56±10,20	p=0,031
среднее АД минимальное, мм рт.ст.	81,09±10,56	71,16±9,79	p<0,001
среднее АД, мм рт.ст.	102,56±7,41	92,14±6,77	p<0,001
среднее АД максимальное, мм рт.ст.	125,63±11,47	114,48±13,37	p<0,001
среднее АД вариабельность, мм рт.ст.	10,55±2,55	10,24±3,47	p=0,654
пульсовое АД минимальное, мм рт.ст.	40,07±10,53	36,12±6,72	p=0,089
пульсовое АД среднее, мм рт.ст.	60,15±8,55	52,88±6,14	p<0,001
пульсовое АД максимальное, мм рт.ст.	82,77±13,89	75,96±9,65	p=0,029
пульсовое АД вариабельность, мм рт.ст.	9,86±2,98	9,23±2,22	p=0,347
частота пульса минимальная, уд/мин.	62,80±9,49	58,12±9,07	p=0,041
частота пульса средняя, уд/мин.	82,91±11,48	78,31±11,57	p=0,1
частота пульса максимальная, уд/мин.	109,68±15,84	106,68±21,45	p=0,484
частота пульса ариабельность, уд/мин.	11,61±3,43	12,01±3,59	p=0,634
Ночь			
среднее САД, мм рт.ст.	124,53±12,43	115,02±7,63	p<0,001
среднее ДАД, мм рт.ст.	66,69±9,04	62,95±8,26	p=0,081
вариабельность САД, мм рт.ст.	10,90±3,85	10,29±3,53	p=0,501
вариабельность ДАД, мм рт.ст.	9,77±3,22	9,06±3,38	p=0,369
гипертонический ИВ САД, %	49,6(31,6;82,4)	19,3(2,65;35,55)	p=0,001*
гипертонический ИВ ДАД, %	23,3(4,5;38,4)	22,4(0,6;39,7)	p=0,505*
индекс площади САД, мм рт.ст.* час.	30,9(16,0;78,7)	9,2(0,3;20,65)	p<0,001*
индекс площади ДАД, мм рт.ст.* час.	11,2(1,38;24,9)	4,8(0,05;22,9)	p=0,190*
нормализованный индекс площади САД, мм рт.ст.	3,8(1,9;10,28)	1,0(0,15;2,65)	p<0,001*
нормализованный индекс площади ДАД, мм рт.ст.	1,3(0,1;3,18)	0,6(0,00;3,35)	p=0,203*
индекс измерений САД, %	47,75(28,95;70,85)	18,2(8,7;35,4)	p=0,001*
индекс измерений ДАД, %	22,65(9,33;42,6)	14,3(0,00;42,2)	p=0,331*
наибольшее САД, мм рт.ст.	141,46±14,05	131,56±12,03	p=0,003
наибольшее ДАД, мм рт.ст.	82,59±11,53	76,24±13,61	p=0,033
наименьшее САД, мм рт.ст.	110,02±12,48	101,56±9,94	p=0,004
наименьшее ДАД, мм рт.ст.	54,29±8,72	50,60±8,53	p=0,08
среднее АД минимальное, мм рт.ст.	71,09±8,84	67,96±7,31	p<0,001
среднее АД, мм рт.ст.	84,37±9,40	79,74±6,71	p=0,029
среднее АД максимальное, мм рт.ст.	100,43±11,92	92,24±12,21	p=0,006
среднее АД, вариабельность, мм рт.ст.	10,05±3,46	8,63±3,81	p=0,102
пульсовое АД минимальное, мм рт.ст.	47,07±9,21	42,32±7,71	p=0,027
пульсовое АД среднее, мм рт.ст.	58,00±9,19	51,87±6,30	p=0,003
пульсовое АД максимальное, мм рт.ст.	69,96±11,81	63,36±8,31	p=0,014
пульсовое АД вариабельность, мм рт.ст.	7,75±3,25	7,45±2,70	p=0,688
частота пульса минимальная, уд/мин.	54,32±8,90	52,16±8,18	p=0,304
частота пульса средняя, уд/мин.	63,03±10,52	62,38±11,08	p=0,801
частота пульса максимальная, уд/мин.	77,55±16,45	77,88±15,21	p=0,932
частота пульса ариабельность, уд/мин.	7,86±4,00	9,36±4,38	p=0,134
Сутки			
СНС САД, %	14,4(11,28;16,95)	10,7(5,15;15,8)	p=0,017*
СНС ДАД, %	21,05(15,0;26,5)	14,9(9,2;24,35)	p=0,048*
величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	32,65(20,55;46,45)	27,0(9,2;41,1)	p=0,171*
величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	30,75(20,5;39,0)	26,5(13,6;39,0)	p=490*
средняя скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст.	9,6(5,2;13,8)	5,9(2,2;12,85)	p=0,129*
средняя скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	7,3(4,65;11,85)	6,2(3,1;8,7)	p=0,160*

Примечание: определение в выборках имело статистически значимое отличие от нормального; для определения значимости отличий применялся критерий Манна-Уитни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.

2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М.: Медицина, 1997. – 400 с.

3. Зязин С.В. Выявление групп риска по артериальной гипертензии среди молодых лиц с вегетосудистой дистонией // Рос. кардиол. журн. – 2005. – №3. – С.76-78.

4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М.: Сервье, 1999. – 234 с.

5. Лафтулин И.А. Нейроциркуляторная дистония: диагноз или синдром? // Кардиология. – 2008. – №4. – С.59-61.

6. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.

7. Маколкин В.И. Нейроциркуляторная дистония: миф или реальность? // Кардиология. – 2008. – №4. – С.62-65.

8. Мурашко В.В. Электрокардиография. – М.: МЕД пресс, 2000. – 312 с.

9. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М.: МИА, 2006. – 528 с.

10. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии / Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова – М., 1997. – 45 с.

11. Сивякова О.Н., Конюк Е.Ф. Диагностика и лечение нейроциркуляторной дистонии // Рос. кардиол. журн. – 2006. – №1. – С.44-47.

12. Сидоренко Г.И. Нейроциркуляторная дистония // Кардиология. – 2003. – №10. – С.93-98.

13. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления // Кардиология. – 2007. – №1. – С.16-21.

**Информация об авторах:** 660135, г. Красноярск, улица Октябрьская, д. 1, кв. 9, тел. раб. 8(391) 2644881, e-mail: benmoody@list.ru, Ратовская Оксана Юрьевна – аспирант, врач-кардиолог.

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕЙРОМОТОРНОГО АППАРАТА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА

О.В. Достовалова, С.В. Алайцева, Н.Г. Абдулкина, О.В. Сухорукова

(Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, директор – д.м.н., проф. Е.Ф. Левицкий)

**Резюме.** В данной работе оценена взаимосвязь нарушений функции нейро-моторного аппарата и микроциркуляции крови при неврологических проявлениях остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Рекомендовано использование выявленных закономерностей для возможности прогнозирования исходов течения заболевания и лечения.

**Ключевые слова:** нейромоторный аппарат, микроциркуляция, корреляции, прогнозирование.

## ESTIMATION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF PERIPHERAL NEURO-MOTOR APPARATUS AND MICROCIRCULATION IN THE PATIENT WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF LUMBAR OSTEOCHONDROSIS

O.V. Dostovalova, S.V. Alayceva, N.G. Abdulkina, O.V. Sukhorukova

(Tomsk Research Institute of Health Resort Treatment and Physiotherapy)

**Summary.** In the present work the correlation of disturbances of neuro-motor apparatus function and blood microcirculation in neurological manifestations of osteochondrosis of lumbar section of spine has been estimated. The use of the revealed regularities for possibility of the forecasting outcomes of disease course and treatments has been recommended.

**Key words:** neuro-motor apparatus, microcirculation, correlations, forecasting.

Остеохондроз позвоночника – одно из самых распространенных хронических заболеваний человека. Удельный вес клинических проявлений его среди всех заболеваний периферической нервной системы составляет от 67 до 95%, причем на долю неврологических проявлений остеохондроза позвоночника приходится значительное число дней нетрудоспособности [1].

Основной причиной остеохондроза поясничного отдела является преждевременное изнашивание дисков, соединяющих поясничные позвонки или поясничные позвонки с крестцом. Наиболее часто изнашиваются IV и V поясничные позвонки вследствие повышенной статической и динамической нагрузки на них, что в тяжелых случаях приводит к появлению грыж межпозвоноковых дисков. При этом возникает сложный патологический симптомокомплекс, где помимо страдания соматических нервов, нарушается и функция чувствительных волокон, а также могут повреждаться и регионарные вегетативные ганглии [4]. И те и другие осуществляют нейрогенную регуляцию сосудистого тонуса, особенно микроциркуляторного русла.

Исходя из патогенеза остеохондроза, очевидно, что основным физиологическим методом исследования является электронейромиография, позволяющая оценить степень нарушения распространения возбуждения по двигательным волокнам нервов и функциональное состояние мышечного аппарата [2]. Значительно утяжеляет течение заболевания ухудшение кровоснабжения периферических тканей, что является частым проявлением корешковых синдромов при вовлечении в процесс чувствительных и вегетативных волокон. На сегодняшний день практически единственным методом, позволяющим определить уровень периферической микроциркуляции, является лазерная доплеровская флоуметрия [3].

Учитывая патогенез заболевания, следует определить наиболее информативные показатели для возможности дальнейшего применения их в контроле течения заболевания, прогнозирования его исходов и эффективности лечебного воздействия. Параметры вышеуказанных методов, имеющих корреляционную взаимосвязь, являются более информативными, и включение их в разработку системы прогнозирования будет оправдано.

Цель исследования изучить корреляционную зависимость параметров электронейромиографии и лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с невроло-

гическими проявлениями поясничного остеохондроза.

### Материалы и методы

Наблюдения проведены на 38 пациентах с грыжами дисков L4-L5 и L5-S1 в поясничном отделе позвоночника, с формированием корешкового синдрома, находившихся на лечении в клиниках Томского НИИ курортологии и физиотерапии.

Длительность заболевания составила от 3 лет и более. Большинство пациентов болели более 10 лет (51%). Все больные при поступлении предъявляли жалобы на боли в поясничной области и нижних конечностях. Двигательные нарушения в виде ограничения объема движений стопы, гипотрофии мышц передней поверхности стопы и голени отмечалось в 62% случаев. У 69% больных было зарегистрировано нарушение болевой чувствительности по корешковому типу, чаще изменения встречались в зоне иннервации корешков L5 и S1. Кроме того, у 25% больных были выявлены характерные для корешковых поражений парестезии.

Обследование включало стимуляционную электронейромиографию малоберцового нерва нижних конечностей при отведении М-ответа с мышцы короткого разгибателя пальцев стопы и лазерную доплеровскую флоуметрию микроциркуляторного русла наружной поверхности стоп с использованием дыхательной и окклюзионной проб.

В электронейромиографическом исследовании определялись терминальная латентность (L), амплитуда М-ответа на дистальную (Am дист) и проксимальную (Am пр) стимуляцию, а также скорость проведения импульса по двигательным волокнам малоберцового нерва (СПИ) [2].

По дыхательной пробе при лазерной доплеровской флоуметрии определялась перфузия реакции (ПФреакции\_д, пф. ед.) – уровень микроциркуляции на высоте вдоха. Кроме того определялись временные интервалы: время реакции на вдох Треакции\_д (с), время достижения минимальной перфузии на высоте вдоха Тмин\_д и время восстановления Твосст\_д (с) [3].

При проведении окклюзионной пробы выявлялся уровень микроциркуляции на высоте окклюзии Ммин\_о (пф. ед), максимальное значение уровня микроциркуляции во время постокклюзионной гиперемии ПФмакс\_о (пф. ед), время спада до минимальной

перфузии ( $T_{\text{мин}_o}$ , с), время до появления кровотока после снятия окклюзии  $T_{\text{н}_o}$  (с), время достижения максимума после снятия окклюзии ( $T_{\text{макс}_o}$ ), время полувосстановления  $T_{\text{восст}1/2_o}$  (с), скорость восстановления кровотока после прекращения окклюзии  $dM$  (пф.ед./с) и резерв капиллярного кровотока как отношение  $P_{\text{Фмакс}}$  к  $M_{\text{исх}} - \text{РКК}$  (%).

Дыхательная проба проводилась на задержке вдоха в течение 15 секунд. Во время окклюзионной пробы нижние конечности пережимали при помощи манжеты с давлением около 180 мм рт.ст.

Проверка данных на нормальность проводилась методом Шапиро-Уилкса, было выявлено, что данные не подчинялись нормальному закону распределения. Поэтому, для корреляционного анализа использовался непараметрический критерий Спирмена при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При корреляционном анализе данных миографии и флоуметрии с проведением функциональных проб были выявлены определенные закономерности.

Корреляционный анализ показал отрицательную связь  $Am_{\text{дист}}$  с  $P_{\text{Фреакции}_d}$  при  $r = -0,44$  и временем достижения минимума ( $T_{\text{мин}_d}$ ) при  $r = -0,43$ , а также проксимальной амплитуды М-ответа с  $P_{\text{Фреакции}_d}$  при  $r = -0,46$ .

Была выявлена положительная взаимосвязь между латентностью и  $T_{\text{мин}_o}$  при  $r = 0,5$ , латентностью и  $T_{\text{восст}1/2_o}$  при  $r = 0,57$ , а также наблюдалась отрицательная связь между  $Am_{\text{дист}}$  и  $M_{\text{мин}}$  при  $r = -0,39$ .

$P_{\text{Фреакции}_d}$  показывает минимальный уровень микроциркуляции во время задержки дыхания, соответственно, чем ниже этот уровень, тем лучше нервная регуляция, осуществляющая данную реакцию, что характеризуется отрицательной зависимостью между дис-

тальной амплитудой М-ответа и перфузией на высоте реакции, а также временем достижения минимума реакции ( $T_{\text{мин}_d}$ ). Также самое характеризует отрицательная корреляционная связь между  $Am_{\text{пр}}$  и  $P_{\text{Фреакции}}$ . Иначе говоря, нарушения нервной проводимости приводят к замедленной и слабовыраженной реакции на дыхательную пробу.

Положительная зависимость времени достижения минимума и периода полувосстановления окклюзионной пробы от латентности М-ответа свидетельствует о том, что замедление проведения импульса по терминальным ветвям нерва приводит к затягиванию реакции сосудистого русла в ответ на пережатие и, как следствие, замедлению восстановления исходного уровня микроциркуляции после снятия окклюзии.  $M_{\text{мин}}$  характеризует кровоток на высоте пробы, и чем ниже этот показатель, тем лучше нейрогенная регуляция сосудов. Высокое значение уровня микроциркуляции во время пробы указывает на застойные явления, связанные с патологическими изменениями в волокнах, иннервирующих данный регион [3] (нарушениями обмена веществ, изменениями аксонального транспорта), что объясняет отрицательную взаимосвязь дистальной амплитуды М-ответа и  $M_{\text{мин}}$ .

Таким образом, у пациентов с неврологическими проявлениями остеохондроза поясничного отдела выявлена корреляционная зависимость между показателями миографии и реакцией сосудистого русла во время функциональных проб. Корешковые синдромы при грыжах дисков приводят к нарушению функции нерва и вызывают замедление и слабую выраженность реакции сосудистого русла в ответ на функциональное воздействие. Параметры, имеющие корреляционную связь, могут в дальнейшем быть рекомендованы для разработки коэффициентов прогноза и оценке эффективности терапевтического воздействия у пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И.П., Барабанова Э.В. Профилактика неврологических проявлений поясничного остеохондроза: промежуточные итоги, нерешенные вопросы и некоторые методологические аспекты // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – Т.98. Вып.12. – С.4-8.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагно-

стика нервных болезней: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 488 с.

3. Курпаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.

4. Попелянский Я.Ю. Веретеброневрологические проблемы боли // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1995. – Т.95. Вып.5. – С.4-8.

**Информация об авторах:** 634034 г. Томск, ул. Красноармейская 122, кв. 191, e-mail: fdiag@niikf.tomsk.ru, Достовалова Ольга Владимировна – научный сотрудник лаборатории электрофизиологических методов оценки резервов уровней здоровья человека, кандидат медицинских наук; Алайцева Светлана Владимировна – научный сотрудник лаборатории электрофизиологических методов оценки резервов уровней здоровья человека, кандидат медицинских наук; Абдулкина Наталья Геннадьевна – научный руководитель лаборатории электрофизиологических методов оценки резервов уровней здоровья человека, доктор медицинских наук; Сухорукова Оксана Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории электрофизиологических методов оценки резервов уровней здоровья человека.

© ШАШКОВА О.Н., ИЗАТУЛИН В.Г., КОЛЕСНИКОВ С.И., ГОЛУБЕВ С.С., ЗОБНИН Ю.В. – 2010

### КОРРЕКЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ КОМПЛЕКСОМ ПРЕПАРАТОВ (ГОМК, МЕКСИДОЛ, КРАСНОЕ ПАЛЬМОВОЕ МАСЛО)

О.Н. Шашкова<sup>1</sup>, В.Г. Изатулин<sup>1</sup>, С.И. Колесников<sup>1</sup>, С.С. Голубев<sup>2</sup>, Ю.В. Зобнин<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, зав. – к.м.н., доц. Т.И. Шалина, <sup>2</sup>Иркутский областной клинично-консультативный диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков)

**Резюме.** При отравлениях уксусной кислотой как случайных, так и совершенных с целью суицида выявляются не характерные для данного вида отравлений изменения в структуре легких. Степень повреждения легочной паренхимы и стромы наиболее выражена, если отравлению предшествовал острый или хронический стресс. Комплекс препаратов ГМК значительно снижает деструктивные процессы в органе и стимулирует процессы регенерации.

**Ключевые слова:** отравление, стресс, легкое, ГАМК, мексидол, красное пальмовое масло.

## CORRECTION OF PULMONARY LESION IN ACUTE POISONING WITH THE ACETIC ACID WITH THE COMPLEX OF PREPARATIONS (GAMMA-AMINO-OIL-ACID, MEXIDOL, RED PALM OIL)

O.N. Shashkova, V.G. Izatulin, S.I. Kolesnikov, S.S. Golubev, Y.V. Zobnin  
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Regional Clinical Advisory Diagnostic Center)

**Summary.** In poisonings with an acetic acid, both casual, and accomplished with the purpose of a suicide the changes in pulmonary structure not typical for the present type of poisonings have been revealed. The degree of pulmonary parenchyma and stroma damage is most expressed, if the poisoning was preceded with acute or chronic stress. The complex of preparations of Gamma-amino-oil-acid considerably reduces destructive processes in an organ and stimulates processes of neogenesis.

**Keywords:** poisoning, stress, a lung, Gamma-amino-oil-acid, mexidol, red palm oil.

Влияние напряженности современных условий жизни, определяющее рост числа острых экзогенных отравлений, суицидальных наклонностей большого количества людей, под влиянием психо-эмоционального стресса ставит перед органами здравоохранения ряд сложных задач. Одна из этих задач – это новые эффективные методы лечения «химических болезней» [5], в сочетании с психоневрологическим статусом этой категории больных [7].

В настоящее время широко и подробно представлены метаболизм и анализ токсикантов, методы диагностики различных видов отравлений, их клиника и лечение. Описаны морфофункциональные изменения в жизненноважных органах (головной мозг, сердце, печень, почка и др.) [1,2,3].

Менее подробно изучены структурные изменения в легких, селезенке, органах эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта [6].

Наибольшее число отравлений химической этиологии совершается с целью суицида. В связи с этим востребованными остаются экспериментальные исследования по воздействию химических веществ на организм с учетом преморидного психо-эмоционального стресса, имеющего самостоятельное значение в развитии патологического процесса [8,9,10].

Цель исследования: выяснение зависимости морфофункциональных изменений в легких при острых отравлениях уксусной кислотой в различные стадии стресс-реакции и коррекция выявленных нарушений комплексом препаратов цитопротекторного, антиоксидантного и стресс-лимитирующего действия.

### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 480 беспородных белых крысах-самцах массой 180-220 г в осенне-зимний период. Животные содержались в условиях вивария. Подопытные животные были разделены на следующие группы, соответственно сериям эксперимента:

1 группа (n=20) – интактные животные;

2 группа (n=60) – модель острого стресса и изучение морфофункциональных изменений в легких в стадию тревоги стресс-реакции;

3 группа (n=60) – модель хронического стресса и изучение морфофункциональных изменений в исследуемом органе в стадию истощения стресс-реакции;

4 группа (n=60) – изучение морфофункциональных изменений в легких у экспериментальных животных при отравлении уксусной кислотой, без предшествующего отравлению стрессирования.

5 группа (n=60) – отравление уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции и изучение морфологических изменений в исследуемом органе экспериментальных животных;

6 группа (n=60) – отравление уксусной кислотой в стадию истощения стресс-реакции и изучение морфофункциональных изменений в легких экспериментальных животных;

7 группа (n=40) – изучение морфофункциональных изменений в легких экспериментальных животных на модели хронического стресса, получавших во время стрессорного воздействия Красное пальмовое масло;

8 группа (n=60) – отравление уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции с последующим лечением комплексом препаратов (ГОМК, Мексидол, Красное пальмовое масло) и изучением морфофункциональных изменений в исследуемом органе экспериментальных животных;

9 группа (n=60) – отравление уксусной кислотой в стадию истощения стресс-реакции с последующим лечением (ГОМК, Мексидол, Красное пальмовое масло) и изучение морфофункциональных изменений в легких экспериментальных животных.

Эксперименты проводились в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ №755 МЗ СССР от 12 августа 1977 г.).

Для получения стадии тревоги стресс-реакции проводили 6-часовую иммобилизацию ненаркотизированных крыс в горизонтальном положении на спине. Для получения стадии истощения стресс-реакции на протяжении 14 суток проводили ежедневную 6-часовую иммобилизацию ненаркотизированных крыс в горизонтальном положении на спине по методике H.S. Kim и соавт. [2006]. Стрессорное воздействие проводили в одно и тоже время суток с 9 до 15 часов. После завершения стрессорного воздействия животным через зонд вводили в желудок уксусную кислоту. Животных выводили из эксперимента на 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки после токсического воздействия.

В качестве вещества прижигающего действия использовался 30% водный раствор уксусной кислоты в количестве 0,5 мл, что в пересчете на чистое вещество составляет менее LD25 для крыс, вызывая отравление легкой степени тяжести [2].

### Гистологические, гистохимические и морфометрические методы исследования

Материал для исследования забирали на 1, 3, 5, 7, 10 и 14-е сутки после начала стрессорного воздействия или приема токсического вещества. После декапитации животных фрагменты печени фиксировали в 10% растворе формалина, и после проводки по спиртам заливали в парафин. Изготавливали серийные срезы толщиной 8 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином.

Для изучения соединительнотканной стромы органа микропрепараты окрашивали пикрофуксином по методу Ван-Гизон. Ретикулярные волокна выявляли импрегнацией азотнокислым серебром по методу Бильшовского в модификации Юриной.

В легких определяли объемную долю альвеол, межальвеолярных перегородок, внутриальвеолярного экссудата, кровеносных сосудов, коллагеновых и ретикулярных волокон, а также интенсивность лейкоцитарной инфильтрации.

Световую микроскопию и морфометрические исследования срезов проводили при увеличении в 200 раз, используя сетку Автандилова и окуляр-микрометр. Измерения проводили не менее чем в 20 полях зрения [Автандилов Г.Г., 1990].

Полученные числовые данные обработаны стандартными статистическими параметрическими методами с помощью t-критерия Стьюдента в Statistica 6.0. Результаты исследований представлены в виде рисунков, таблиц, диаграмм. Значимость.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в легких, после первой иммобилизации у животных 2 и 3 серий показатели значимо не отличаются. В обеих группах уменьшается объемная доля альвеол, увеличивается относительный объем внутриальвеолярного экссудата (рис. 1), повышается лейкоцитарная инфильтрация и объемная доля сосудов, приводящие к увеличению толщины межальвеолярных перегородок. На фоне отека легочной паренхимы снижается объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон.

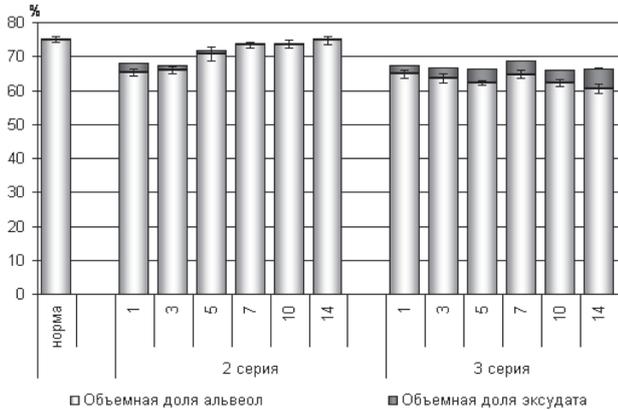


Рис.1. Изменение объемной доли экссудата и альвеол в ткани легкого у животных 2 и 3 серии.

Во второй серии в последующие сроки эксперимента происходит восстановление легочной паренхимы, и к окончанию эксперимента лишь лейкоцитарная инфильтрация превышает показатели нормы на  $36,62 \pm 0,79\%$ , а остальные показатели значимых отличий не имеют (рис. 2).

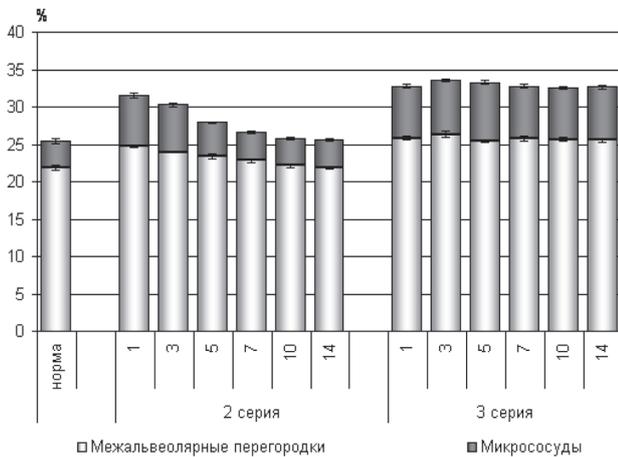


Рис.2. Динамика изменений объемной доли межальвеолярных перегородок и микрососудов в ткани легкого у животных 2 и 3 серии.

В 3 серии, при продолжающемся ежедневном стрессировании животных, нарастает альтерация органа и к окончанию сроков исследования объемная доля альвеол остается ниже контроля на  $19,32 \pm 0,72\%$ , а доля внутриальвеолярного экссудата, превышает норму в 17,5 раз.

В гомогенатах легкого 2 серии эксперимента к 3 суткам уровень ГПЛ превышает показатели контроля в 1,98 раза, а МДА – в 1,13 раза. В последующие сроки их значения снижаются и с 5-7 суток значимо не отличаются от нормы.

В 3 серии, содержание продуктов ПОЛ умеренно снижается на 7 сутки, а в последующие сроки опять происходит повышение их содержания в гомогенатах легкого. В итоге к 14 суткам, уровень ГПЛ превышает

контроль в 2,23 раза, а МДА – в 1,69 раза.

Морфологическая картина в легких у животных 4, 5, 6 серий показала, что снижение объемной доли альвеол происходит до 3 суток включительно во всех сериях, но в 6 серии этот показатель ниже на  $7,13 \pm 0,23\%$  и  $7,98 \pm 0,17\%$  соответственно 4 и 5 сериям. В последующие сроки наблюдения происходит постепенное увеличение объемной доли альвеол и к окончанию сроков исследования этот показатель у животных 4 и 5 серии значимо не отличается от контрольной группы. В 6 серии еще отмечается уменьшение доли альвеол на  $4,30 \pm 0,09\%$  от норм.

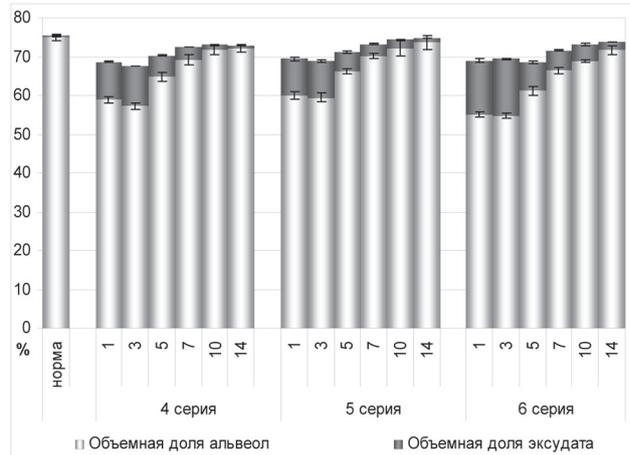


Рис.3. Динамика изменений объемной доли экссудата и альвеол в ткани легкого у животных 4,5 и 6 серии.

Доля внутриальвеолярного экссудата к 3 суткам эксперимента у животных 6 серии в 43,2 раза превышает контрольные значения, а показатели 4 и 5 серии в 1,43 и 1,57 раза соответственно. Начиная с 5 суток, отмечается уменьшение объемной доли экссудата во всех сериях. К 14 суткам у животных 6 серии значения данного показателя превышают аналогичные 4 и 5 серии в 2,24 и 1,74 раза соответственно, а показатели контроля в 6 раз (рис. 3).

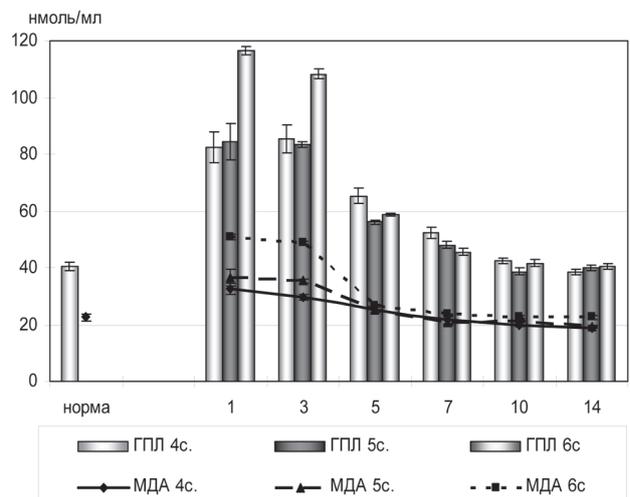


Рис.4. Динамика изменений уровня продуктов ПОЛ в гомогенатах легких у животных 4,5 и 6 серии.

Увеличение объемной доли сосудов во всех сравниваемых сериях эксперимента продолжается до 3 суток эксперимента и наиболее выражена в 6 серии. У животных 4, 5 серий к окончанию эксперимента данный показатель значимо не отличается от контрольных значений, а в 6 серии еще остается на  $33,79 \pm 1,51\%$  выше.

Лейкоцитарная инфильтрация у животных 6 серии нарастает до 3 суток включительно, превышая норму в 2,42 раза, а показатели 4 и 5 серии в 1,18, 1,20 раза со-

ответственно. В последующие сроки происходит уменьшение лейкоцитарной инфильтрации во всех сериях и к 14 суткам лишь в 5 серии их количество не имеет значимых отличий от нормы. В 6 и 4 сериях данный показатель остается на  $48,13 \pm 1,34\%$  и  $19,96 \pm 1,24\%$  выше контрольных значений соответственно.

Содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах легкого животных и динамика изменения их содержания соответственно срокам эксперимента представлена на рис 4. Повышение продуктов ПОЛ во всех сериях отмечается по 3 сутки включительно, с последующим снижением к 14 суткам. В 6 серии эксперимента к окончанию сроков исследования показатели ГПЛ и МДА выше аналогичных значений 4 и 5 серий на  $12,0 \pm 0,07\%$ ,  $13,85 \pm 0,31\%$  и  $7,24 \pm 0,07\%$ ,  $11,03 \pm 0,16\%$  соответственно.

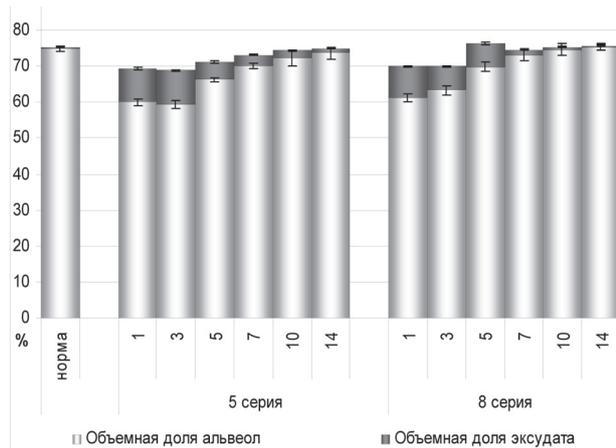


Рис.5. Динамика изменений объемной доли эксудата и альвеол в ткани легкого у животных 5 и 8 серии.

Динамика изменения гистологической структуры легких животных 8 серии эксперимента при применении комплекса препаратов ГМК показало, что уже с 3 суток отмечается значимое снижение деструктивных процессов. Так, на  $6,12 \pm 0,12\%$  выше объемная доля альвеол, а количество внутриальвеолярного эксудата уменьшается на  $30,13 \pm 0,21\%$ .

Объемная доля микрососудов и лейкоцитарная инфильтрация уменьшается в 1,2 и 1,11 раз соответственно. В просветах сосудов не выявлено повреждения эндотелия, отсутствуют агрегаты эритроцитов.

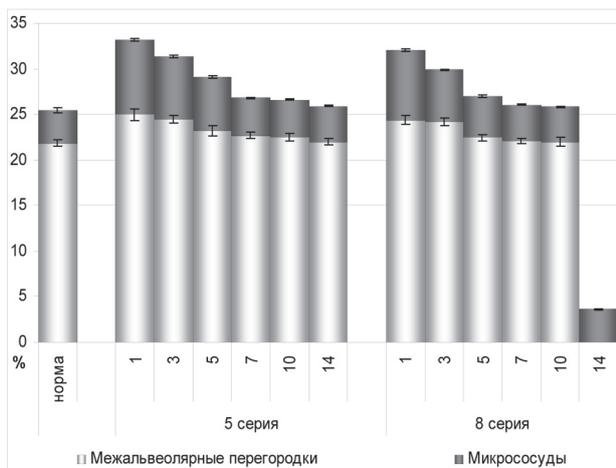


Рис.6. Динамика изменений объемной доли межальвеолярных перегородок и микрососудов в ткани легкого у животных 5 и 8 серии.

В последующие сроки и до окончания эксперимента отмечается быстрое увеличение объемной доли альвеол, снижение количества внутриальвеолярного эксудата (рис. 5). Уменьшается толщина межальвеолярных

перегородок, вследствие уменьшения не только лейкоцитарной инфильтрации, но и объемной доли микрососудов (рис. 6). Результатом более ранней стимуляции репаративных процессов является практически полное восстановление структуры и функции органа к 10 суткам исследования.

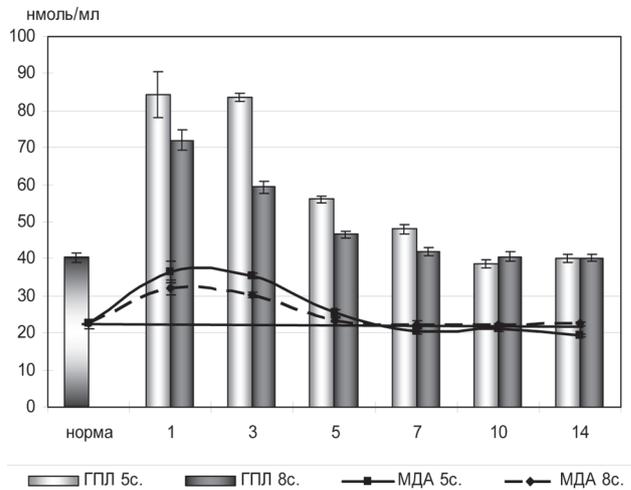


Рис. 7. Динамика изменений уровня продуктов ПОЛ в гомогенатах легких у животных 5 и 8 серии.

Динамика изменений продуктов ПОЛ в гомогенатах легкого подтверждает снижение стрессорной альтерации органа под действием препаратов ГМК. Уже с 1 суток отмечается уменьшение содержания ГПЛ и МДА в 1,17 и 1,13 раза соответственно, по отношению к аналогичным показателям 5 серии. В последующие сроки выявлено значительное снижение продуктов ПОЛ, а к 7 суткам их количество значимо не отличается от показателей контрольной группы, тогда как в 5 серии, показатель ГПЛ выше контроля в 1,2 раза (рис. 7).

Применение комплекса препаратов ГМК у животных 9 серии (отравление уксусной кислотой с предшествующим отравлению стрессом в стадии истощения стресс-реакции) показало, что, несмотря на выраженные морфологические изменения вследствие стрессорной альтерации органа, уже в первые сутки отмечаются значимые уменьшения деструктивных процессов.

Сравнительная динамика изменений гистологической структуры легких у животных 9 и 6 серии эксперимента показала, что уже на 1 сутки у животных, получавших комплекс препаратов ГМК, показатели объемной доли альвеол выше в 1,1 раза, а внутриальвеолярного эксудата ниже в 1,31 раза. В последующие сроки и по 10 сутки включительно отмечается значимое

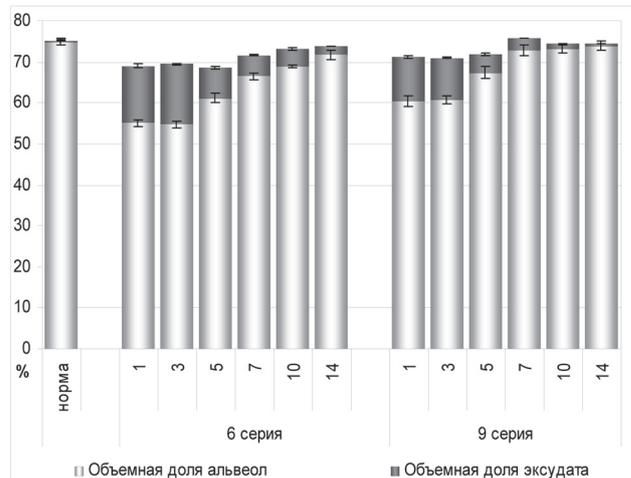


Рис. 8. Динамика изменений объемной доли эксудата и альвеол в ткани легкого у животных 6 и 9 серии.

увеличение объемной доли альвеол и снижение количества экссудата.

К окончанию сроков исследования эти показатели в 1,03 и 3,64 раза отличаются от значений 6 серии (рис. 8).

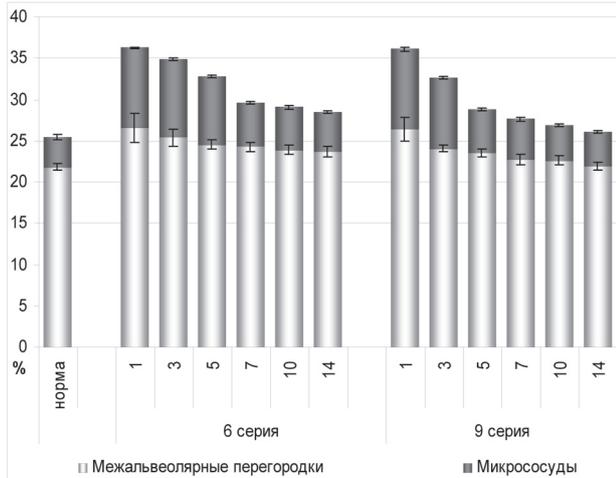


Рис. 9. Динамика изменений объемной доли межальвеолярных перегородок и микрососудов в ткани легкого у животных 6 и 9 серии.

Объемная доля микрососудов и лейкоцитарная инфильтрация в течение 1-3 суток остается высокой и статистически значимых отличий не выявлено. К 3 суткам еще выявляются признаки отека и дистрофии эндотелиоцитов и небольшие очаги диапедеза эритроцитов в периваскулярную ткань. В лейкоцитарных инфильтратах повышается количество фибробластов, что сопровождается повышением объемной доли коллагеновых и ретикулярных волокон, показатели которых на  $20,93 \pm 0,24\%$  и  $14,59 \pm 0,46\%$  выше, чем в сравниваемой серии. В последующие сроки, с 5 по 10 сутки, выявлено значимое снижение объемной доли сосудов и лейкоцитарной инфильтрации. К 14 суткам эти показатели ниже, чем в 6 серии на  $14,08 \pm 0,68\%$  и  $30,08 \pm 0,42\%$  соответственно (рис. 9).

Объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон к окончанию сроков эксперимента практически со-

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г. Токсический отек легкого // Клиническая медицина. – 1995. – №1. – С.10-14.
2. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Л., 1986. – 280 с.
3. Гриппи М.А. Патология легких. – СПб., 1999. – 315 с.
4. Изатулин В.Г., Шашкова О.Н., Воймова Ю.С. и др. Особенности течения острых отравлений на фоне эмоционального стресса // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1-2. – С.42.
5. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение). – М., 2001. – 220 с.
6. Шашкова О.Н., Изатулин В.Г. Некоторые патогенетические аспекты интенсивной терапии отравлений

ответствует показателям контрольной группы и выше, чем в сравниваемой серии на  $4,98 \pm 0,03\%$  и  $16,13 \pm 0,45\%$  соответственно.

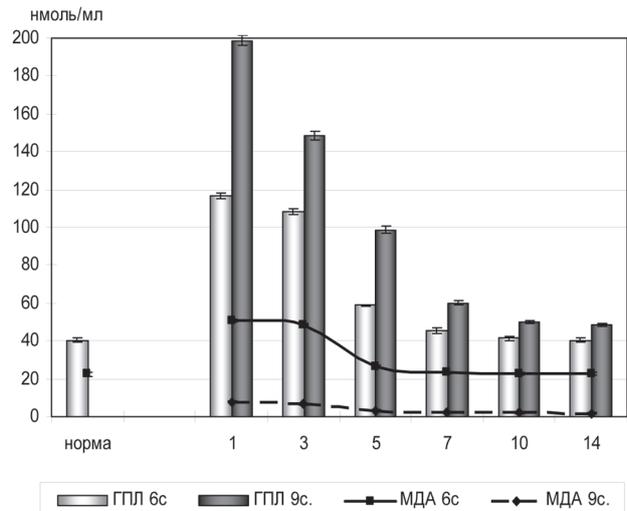


Рис. 10. Динамика изменений уровня продуктов ПОЛ в гомогенатах легких у животных 6 и 9 серии.

В гомогенатах легкого содержание ГПЛ уже в 1 сутки ниже, чем в 6 серии в 1,06 раза. К 3 суткам количество ГПЛ продолжает снижаться, а показатель МДА становится ниже в 1,29 раза. В последующие сроки отмечается уменьшение продуктов ПОЛ в обеих сериях, но в 9 серии показатели ГПЛ и МДА к окончанию сроков исследования соответствуют контрольным значениям, а в 6 серии ГПЛ остается выше, чем в контроле на  $6,65 \pm 0,07\%$  (рис. 10).

Таким образом, проведенное исследование изменения гистологической структуры легкого при отравлении уксусной кислотой в разные стадии стресс-реакции и коррекция нарушений структуры органа при применении комплекса препаратов ГМК показало, что использование данного комплекса сопровождается снижением деструктивных и активацией репаративных процессов, вызванных первичной и вторичной токсическо-стрессорной альтерацией.

этиленгликолем и его производными // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2001. – №8-9. – С.41-44.

7. Iliev Y.T., Mitrev I.N., Andonova S.G. Psychopathology and psychosocial causes in adult deliberate self-poisoning in Plovdiv region, Bulgaria // Folia Med (Plovdiv). – 2000. – Vol. 42. №3. – P.30-33.

8. Oquendo M.A., Friend J.M., Halberstam B., et al. Association of co morbid posttraumatic stress disorder and major depression with greater risk for suicidal behavior // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. № 3. – P.580-582.

9. Praag H.M. Stress and suicide are we well-equipped to study this issue // Crisis. – 2004. – Vol. 25. № 2. – P.80-85.

10. Smith M.T., Perlis M.L., Haythornthwaite J.A. Suicidal ideation in outpatients with chronic musculoskeletal pain: an exploratory study of the role of sleep onset insomnia and pain intensity // Clin J Pain. – 2004. – Vol. 20. – №2. – P.111-118.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра анатомии человека Шашкова Ольга Николаевна – ассистент, к.м.н., тел. (3952) 240772, Изатулин Владимир Григорьевич – д.м.н., профессор; Колесников Сергей Иванович – д.м.н., проф., акад. РАМН; Голубев Сергей Сергеевич – к.м.н.; Зобнин Юрий Васильевич – к.м.н., доцент.

## КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ УРЕТРЫ И ШЕЙКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

*А.Н. Русских, П.А. Самотесов, Н.С. Горбунов, А.В. Андрейчиков*

(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 урологии и сексологии с курсом андрологии ИПО, зав. – к.м.н., доц. З.А. Павловская)

**Резюме.** Получены сведения о вариациях строения уретры и шейки мочевого пузыря женщин в зависимости от соматотипа. Выявлено, что сфинктерный аппарат мочевого пузыря наименее развит у женщин андроморфного соматотипа (по J.M. Tanner’у). Установлено, что уретра в области наружного отверстия имеет наибольшее количество гладкомышечных клеток; в области шейки мочевого пузыря преобладают элементы соединительной ткани. Определена связь соотношения гладкомышечных клеток и соединительнотканых образований мышечной стенки уретры с соматотипом. Выявлены индивидуально-типологические особенности изменения размеров уретры, мышечной оболочки уретры, шейки мочевого пузыря в зависимости от соматотипа женщин при помощи ультразвукографического исследования. На основании данных ультразвукографии установлен ультразвукографический индекс женской уретры (УИЖУ), позволяющий констатировать соматотипически обусловленную слабость сфинктерного аппарата мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** уретра, сфинктерный аппарат мочевого пузыря, соматотип, ультразвукографический индекс женской уретры.

## CONSTITUTIONAL FEATURES OF ANATOMY OF URETHRA AND BLADDER’S NECK IN WOMEN

*A.N. Russkikh, P.A. Samotesov, N.S. Gorbunov, A.V. Andreychikov*

(Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetskiy)

**Summary.** During the investigation there was obtained the information concerning variations of the anatomy of female’s urethra and bladder’s neck depending on the somatotype. It has been established, that sphincter mechanism of bladder is less developed in women with andromorphic somatotype (by J.M. Tanner). It also has been established, that the urethra in the meatus has the biggest quantity of smooth muscle cells and in the bladder’s neck the elements of a connective tissue prevail. There has been established the connection of correlation between muscular cells and a connective tissue formations of a muscle wall of the urethra and somatotype. The individual typological features of a deviation of the size of urethra, muscle wall of the urethra, bladder’s neck were detected in women with the ultrasound examination depending of somatotype. On the basis of the ultrasound’s data the ultrasound index of a female urethra, permitting to state incompetence of bladder’s sphincters, conditioned by somatotype, has been determined.

**Key words:** urethra, bladder’s sphincter, somatotype, ultrasound index of female urethra.

Анатомо-топографические, гистологические (соотношение гладкомышечных клеток и соединительнотканых волокон) особенности шейки мочевого пузыря и уретры женщин были описаны еще в середине прошлого века Н.К. Лысенковым (1943), который отметил зависимость строения органов от возраста [8,9]. В последующем особенности анатомии мочевого пузыря и канала шейки мочевого пузыря изучали в зависимости от образа жизни, акушерско-гинекологической патологии, количества родов и т.д. [3,7,13,18,20,23]. Работы эти имеют скорее описательный характер, основанный на клинических наблюдениях, рентгенологических и ультразвуковых исследованиях. Кроме того, проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы демонстрирует отсутствие данных о конституциональных особенностях строения уретры и шейки мочевого пузыря женщин. Нет сведений о степени развитости гладкомышечных и соединительнотканых структур уретры и шейки мочевого пузыря в зависимости от соматотипа женщин.

Высокая доля заболеваний мочевыделительной системы женщин [4,14,19,21,24], сопровождающихся нарушением акта мочеиспускания, патогенез которых до конца не ясен, заставляет искать новые подходы в изучении строения шейки мочевого пузыря и уретры, в том числе и вариантов строения в зависимости от конституции женщин.

Клиническая антропология, изучающая индивидуально-типологическую изменчивость фенотипа, вполне способна оценить возрастные, половые и конституциональные изменения, укладывающиеся в понятия биомедицинской антропологии [6,11,16]. Такой подход, позволяющий одновременно с изучением конституциональных особенностей организма определить варианты строения органа, бесспорно, является перспективным.

Суммируя вышеуказанное, можно утверждать, что,

при достаточно подробном описании анатомии, гистологии уретры и шейки мочевого пузыря, в литературе не приводятся сведения о количественном соотношении гладкомышечных клеток и соединительнотканых волокон на всем протяжении уретры и шейки мочевого пузыря женщин в зависимости от соматотипа, составляющих в совокупности своей основу сфинктерного аппарата. В этом направлении целесообразным можно считать антропологический подход, который позволяет объяснить варианты строения уретры и шейки мочевого пузыря конституциональными особенностями организма женщины.

Цель работы: определение изменчивости морфологических параметров мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря женщин в зависимости от соматотипа.

### Материалы и методы

Исследовано 120 трупов женского пола, умерших в результате несчастных случаев или от заболеваний, не связанных с патологией мочевыделительной системы, первого, второго периодов зрелого и пожилого возрастов (от 21 до 74 лет; средний возраст  $51,74 \pm 2,22$  года). Всем проведено антропометрическое исследование с последующим соматотипированием.

Антропометрические измерения проводились по методике В.В. Бунака (1931) в модификации В.П. Чтецова с соавт. (1979) набором антропометрических инструментов, позволившим определить габаритные размеры и компонентный состав тела человека [2]. В определении типа телосложения была использована схема диагностики соматотипов, основанная на костных (остеогеометрических) измерениях, предложенная J.M. Tanner’ом.

После антропометрического исследования трупов женщин из 120 объектов у 35 проводилось изъятие ком-

плекса мочевого пузыря и уретры.

Учитывая особое значение строения шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в нарушении акта мочеиспускания, были проведены измерения следующих показателей: длина уретры, диаметр уретры (слизистая оболочка с подслизистой основой), длина мышечной оболочки уретры, диаметр мышечной оболочки уретры, толщина мышечной оболочки мочевого пузыря, толщина слизистой оболочки мочевого пузыря. Вычислялась площадь мышечной оболочки уретры на продольном срезе при помощи формулы определения эллипса:  $SMY=3,14 \times ((LMY+DMY)/4)^2$ , где  $SMY$  – площадь мышечной оболочки уретры,  $LMY$  – длина мышечной оболочки уретры,  $DMY$  – диаметр мышечной оболочки уретры.

Для гистологического исследования органокомплекс шейки мочевого пузыря и уретры делился на три части: 1 – шейка мочевого пузыря и внутреннее отверстие уретры, 2 – средняя часть уретры, 3 – наружное отверстие уретры. Гистологические срезы ( $n=1240$ ) окрашивались по методам ван Гизона и Маллори. На изъятых органокомплексах осуществлен комплекс измерений. Исследовались толщины слизистой оболочки, подслизистой основы, циркулярного и продольного (последний является продолжением мышечной оболочки мочевого пузыря треугольника Льео) слоев мышечной оболочки уретры и шейки мочевого пузыря с определением количественного соотношения различных элементов соединительнотканного остова и мышечной ткани уретры и шейки мочевого пузыря с окружающими образованиями. Подсчет соединительнотканного и мышечных структур проводился на уровне наружного отверстия уретры (место расположения произвольного сфинктера), средней части уретры (расположение непроизвольного сфинктера) и на уровне шейки мочевого пузыря.

Изучение структуры уретры и шейки мочевого пузыря женщин разных соматотипов было дополнено обследованием 75 женщин (группа контроля) трех возрастных групп, не предъявляющих жалоб со стороны органов мочевыделительной системы. Всем женщинам этой группы применен антропометрический метод исследования и 30 из них – ультразвукографический.

Оценить анатомопографические взаимоотношения сфинктерного аппарата мочевого пузыря женщин группы контроля позволил ультразвукографический метод исследования, проведенный с помощью линейного датчика 11 МГц ультразвукового аппарата Aloka, располагавшегося во время исследования в области преддверия влагалища – трансинтритоуально.

Исследовались следующие ультразвукографические показатели: длина уретры, диаметр просвета уретры, диаметр мышечной оболочки уретры, длина мышечной оболочки уретры, площадь мышечной оболочки уретры, уретровезикальный угол в покое, уретровезикальный угол при пробе Вальсальвы, толщина слизистой оболочки треугольника Льео и толщина мышечной оболочки треугольника Льео. Площадь мышечной оболочки уретры вычислялась по формуле:  $SMY=3,14 \times ((LMY+DMY)/4)^2$ , где  $SMY$  – площадь мышечной оболочки уретры,  $LMY$  – длина мышечной оболочки уретры,  $DMY$  – диаметр мышечной оболочки уретры.

В ходе изучения данных ультразвукового исследования и сопоставления их с полученными данными антропометрического исследования был выведен количественный показатель, названный «Ультрасонографический индекс женской уретры» (УИЖУ), представляющий собой отношение площади мышечной оболочки уретры и длины уретры ( $SMY/LY$ ), и позволяющий прогнозировать развитие слабости сфинктерного аппарата уретры и шейки мочевого пузыря. Данный индекс вычислялся также у трупов женщин по данным морфометрии и был назван «Морфометрический индекс женской уретры» (МИЖУ).

На заключительном этапе ультразвукографически и антропометрически была обследована 31 женщина в возрасте от 21 до 76 лет, прооперированная в урологическом отделении ККБ за период с декабря 2004 по январь 2008 года по поводу функционального недержания мочи.

Статистическая обработка материалов на PC Intel Pentium IV, с использованием пакета Ms Excel 9,0, Statistica for Windows 6.0, Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton [5]. Исчислялось распределение отдельных признаков и оценка основных характеристик распределения (средняя арифметическая и ошибка средней арифметической –  $M \pm m$ , максимальное значение –  $\max$ , минимальное значение –  $\min$ ,  $\sigma$ , коэффициент вариации –  $v$ ). Значимость межгрупповых различий оценивалась по t-критерию Стьюдента и  $\chi^2$  [1]. При этом различия считались значимыми при 95%-ом пороге вероятности ( $p < 0,05$ ). Полученные данные обрабатывались также с помощью корреляционного анализа. Учитывая некорректность оценки данных корреляционного анализа по величине коэффициента корреляции  $r$  ( $r < 0,3$  – слабая связь;  $0,3 < r < 0,5$  – умеренная связь;  $0,5 < r < 0,7$  – значительная связь;  $0,7 < r < 0,9$  – сильная связь;  $r > 0,9$  – очень сильная связь, близкая к функциональной) применен иной способ: значение коэффициента  $r$  считалось статистически значимым при превышении табличного значения для 99,9%-ом ( $p < 0,001$ ) пороге вероятности [15].

## Результаты и обсуждение

Соматотипическая характеристика трупов женщин, женщин группы контроля и женщин, перенесших операцию по поводу функционального недержания мочи (ФНМ), после антропометрического обследования представлена в таблице 1.

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

Соматотипы	Группы исследования (N=226)		
	трупы женщин (n=120)	группа контроля (n=75)	группа перенесших ФНМ (n=31)
Гинекоморфный	53 (44%)	46 (61,3%)	13 (41,9%)
Мезоморфный	25 (21%)	9 (12%)	2 (6,5%)
Андроморфный	42 (35%)	20 (26,7%)	16 (51,6%)

Анализ антропометрических данных трупов женщин выявил, что по габаритным размерам тела представительницы гинекоморфного соматотипа обладают значимо ( $p=0,05$ ) большей длиной тела ( $160,67 \pm 0,41$  см) по сравнению с объектами мезоморфного ( $158,88 \pm 0,38$  см) и андроморфного ( $157,67 \pm 0,45$  см) соматотипов, но меньшей массой тела ( $57,25 \pm 1,83$  кг). Представительницы андроморфного соматотипа имеют значимо ( $p=0,01$ ) большие значения массы тела ( $72,71 \pm 0,74$  кг), мезоморфного занимают промежуточное положение по данному показателю ( $66,02 \pm 1,09$  кг). Лица гинекоморфного соматотипа характеризуются значимо меньшими значениями костного ( $9,43 \pm 1,04$ ), жирового ( $19,52 \pm 1,27$ ) и мышечного ( $32,45 \pm 0,73$ ) компонентов. Трупы женщин мезоморфного и андроморфного соматотипов по костному ( $13,54 \pm 0,85$  и  $15,54 \pm 0,99$  соответственно), жировому ( $31,24 \pm 0,57$  и  $31,99 \pm 0,32$  соответственно) и мышечному ( $35,73 \pm 0,37$  и  $35,52 \pm 0,30$  соответственно) компонентам значимых отличий не имеют. Различия антропометрических параметров трупов женщин разных возрастных групп минимальны.

Выявлено, что по габаритным размерам тела женщины группы контроля гинекоморфного соматотипа отличаются от женщин мезоморфного и андроморфного соматотипов значимо ( $p=0,05$ ) меньшей массой тела ( $60,25 \pm 5,93$  кг;  $77,42 \pm 1,76$  кг;  $79,64 \pm 2,61$  кг соответственно). По значению длины тела лица разных соматотипов группы контроля значимо не отличаются. При анали-

зе компонентного состава тела соматотипов отмечено только то, что женщины гинекоморфного соматотипа имеют значимые отличия от женщин мезоморфного и андроморфного соматотипов по жировому ( $15,39 \pm 3,46$ ;  $25,99 \pm 1,59$ ;  $29,79 \pm 1,19$  соответственно) и мышечному ( $31,06 \pm 1,70$ ;  $34,93 \pm 0,66$ ;  $36,30 \pm 0,79$  соответственно) компонентам. Женщины мезоморфного и андроморфного соматотипов группы контроля по данным показателям значимо не отличаются. По габаритным размерам и компонентному составу тела среди женщин контрольной группы разных возрастных групп значимых различий не выявлено.

Исследования показали, что во всех гистотопографических препаратах уретры и шейки мочевого пузыря, независимо от возраста и соматотипа, определяется значимое истончение слизистой оболочки в направлении от шейки мочевого пузыря (толщина оболочки составляет в среднем  $9,75 \pm 1,44$  мкм) до наружного отверстия уретры ( $4,25 \pm 0,98$  мкм).

Толщина оболочки, содержащей желез, значимо увеличивается в том же направлении (от  $81,25 \pm 1,72$  мкм до  $141,15 \pm 4,81$  мкм), в основном за счет степени развитости скиновых (gl. Scene) желез – женского аналога желез периферической зоны простаты [12]. Определяется истончение в дистальном направлении продольного слоя мышечной оболочки уретры, являющегося продолжением мышц треугольника Льео – от  $225,25 \pm 3,21$  мкм до  $184,75 \pm 2,04$  мкм ( $p=0,05$ ). Толщина циркулярного слоя мышечной оболочки, наоборот, дистально увеличивается. Общая толщина оболочек уретры на протяжении от шейки мочевого пузыря до наружного отверстия уретры значимо не отличается (рис. 1).

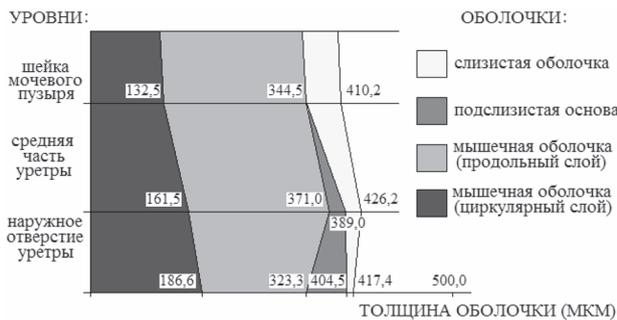


Рис. 1. Толщины оболочек уретры и шейки мочевого пузыря.

Морфометрические параметры уретры и шейки мочевого пузыря лиц андроморфного соматотипа значимо ( $p=0,01$ ) отличаются меньшими значениями по сравнению с параметрами представительниц мезоморфного и гинекоморфного соматотипов. Так, для лиц андроморфного соматотипа характерны наименьшие морфометрические параметры длины ( $17,73 \pm 0,75$  мм), диаметра ( $11,41 \pm 0,49$  мм) и площади ( $167,93 \pm 2,22$  мм<sup>2</sup>) мышечной оболочки уретры и ее длины ( $23,63 \pm 0,63$  мм). Для лиц гинекоморфного соматотипа, наоборот, характерны наибольшие значения длины уретры ( $33,41 \pm 0,37$  мм), диаметра ( $26,93 \pm 0,29$  мм), диаметра ( $19,81 \pm 0,39$  мм) и площади ( $429,17 \pm 2,71$  мм<sup>2</sup>) мышечной оболочки уретры. Объекты мезоморфного соматотипа занимают промежуточное положение. Выявлено, что значимо большим значением морфометрического индекса женской уретры (МИЖУ) обладают лица гинекоморфного соматотипа ( $12,84 \pm 0,13$ ), наименьшим – андроморфного ( $7,06 \pm 0,26$ ), лица мезоморфного соматотипа обладают средним значением МИЖУ ( $10,17 \pm 0,34$ ). Наименьшее развитие слизистой ( $0,71 \pm 0,08$  мм) и мышечной оболочек ( $1,31 \pm 0,11$  мм) шейки мочевого пузыря наблюдается у андроморфов.

При сравнении морфометрических показателей мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря объектов исследования разных возрастных групп значимых различий не выявлено.

Анализ количественного соотношения элементов соединительнотканного остова и мышечных элементов уретры и шейки мочевого пузыря у трупов женщин выявил, что процент гладкомышечных клеток значимо ( $p=0,05$ ) нарастает от уровня шейки мочевого пузыря ( $27,18 \pm 2,58$ ) до наружного отверстия уретры ( $66,19 \pm 1,14$ ) независимо от возраста и соматотипа. Количество гладкомышечных клеток в единице площади на разных уровнях мочеиспускательного канала лиц разных возрастных периодов не имеет отличий.

В ходе исследования выявлено, что у лиц андроморфного соматотипа определяется наименьшее ( $p=0,01$ ) количество гладкомышечных клеток в единице площади на уровне средней части уретры ( $45,36\%$ ) и наружного отверстия уретры ( $47,64\%$ ) в отличие от лиц мезоморфного ( $52,25\%$ ,  $61,38\%$  соответственно) и гинекоморфного соматотипов ( $52,00\%$ ,  $66,19\%$  соответственно). Значимых различий в показателях количества гладкомышечных клеток в единице площади на уровне средней трети и наружного отверстия уретры между лицами гинекоморфного и мезоморфного соматотипов выявлено не было.

Корреляционный анализ антропометрических параметров трупов женщин демонстрирует связь с морфометрическими параметрами уретры. Так, длина уретры, длина и диаметр мышечной оболочки уретры, отражающие в совокупности степень развитости сфинктерного аппарата мочевого пузыря, коррелируют с параметрами грудной клетки объектов, а именно: диаметром плеч ( $r=-0,86$ ;  $-0,85$ ;  $-0,85$  соответственно), поперечным диаметром грудной клетки ( $r=-0,60$ ;  $-0,57$ ;  $-0,68$  соответственно), обхватом груди ( $r=-0,66$ ;  $-0,64$ ;  $-0,66$  соответственно). Отмечено наличие отрицательной связи длины уретры ( $r=-0,65$ ), длины ( $r=-0,58$ ) и диаметра ( $r=-0,71$ ) мышечной оболочки уретры, процента гладкомышечных клеток на уровне средней трети уретры ( $r=-0,71$ ), процента гладкомышечных клеток на уровне наружного отверстия уретры ( $r=-0,77$ ) с массой тела объектов.

Из этого следует, что чем больше показатели размеров грудной клетки (более выражены признаки андроморфности), тем менее развита слизистая оболочка мочевого пузыря, уретра, меньший процент гладкомышечных клеток на уровне средней и нижней третях уретры, то есть менее развит сфинктерный аппарат мочевого пузыря.

Анализ полученных данных позволяет определить соматотипически обусловленную склонность женщин к слабости сфинктерного аппарата мочевого пузыря. Женщины андроморфного соматотипа с избыточной массой тела имеют наименее развитый сфинктерный аппарат мочевого пузыря.

Ультрасонографически установлено, что уретра женщин андроморфного соматотипа характеризуется малой длиной по сравнению с женщинами мезоморфного и гинекоморфного соматотипов ( $26,16 \pm 0,36$  мм;  $28,84 \pm 0,52$  мм;  $32,95 \pm 1,81$  мм соответственно), малыми значениями диаметра мышечной оболочки уретры ( $19,93 \pm 0,32$  мм;  $22,46 \pm 0,39$  мм;  $27,10 \pm 1,90$  мм соответственно), диаметра мышечной оболочки уретры ( $13,95 \pm 0,16$  мм;  $16,10 \pm 0,29$  мм;  $19,23 \pm 1,40$  мм соответственно) и площади мышечной оболочки уретры ( $229,20 \pm 6,47$  мм<sup>2</sup>;  $298,94 \pm 9,95$  мм<sup>2</sup>;  $433,28 \pm 5,81$  мм<sup>2</sup> соответственно), что отразилось на низком значении ультрасонографического индекса женской уретры (от 7,00 до 9,00 в отличие от женщин мезоморфного – от 9,00 до 12,00 и гинекоморфного соматотипов – от 12,00 и выше). То есть, сфинктерный аппарат мочевого пузыря наименее развит у лиц андроморфного соматотипа, что подтверждается показателями морфометрии в группе трупов женщин.

В ходе изучения ультрасонографических показателей уретры и шейки мочевого пузыря женщин разных возрастных групп выявлены отличия только у женщин группы первого периода зрелого возраста от второго периода зрелого возраста и пожилого по показателям

длины уретры ( $32,40 \pm 1,19$  мм;  $27,53 \pm 0,57$  мм;  $26,39 \pm 0,38$  мм соответственно) и длины мышечной оболочки мочеиспускательного канала ( $25,35 \pm 1,44$  мм;  $21,03 \pm 0,51$  мм;  $20,82 \pm 0,33$  мм соответственно), что отразилось на больших значениях площади мышечной оболочки уретры ( $373,69 \pm 3,94$  мм<sup>2</sup>;  $245,04 \pm 3,08$  мм<sup>2</sup>;  $249,20 \pm 2,59$  мм<sup>2</sup> соответственно) и ультразвукографического индекса женской уретры ( $11,18 \pm 0,68$ ;  $9,37 \pm 0,26$ ;  $9,21 \pm 0,17$  соответственно).

Анализ корреляций антропометрических параметров с ультразвукографическими параметрами уретры и шейки мочевого пузыря женщин контрольной группы демонстрирует связь параметров уретры (длина уретры, диаметр, площадь мышечной оболочки уретры), отражающих в совокупности степень развитости сфинктерного аппарата мочевого пузыря, с параметрами грудной клетки женщины, а именно: диаметром плеч, поперечным диаметром грудной клетки, обхватом груди. Кроме того, значимые отрицательные связи существуют с обхватами плеча, предплечья, дистальной части бедра и голени, и с массой тела женщины. Аналогично выглядят связи УИЖУ.

Следовательно, степень развитости сфинктерного аппарата мочевого пузыря находится в обратно пропорциональной зависимости от размеров грудной клетки и массы тела, отражением которых являются корреляции с обхватными размерами. Обратные корреляционные связи толщины слизистой и мышечной оболочек мочевого пузыря с обхватными размерами плеча и предплечья, очевидно, отражают эстрогенную недостаточность, проявлением чего являются признаки андроморфности – развитость мышц плечевого пояса [10,22].

Анализ полученных данных подтверждает ранее сделанный вывод о том, что соматотипическую склонность к слабости сфинктерного аппарата мочевого пузыря имеют женщины андроморфного соматотипа с избыточной массой тела и развитостью мышц плечевого пояса.

Выявлено, что в группе женщин, ранее оперированных по поводу функционального недержания мочи (ФНМ), значимо преобладают женщины андроморфного соматотипа в отличие от группы контроля, в которой преобладают женщины гинекоморфного соматотипа (51,6% и 26,7%; соответственно при  $p=0,005$ ; значение критерия  $\chi^2 - 13,01$ ) (табл. 2).

Количественное и процентное распределение соматотипов среди женщин, перенесших операцию по поводу функционального недержания мочи (ФНМ), и женщин группы контроля

Группы	Соматотипы		
	гинекоморфный	мезоморфный	андроморфный
Группа перенесших ФНМ (n1=31)	13 41,9%*	2 6,5%	16 51,6%*
Группа контроля (n2=75)	46 61,3%*	9 12%	20 26,7%*

Примечание. \* -  $p=0,05$ , в сравнении с группой контроля.

Гинекоморфный соматотип среди женщин, перенесших ФНМ, отмечается значимо реже: 41,9% против 61,3% в группе контроля.

Таким образом, среди женщин, перенесших опера-

тивное вмешательство по поводу ФНМ, чаще встречается андроморфный соматотип.

При проведении ультразвукографического исследования уретры и шейки мочевого пузыря женщин после оперативного лечения выявлены значимо большие показатели площади мышечной оболочки уретры ( $258,81 \pm 15,16$  мм<sup>2</sup>) и уретровезикального угла при пробе Вальсальвы ( $180,00^\circ$ ) у женщин гинекоморфного соматотипа, в отличие от женщин мезоморфного ( $194,74 \pm 17,57$  мм<sup>2</sup> и  $163,46 \pm 5,79^\circ$  соответственно) и андроморфного соматотипов ( $187,83 \pm 16,90$  мм<sup>2</sup> и  $164,06 \pm 4,27^\circ$  соответственно). Значения уретровезикального угла в покое ( $102,50 \pm 3,54^\circ$ ) у лиц гинекоморфного соматотипа, наоборот, являются значимо меньшими ( $p=0,05$ ), по сравнению с женщинами андроморфного соматотипа ( $118,13 \pm 5,18^\circ$ ).

Ультразвукографический индекс уретры (УИЖУ) женщин разных соматотипов, перенесших операцию по поводу ФНМ, значимо не различается и находится в пределах 4,00-7,00.

При сравнении ультразвукографических показателей уретры и шейки мочевого пузыря женщин, подвергнутых оперативному лечению по поводу функционального недержания мочи и женщин группы контроля выявлено, что женщины после оперативного лечения, независимо от соматотипа и возраста, обладают значимо ( $p=0,05$ ) меньшими значениями диаметра ( $10,55 \pm 0,52$  мм, против  $15,15 \pm 0,21$  мм) и площади мышечной оболочки уретры ( $195,31 \pm 2,20$  мм<sup>2</sup>, против  $272,68 \pm 2,88$  мм<sup>2</sup>) и ультразвукографического индекса женской уретры ( $6,53 \pm 0,22$ , против  $9,53 \pm 0,15$ ), но большими диаметром уретры ( $2,54 \pm 0,25$  мм, против  $1,01 \pm 0,02$  мм) и уретровезикальным углом при пробе Вальсальвы ( $164,84 \pm 3,13^\circ$ , против  $133,17 \pm 0,32^\circ$ ). То есть, в совокупности, состоящие сфинктерного аппарата уретры и шейки мочевого пузыря женщин, подвергнутых ранее оперативному лечению, аналогичны таковым у женщин группы контроля андроморфного соматотипа.

Следовательно, уменьшение длины, диаметра и площади мышечной оболочки уретры могут быть трактованы как факторы, свидетельствующие о слабости сфинктерного аппарата мочевого пузыря. Вероятно, в процессе удержания мочи большее значение имеет не столько длина, сколько диаметр мышечной оболочки уретры. При этом наименьшие значения индекса женской уретры регистрируются у андроморфов. В конечном итоге, изучение изменчивости морфологических параметров женского мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря в зависимости от соматотипа женщин позволило установить соматотипически выявляемые факторы риска слабости сфинктерного аппарата мочевого пузыря. А проведенный сравнительный анализ ультразвукографических показателей уретры и шейки мочевого пузыря женщин, подвергнутых оперативному лечению по поводу ФНМ, и женщин контрольной группы доказывает факт несостоятельности сфинктерного аппарата мочевого пузыря у женщин, страдавших функциональным недержанием мочи.

Таблица 2

Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2002. – № 1. – С.52-61.

5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

6. Горбунов Н.С., Николаев В.Г. Общая, частная и локальная конституция // Актуальные вопросы интегративной антропологии. – Красноярск, 2001. – С.18-21.

7. Кирпатовский И.Д., Смирнова Э.Д. Клиническая анатомия. – М.: МИА, 2003. – Т. 1. – 421 с.

8. Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Нормальная анатомия человека. – М.: Медгиз, 1943. – 580 с.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандинов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. – М.-Л.: Госмедиздат, 1931. – 168 с.
3. Буянова С.Н., Петрова В.Д., Краснополянская И.В. Диагностика и лечение сложных и смешанных форм недержания мочи // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С.54-57.
4. Буянова С.Н., Петрова В.Д., Чечнева М.А. Диагностика и лечение недержания мочи у женщин //

9. Лопаткин Н.А., Шевцов И.П. Оперативная урология. – Л.: Медицина, 1986. – 480 с.
10. Негашева М.А. Морфологическая типология лица у мужчин и женщин в связи с конституциональной принадлежностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1996. – 18 с.
11. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. – Красноярск, 2007. – 171 с.
12. Петров С.Б. Хирургия предстательной железы. – СПб., 2004. – 270 с.
13. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2003. – 86 с.
14. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1997. – 324 с.
15. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
16. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология. – М.: Изд-во МГУ, 1991. – 318 с.
17. Чтецов В.П. Морфология человека. – М., 1990. – С.90-110.
18. Carroll P.R., Dixon C.M. Surgical anatomy of the male and female urethra // Urol. Clin. North Am. – 1992. – Vol. 19. № 2. – P.339-346.
19. De Souza N.M., Daniels O.J., Williams A.D. Female urinary genuine stress incontinence: anatomic considerations at MR imaging of the paravaginal fascia and urethra initial observations // Radiology. – 2002. – Vol. 225. № 2. – P.433-439.
20. Hendren W.H. Construction of a female urethra using the vaginal wall and a buttock flap: experience with 40 cases // J. Pediatr. Surg. – 1998. – Vol. 33. № 2. – P.180-187.
21. Malone-Lee J., Shaffu B., Anand C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: randomized controlled trial // J. Urol. – 2001. – № 7. – P.1452-1456.
22. Nakeua-Janeuska N. Dependence of the body height and body mass on the age in young population 7 to 20 years from Macedonian nationality // Int. Anat. – 1989. – Vol. 35. № 1. – P.16-22.
23. Rechberger T., Miturski R. Immunohistochemical localization of estrogen receptors in vesicovaginal fascia among female patients with stress incontinence – preliminary report // Gynecol. Pol. – 1995. – № 3. – P.231-236.
24. Reszapour M., Ulmsten U. Tension-free vaginal tape (TVT) in women with mixed urinary incontinence – a long-term follow-up // Int. Urogynecol. J. – 2001. – № 12. – P.615-618.

**Информация об авторах:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, КрасГМУ им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра оперативной хирургии с топографической анатомией. Тел. 8-950-428-47-48.  
E-mail: chegevara-84@mail.ru, Русских Андрей Николаевич – ассистент; Самогосов Павел Афанасьевич – первый проректор КрасГМУ им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Горбунов Николай Станиславович – декан лечебного факультета, д.м.н., профессор; Андрейчиков Александр Владимирович – д.м.н., профессор.

© ЛАЛЕТИН В.С., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2010

## ЛИПОВАЯ КИСЛОТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРООКСИДАНТ

В.С. Лалетин, Л.С. Колесниченко

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биорганической и бионеорганической химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Кулинский)

**Резюме.** Исследовано влияние однократного введения альфа-липовой кислоты на систему глутатиона печени здоровых мышей. Альфа-липовая кислота оказывает разнонаправленное воздействие на систему глутатиона, проявляя в определенных условиях прооксидантные свойства. Предлагается механизм, объясняющий реализацию прооксидантных эффектов альфа-липовой кислоты.

**Ключевые слова:** альфа-липовая кислота, система глутатиона.

## LIPOIC ACID AS A POTENTIAL PROOXIDANT

V.S. Laletin, L.S. Kolesnichenko  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The influence of single administration of alpha-lipoic acid on healthy mice liver glutathione system has been investigated. Alpha-lipoic acid renders the multidirectional influence on glutathione system, showing prooxidative features in certain conditions. The mechanism explaining alpha-lipoic acid prooxidative effects is suggested.

**Key words:** alpha-lipoic acid, glutathione system.

В условиях естественной прогрессии опухоли параллельно нарастают интоксикация и оксидативный стресс. Эти процессы происходят как в тканях опухоли, так и в интактных тканях. Применение схем терапии усугубляет и интоксикацию, и оксидативный стресс, ограничивая возможность проведения адекватного курса химиотерапии. Развитие побочных эффектов связано с высокой токсичностью и низкой избирательностью действия химиопрепаратов.

Актуальным вопросом является изучение свойств известных химиопротекторов и поиск новых препара-

тов. Механизм действия многих химиопротекторов направлен на подавление оксидативного стресса. Такие химиопротекторы как N-ацетилцистеин непосредственно влияют на поддержание концентрации глутатиона (GSH). Обоснованным является поддержание не только концентрации GSH, но и всей системы глутатиона, одной из главных антиоксидантных систем организма в предотвращении развития интоксикации и оксидативного стресса. С этой точки зрения большой практический интерес представляет изучение влияния альфа-липовой кислоты (ЛИК) на систему глутатиона. В большинстве

публикаций описаны антиоксидантные свойства ЛК. В ряде работ описаны противоопухолевые эффекты ЛК [9,11,12,15]. Появляются отдельные публикации, свидетельствующие о прооксидантном [3,5,7,8,10,14] и гепатотоксическом действии ЛК [10]. Механизм реализации этих эффектов остается малоизученным.

Ранее нами были описаны такие эффекты однократного введения ЛК в дозе 100 мг/кг на фоне введения цитостатиков различных групп, как нормализация активности всех ферментов метаболизма глутатиона и предотвращение атрофии печени и селезенки [6].

Целью этапа исследования, описываемого в данной статье, было изучение влияния однократного интраперитонеального введения ЛК в дозе 10 и 100 мг/кг на систему глутатиона печени здоровых мышей.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 82 мышах обоего пола. Мыши были разделены на 5 групп: 1 – контрольная (n = 51), 2 – ЛК 10 мг/кг 24 ч, 3 – ЛК 100 мг/кг 24 ч, 4 – ЛК 10 мг/кг 72 ч, 5 – ЛК 100 мг/кг 72 ч (n = 6-10).

Концентрацию GSH и активность главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в печени мышей измеряли стандартными спектрофотометрическими методами [2]. Концентрацию производных тиобарбитуровой кислоты (TBARS) как маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени мышей измеряли по методу J. Stocks и соавт. [13] в модификации И.А. Волчегорского [1]. Результаты статистически обработаны с использованием критериев F, t-Стьюдента и t-Велча. Описаны только значимые изменения (p < 0,05).

### Результаты и обсуждение

ЛК в малой дозе 10 мг/кг через 24 ч после введения увеличивала концентрацию GSH (на 14%), активность ГР (на 39%), но снижала активность ГТ (на 15%) и ГПО (на 33%) и активировала ПОЛ (подъем TBARS на 106%). Через 72 ч показатели системы глутатиона нормализовывались, но уровень TBARS оставался повышенным

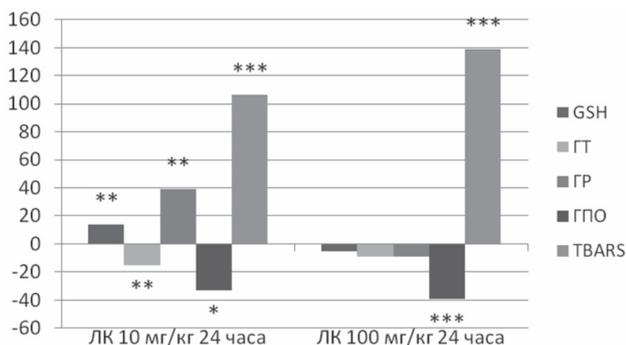


Рис. 1. Влияние однократного введения ЛК через 24 часа на систему глутатиона и ПОЛ печени здоровых мышей.

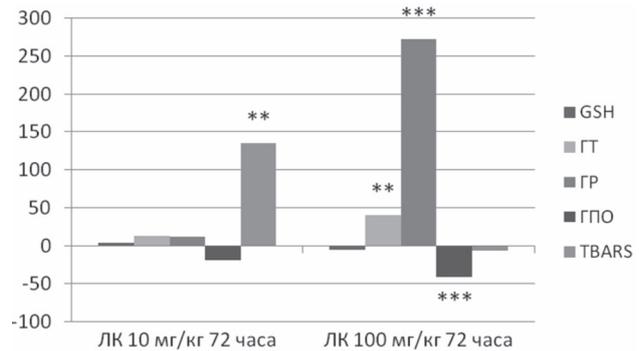
(на 135%). Малая доза ЛК вызывает значительные сдвиги в системе глутатиона и, вероятно, снижение активности ГПО и ГТ является одним из решающих факторов активации ПОЛ, сохраняющегося на высоком уровне и после нормализации системы глутатиона. Вероятно, малая доза ЛК при однократном введении недостаточна для предотвращения ПОЛ в мембране, но достаточна для инициации ПОЛ.

Введение ЛК в дозе 100 мг/кг через 24 часа снижа-

### ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 16 с.

ло активность ГПО на 39% и повышало концентрацию TBARS на 139%. Через 72 часа ЛК повышала активность



Примечания: на рисунках 1 и 2 приняты следующие обозначения: \* - p < 0,05, \*\* - p < 0,01, \*\*\* - p < 0,001; за 0% приняты значения контрольной группы.

Рис. 2. Влияние однократного введения ЛК через 72 часа на систему глутатиона и ПОЛ печени здоровых мышей.

ГТ (на 40%) и ГР (на 272%), тогда как активность ГПО оставалась сниженной (на 41%), уровень TBARS нормализовывался. Последнее, вероятно, связано с подъемом активности ГТ.

Увеличение концентрации маркеров перекисного окисления свидетельствует о развитии оксидативного стресса в тканях печени. Вероятно, возникновение этого эффекта при введении ЛК обусловлено двумя факторами: 1) окислительно-восстановительными преобразованиями; 2) дестабилизацией ферментов метаболизма глутатиона, и в первую очередь снижением активности ГПО. ЛК восстанавливается в цитоплазме клетки ГР до ДГЛК с использованием NADPH. ДГЛК по градиенту концентрации выделяется во внеклеточную среду, где быстро окисляется и снова поступает в клетку, повторяя цикл [4]. Клетка вынуждена затрачивать NADPH для поддержания окислительно-восстановительного статуса, не только внутри-, но и внеклеточной среды; данный эффект преобладает до достижения равновесной концентрации ДГЛК. Таким образом, формируется шунт, истощающий NADPH клетки [4]. Уменьшение NADPH лимитирует работу системы ГР/ГПО. Вероятно, данный механизм, реализуемый при взаимодействии экзогенной ЛК с системой глутатиона, обуславливает развитие оксидативного стресса в клетке.

Увеличение активности ГР с одной стороны является благоприятной защитной реакцией и, вероятно, связан с его индукцией, вызванной развитием оксидативного стресса. Но рост активности ГР при снижении активности ГПО малоэффективен, так как снижается элиминация АФК, нарастает ПОЛ. При возрастании активности ГР увеличивается восстановление не только GSH, но и ЛК, что увеличивает расход NADPH на восстановленные внеклеточной среды. При истощении NADPH становится невозможным эффективное восстановление GSSG глутатионредуктазой (несмотря на увеличение активности ГР). Активность ГПО уменьшалась в большинстве групп.

Выявленные в ходе эксперимента сдвиги в системе глутатиона позволяют заключить, что ЛК проявляет как прооксидантные (умеренно снижает активность ГПО и повышает концентрацию TBARS) и антиоксидантные свойства (подъем активности ГР и умеренное или высокое увеличение – ГТ). Рассматривая ЛК в качестве химиопротектора, следует учитывать двойственность её действия.

2. 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. №5. – С.656-663.

3. *Cakatay U., Kayali R., Sivas A., et al.* Prooxidant activities of alpha-lipoic acid on oxidative protein damage in the aging rat heart muscle // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2005. – Vol.40. №3. – P.231-240.

4. *Han D., Hamilton R.T., Lam P.Y., Packer L.* Lipoic acid: energy production, antioxidant activity and health effects / Ed. M.S. Patel, L. Packer. – N.Y.: CRC Press, 2008. – P.293-315.

5. *Kayali R., Cakatay U., Akçay T., et al.* Effect of alpha-lipoic acid supplementation on markers of protein oxidation in post-mitotic tissues of ageing rat // Cell Biochem. Funct. – 2006. – Vol.24. №1. – P.79-85.

6. *Kolesnichenko L.S., Laletin V.S., Kulinsky V.I.* The influence of anticancer drugs on glutathione system of the liver and the  $\alpha$ -lipoic acid effects // The 7th Mongolian-Russian International Medical Symposium. – 2006. – P.75-77.

7. *Moini, H., Packer, L., Saris, N.E.* Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2002. – Vol.182. №1. – P.84-90.

8. *Morkunaite-Haimi S., Kruglov A.G., Teplova, et al.* Reactive oxygen species are involved in the stimulation of the mitochondrial permeability transition by dihydrolipoate // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol.65. №1. – P.43-49.

9. *Moungjaroen J., Nimmannit U., Callery P.S., et al.* Reactive oxygen species mediate caspase activation and

apoptosis induced by lipoic acid in human lung epithelial cancer cells through Bcl-2 down-regulation // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – Vol.319. №3. – P.1062-1069.

10. *Perra A., Pibiri M., Sulas, et al.* Alpha-lipoic acid promotes the growth of rat hepatic pre-neoplastic lesions in the choline-deficient model // Carcinogenesis. – 2008. – Vol.29. №1. – P.161-168.

11. *Selvakumar E., Hsieh T.C.* Regulation of cell cycle transition and induction of apoptosis in HL-60 leukemia cells by lipoic acid: role in cancer prevention and therapy // J. Hematol. Oncol. – 2008. – Vol. 1. – P.4.

12. *Simbula G., Columbano A., Ledda-Columbano, et al.* Increased ROS generation and p53 activation in alpha-lipoic acid-induced apoptosis of hepatoma cells // Apoptosis. – 2007. – Vol. 12. №1. – P.113-123.

13. *Stocks J., Gutteridge J.M., Sharp R.J., et al.* Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids // Clin. Sci. Mol. Med. – 1974. – Vol.47. №3. – P.215-222.

14. *Wenzel U., Nickel A., Daniel H.* Alpha-Lipoic acid induces apoptosis in human colon cancer cells by increasing mitochondrial respiration with a concomitant O<sub>2</sub><sup>-</sup> generation // Apoptosis. – 2005. – Vol.10. №2. – P.359-368.

15. *Yamasaki M., Kawabe A., Nishimoto, et al.* Dihydro-alpha-lipoic acid has more potent cytotoxicity than alpha-lipoic acid // In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. – 2009. – Vol.45. №5-6. – P.275-280.

**Информация об авторах:** 664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, кафедра биохимии ИГМУ, Лалетин Всеволод Сергеевич, аспирант кафедры биохимии, тел. 83952243825, E-mail: greensleeves@list.ru; Колесниченко Лариса Станиславовна – зав. кафедрой биоорганической и бионеорганической химии, профессор.

© ЦАЛИХИН А.Д., БУЕВИЧ Е.И. – 2010

## К ПРОБЛЕМЕ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

А.Д. Цалихин, Е.И. Бувевич

(Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов)

**Резюме.** В статье представлены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики гемоглобинопенических состояний у беременных (по материалам собственных исследований).

**Ключевые слова:** анемия, беременность, гемоглобинопеническое состояние.

## ON THE PROBLEM OF ANEMIA IN PREGNANCY

A.D. Tsalikhin, E.I. Buevich

(Altai State Medical University, Barnaul)

**Summary.** The original data on diagnosis and differential diagnosis of hemoglobinopenia in pregnancy is presented.

**Key words:** anemia, pregnancy, hemoglobinopenia.

Вопросы диагностики и дифференциальной диагностики гемоглобинопенических состояний у беременных давно привлекают внимание клиницистов различных специальностей – акушеров-гинекологов, терапевтов, гематологов. Однако до сих пор вопрос о наличии у беременных истинной железодефицитной анемии и снижения гемоглобина другого генеза остается открытым [1-3]. Во многом это обусловлено отсутствием конкретных критериев для верификации дефицита железа в организме, а также четких нормативных показателей состояния красной крови для различных сроков беременности. Неясным остается и вопрос о влиянии многоплодия, гестозов и сопутствующей соматической патологии на метаболизм железа в организме и показатели красной крови [4,5].

Цель работы: актуализировать критерии дифференциальной диагностики гемоглобинопенических состояний у беременных.

### Материалы и методы

В исследование были включены 82 женщины со

сроком беременности от 22 до 40 недель. Контрольную группу составили 40 женщин в аналогичных сроках беременности. У всех женщин определяли уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в периферической крови (определялись на гематологическом анализаторе Cell-Dyn 3700), сывороточный ферритин (ИФА). Статистическая обработка данных включала: расчет среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего значения. Значимость различий в группах определялась по критерию Стьюдента (t), уровень значимости был принят за 5%.

### Результаты и обсуждение

Нами обследованы 82 женщины со сроком беременности от 22 до 40 недель и уровнем гемоглобина в крови ниже 110 г/л (анемическое состояние согласно критериям ВОЗ). Распределение обследованных женщин по срокам беременности представлено в таблице 1.

Группу сравнения составили 40 женщин с аналогичными сроками беременности с гемоглобином крови бо-

Таблица 1

Распределение обследованных женщин со сниженным уровнем гемоглобина по срокам беременности

Сроки беременности (недели)	Количество обследованных	% к общему числу обследованных (82)
20-25	6	7,3
26-30	19	23,1
31-35	31	37,8
36-40	26	31,8
Всего	82	100,0

ле 110 г/л, без гестоза и сопутствующей патологии.

При обследовании особое внимание обращали на наличие гестозов, особенно с отеками, и хронических соматических, в т.ч. воспалительных, заболеваний. Учитывали также наличие геморрагического синдрома и признаков железодефицитной анемии (ЖДА) в анамнезе. В соответствии с этими критериями беременные женщины с гемоглобинопенией были распределены в следующие группы (табл. 2).

Среди хронических заболеваний были выявлены: хронический пиелонефрит – 9 беременных, нейроциркуляторная дистония – 2, хронический гепатит С – 2, хронический тонзиллит и гайморит – 2, по 1 случаю

Таблица 2  
Группы обследованных беременных с гемоглобинопенией

Выявленная патология	Количество больных	% от общего числа обследованных больных
Гестозы, (в т.ч. с отечным синдромом)	32 (14)	39,03 (17,07)
Хронические воспалительные заболевания	18	21,95
Признаки ЖДА в анамнезе	14	17,07
Без сопутствующей патологии	18	21,95
Всего	82	100

хронического бронхита, эутиреоидного зоба, ревматоидного артрита (с минимальной степенью активности), избыточный вес – 1 и эпилепсия – 1. У двух больных было зарегистрировано по 2 из этих заболеваний.

В группе больных с железодефицитной анемией в анамнезе основными признаками были наличие гипохромии и микроцитоза в периферической крови, а также выраженного геморрагического синдрома в анамнезе (обильные и длительные – по 5-7 дней менструации, в том числе, на фоне применения внутриматочных спиралей, носовые

Показатели красной крови у беременных с гестозами, признаками ЖДА в анамнезе и хроническими соматическими заболеваниями (X±m)

Патология	Hb, г/л	p	Эр., ×10 <sup>12</sup> /л	p	Ht	p
1. Гестозы (в т.ч. с отечным синдромом)	96,4±1,8	p1-2>0,2 p1-3>0,5 p2-3>0,5	3,12±0,06	p1-2>0,5 p1-3>0,5 p2-3>0,5	0,28±0,005	p1-2>0,5 p1-3>0,5 p2-3>0,2
			3,28±0,11		0,29±0,007	
2. ЖДА в анамнезе	85,3±12,76	p1-2>0,2 p1-3>0,5 p2-3>0,5	3,22±0,35	p1-2>0,5 p1-3>0,5 p2-3>0,5	0,28±0,006	
3. Хр. сома-тические заболевания	97,7±1,85					

кровотечения).

В группе беременных с гестозами ведущими проявлениями были: отечный синдром – у 14 (43,75%), многоводие – у 12 (37,5%), повышение артериального давления – у 4 (12,5%), хроническая фетоплацентарная недостаточность с кальцинатами плаценты – у 2 (6,25%) женщин.

Результаты исследования показателей красной крови у беременных в данных группах представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что значимых различий в показателях красной крови у беременных с гестозами (с отечным синдромом), хронической железодефицитной

Таблица 4

Показатели красной крови в различные сроки беременности при наличии гемоглобинопении (X±m)

	Срок	Hb, г/л	p	Эр., ×10 <sup>12</sup> /л	p	Ht	p
1	20-25 недель	100,7±3,07	p1-2>0,2 p1-3>0,5 p1-4>0,2	3,31±0,05	p1-2>0,2 p1-3>0,2 p1-4>0,2	0,29±0,009	p1-2>0,5 p1-3>0,2 p1-4>0,2
				3,15±0,18		0,29±0,008	
2	26-30 недель	93,5±5,43	p2-3>0,2 p2-4>0,5 p3-4>0,2	3,25±0,06	p2-3>0,5 p2-4>0,5 p3-4>0,5	0,29±0,005	p2-3>0,5 p2-4>0,5 p3-4>0,5
						0,29±0,005	
3	31-35 недель	98,5±1,42		3,22±0,07		0,29±0,005	
4	36-40 недель	96,6±1,35					

анемией в анамнезе и хронической соматической патологией не выявлено.

Показатели красной крови у беременных со сниженным уровнем гемоглобина в различные сроки беременности представлены в таблице 4.

Как видно из представленных данных, значимых различий в показателях красной крови при различных сроках беременности выявить также не удалось.

Таким образом, нами установлено, что степень гемоглобинопении не коррелирует со сроками беременности.

Для выяснения частоты истинного железодефицитного состояния у беременных нами проведено исследование метаболизма железа. В частности, у 34 беременных со сниженным уровнем гемоглобина было проведено исследование уровня сывороточного ферритина. Известно, что уровень ферритина яв-

Таблица 5

Показатели красной крови в различные сроки беременности при нормальном уровне гемоглобина (X±m)

	Срок	Hb, г/л	p	Эр., ×10 <sup>12</sup> /л	p	Ht	p
1	20-25 недель	118,7±2,03	p1-2>0,5 p1-3>0,1 p1-4>0,1	3,78±0,05	p1-2>0,5 p1-3>0,2 p1-4>0,2	0,38±0,005	p1-2>0,2 p1-3>0,05 p1-4>0,05
				3,79±0,09		0,38±0,006	
2	26-30 недель	120,4±2,37	p2-3>0,2 p2-4>0,2 p3-4>0,5	3,89±0,12	p2-3>0,5 p2-4>0,5 p3-4>0,5	0,39±0,008	p2-3>0,1 p2-4>0,2 p3-4>0,5
3	31-35 недель	124,5±3,01		3,88±0,10		0,39±0,007	
4	36-40 недель	123,7±2,95					

ляется основным маркером наличия дефицита железа.

Таблица 3

Показатели красной крови у беременных с гестозами, признаками ЖДА в анамнезе и хроническими соматическими заболеваниями (X±m)

Патология	Hb, г/л	p	Эр., ×10 <sup>12</sup> /л	p	Ht	p
1. Гестозы (в т.ч. с отечным синдромом)	96,4±1,8	p1-2>0,2 p1-3>0,5 p2-3>0,5	3,12±0,06	p1-2>0,5 p1-3>0,5 p2-3>0,5	0,28±0,005	p1-2>0,5 p1-3>0,5 p2-3>0,2
			3,28±0,11		0,29±0,007	
2. ЖДА в анамнезе	85,3±12,76	p1-2>0,2 p1-3>0,5 p2-3>0,5	3,22±0,35	p1-2>0,5 p1-3>0,5 p2-3>0,5	0,28±0,006	
3. Хр. сома-тические заболевания	97,7±1,85					

на у беременных этой группы было выявлено лишь в 4 случаях, что составляет 11,8% к числу обследованных с гемоглобинопенией.

Таким образом, по нашему мнению, истинную железодефицитную анемию с учетом уровня сывороточного ферритина можно диагностировать лишь в 11,8% случаев, тогда как у

остальных беременных речь может идти о скрытой гемодилуции.

Показатели красной крови у беременных с нормальным уровнем гемоглобина представлены в таблице 5.

Как видно из представленных данных, значимых различий в показателях красной крови у беременных с нормальным уровнем гемоглобина в различные сроки беременности нами не выявлены.

Интересной находкой оказались изменения дисков зрительных нервов при осмотре глазного дна, что по нашим данным ранее в литературе отмечено не было.

Всего было обследовано 66 беременных со сниженным уровнем гемоглобина. У 9 (13,6%) была выявлена бледность дисков зрительных нервов.

Среди 9 беременных с бледностью дисков зрительных нервов у 4 были выявлены признаки железодефицитной анемии, в том числе, анамнестические, у 2 – признаки гестоза, у 1 – в анамнезе было хроническое соматическое заболевание, и только у 2 беременных не было ЖДА, гестоза или сопутствующей соматической патологии.

Таблица 6

Сравнение показателей (X±m) красной крови у женщин с гемоглобинопенией (группа 1) и без гемоглобинопении (группа 2) в аналогичные сроки беременности

Срок (нед)	Группа	Hb, г/л	p (1-2)	Эр., ×10 <sup>12</sup> /л	p (1-2)	Ht	p (1-2)
20-25	1	100,7±3,07	p>0,001	3,31±0,05	p>0,001	0,29±0,009	p>0,001
	2	118,7±2,03		3,78±0,05		0,38±0,005	
26-30	1	93,5±5,43	p>0,001	3,15±0,18	p>0,001	0,29±0,008	p>0,001
	2	120,4±2,3		3,79±0,09		0,38±0,006	
31-35	1	98,5±1,42	p>0,001	3,25±0,06	p>0,001	0,29±0,005	p>0,001
	2	124,5±3,01		3,89±0,12		0,39±0,008	
36-40	1	96,6±1,35	p>0,001	3,22±0,07	p>0,001	0,29±0,005	p>0,001
	2	123,7±2,95		3,88±0,10		0,39±0,007	

Сравнение показателей красной крови у беременных с гемоглобинопенией и пациенток с нормальным уровнем гемоглобина в аналогичные сроки беременности представлены в таблице 6.

Как видно из представленных в таблице 6 данных, выявлены значимые отличия по уровню гемоглобина, эритроцитов и гематокрита между беременными с гемоглобинопенией и беременными с нормальным уровнем гемоглобина. На наш взгляд, это свидетельствует в пользу ведущей роли гемодилуции в развитии гемоглобинопенического состояния у беременных с так называемой «анемией».

Интересно отметить, что некоторым женщинам без учета параметров истинной анемизации (т.е. при нормальном уровне ферритина) длительное время назначались препараты железа в средних дозировках, при этом не было отмечено роста уровня гемоглобина и параметров красной крови. Эти данные служат основанием для заключения, что терапия препаратами железа гемоглобинопений при беременности без доказательства истинного дефицита железа является, по меньшей мере, недостаточно обоснованной.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Лечение железодефицитной анемии // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6. – С.1312-1316.

2. Демидов В.Г. Этиология и патогенез анемии беременных // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – Т. 3. № 1. – С.36-42.

3. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и бе-

реженность. Клиническая лекция // Фармакотерапия в акушерстве. – 2000. – Т. 2(6). – С.17-25.

4. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy // Clin. Haematol. – 1985. – Vol. 14. – P.601.

5. Xiong X., Buekens P., Alexander S., et al. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis // Am. J. Perinatol. – 2000. – Vol. 17 (3). – P.137-146.

ременность. Клиническая лекция // Фармакотерапия в акушерстве. – 2000. – Т. 2(6). – С.17-25.

4. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy // Clin. Haematol. – 1985. – Vol. 14. – P.601.

5. Xiong X., Buekens P., Alexander S., et al. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis // Am. J. Perinatol. – 2000. – Vol. 17 (3). – P.137-146.

**Информация об авторах:** 656015, г. Барнаул, ул. Деповская, д. 18, кв. 4, e-mail: derevnya2002@yandex.ru, Цалихин Александр Давыдович – ассистент кафедры; Бувевич Евгений Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой.

© ГОЛУБ И.Е., НОВИКОВ А.Ю., КОВЫРШИН А.В., НЕТЕСИН Е.С., СОРОКИНА Л.В. – 2010

#### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС-ОТВЕТ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

И.Е. Голуб, А.Ю.Новиков, А.В. Ковыршин, Е.С. Нетёсин, Л.В. Сорокина  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. И.Е. Голуб)

**Резюме.** Проведён сравнительный анализ влияния различных методов продлённой эпидуральной анальгезии на

эндокринно-метаболический стресс-ответ у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. Показано, что продлённая мультимодальная аналгезия в полной мере блокирует эндокринно-метаболический ответ на хронический болевой синдром.

**Ключевые слова:** мультимодальная аналгезия, боль, метаболизм, стресс-ответ.

## INFLUENCE OF DIFFERENT METHODS OF CONTINUOUS EPIDURAL ANALGESIA ON ENDOCRINE-METABOLIC RESPONSE IN PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES IN PREOPERATIVE PERIOD

I.E. Golub, A. Yu. Novikov, A. V. Kovyreshin, E.S. Netesin, L.V. Sorokina  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The comparative analysis of influence of different methods of continuous epidural analgesia on endocrine-metabolic stress-response in patients with chronic critical ischemia of lower extremities has been conducted. It was shown that continuous multimodal analgesia completely blocks endocrine-metabolic response to chronic pain syndrome.

**Key words:** multimodal analgesia, pain, metabolism, stress-response.

Сердечно-сосудистые заболевания длительное время удерживают первое место среди причин смерти в России. Большую часть составляют заболевания магистральных и периферических сосудов. По данным Второго Европейского (1992 г.) и Российского (2002 г.) консенсусов хроническая артериальная непроходимость диагностируется у 2-3% населения. Значительной и ёмкой по количеству трудных и нерешённых проблем является консервативное и оперативное лечение хронической критической ишемии нижних конечностей, доля которой составляет до 15-20% в структуре заболеваний артерий [4,5,7].

У больных хронической критической ишемией нижних конечностей формируется болевой синдром, обусловленный центральной ишемической и воспалительной сенситизацией [15]. Механизмом его возникновения является образование в месте болевой чувствительности генераторов патологически усиленного возбуждения, которые продуцируют формирование патологической алгической системы. Возникающая патологическая боль вызывает патофизиологические изменения в организме.

Уровень хирургической помощи больным с заболеваниями периферических сосудов можно расценивать как достаточно высокий, однако многие вопросы консервативной терапии болевого синдрома при этой патологии ещё далеки от разрешения [1,8].

Происходящие при этом изменения вызывают развитие ишемического болевого синдрома с развитием эндокринно-метаболического стресса, приводящего к активации симпатической нервной системы, гиперпродукции гормонов гипофиза, инсулинорезистентности и воспалительным реакциям [2,7,10]. Качество лечения болевого синдрома у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в пред- и послеоперационном периоде в ряде случаев остаётся неудовлетворительным [3].

Высокотехнологичные методики анальгезии не всегда обеспечивают высокое качество обезболивания [13]. Поэтому возникает необходимость применять различные методы комплексной фармакотерапии, позволяющие достичь адекватной анальгезии при минимуме побочных эффектов [6,12,14].

В настоящее время определены основные направления лечения послеоперационной боли и ограничения эндокринно-метаболического стресса. Однако недостаточно изученным остаётся вопрос о влиянии различных методов эпидуральной анальгезии на болевой синдром и эндокринно-метаболический стресс-ответ у больных с критической ишемией нижних конечностей в предоперационном периоде.

Поэтому целью нашего исследования явилось разработать метод обезболивания в предоперационном периоде, основанный на принципах мультимодальности, и дать клиническое обоснование его применения.

### Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное

контролируемое (метод конвертов) исследование у 120 больных с выраженным болевым синдромом на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей. Возраст больных составлял от 37 до 70 лет, из них мужчин было 103 (85,8%), женщин 17 (14,2%). Критериями включения были клинически выраженная хроническая критическая ишемия нижних конечностей на фоне окклюзии артерий атеросклеротического генеза (ишемия III-IV степени по Фонтену-Покровскому), тяжесть состояния 2-3 класс по ASA, информированное согласие больного на участие в проведении исследования, а также согласие этического комитета клиники. Критерии исключения: больные, у которых была непереносимость местных анестетиков, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет и отказ больного.

В зависимости от способа проводимого обезболивания больные были распределены на 4 группы. В первой (контрольной) группе – 30 больных проводилась продлённая эпидуральная анальгезия с использованием местного анестетика нарропина. Скорость введения составляла  $8,0 \pm 4,0$  мл/ч ( $16,0 \pm 8,0$  мг/ч).

Группа клинического сравнения 1 – 30 больных, которым проводилась эпидуральная инфузия нарропина со скоростью  $8,0 \pm 4,0$  мл/ч ( $16,0 \pm 8,0$  мг/ч) и дополнительно каждые 8 часов внутримышечно вводился кетопрофен 300 мг/сутки.

В группе клинического сравнения 2 наблюдалось 30 больных. Им проводилась эпидуральная анальгезия нарпином со скоростью введения  $8,0 \pm 4,0$  мл/ч ( $16,0 \pm 8,0$  мг/ч), которая дополнялась внутримышечным введением кетопрофена (300 мг/сутки) и применением кетамина 75 мг/сутки внутривенно.

Группа клинического сравнения 3 составляла 30 больных, которым проводилась эпидуральная анальгезия нарпином со скоростью введения  $8,0 \pm 4,0$  мл/ч ( $16,0 \pm 8,0$  мг/ч) в сочетании с инфузией фентанила 100 мкг/сутки, внутримышечным введением кетопрофена 300 мг/сутки и внутривенным введением кетамина 75 мг/сутки.

У всех больных для продлённой эпидуральной инфузии применялась низкочастотная прецизионная система Surefuser T (NIPRO), Япония, а также шприцевой инфузионный насос «Атом». Продлённая эпидуральная анальгезия входила в комплекс стандартных лечебных мероприятий у больных с критической ишемией нижних конечностей, которые проводились по единой программе. Группы больных были репрезентативны по полу, возрасту, характеру заболевания, сопутствующей патологии, данным клинико-лабораторных исследований и степени хронической критической ишемией нижних конечностей.

С целью оценки выраженности патофизиологических изменений в организме, индуцированных хроническим болевым синдромом определяли уровень концентрации маркёров эндокринно-метаболического ответа – глюкозы с помощью наборов «Новоглюк», кортизола на приборе «Pikon Vuipplan» и наборов «Vector

Best», лактата на анализаторе фирмы «Radiometer ABL 555». Исследование проводили на четырёх этапах: до начала лечения болевого синдрома, в 1-е, 3-и и 5-е сутки лечения болевого синдрома.

Данные исследования обрабатывали статистически с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий количественных показателей между группами и этапами исследования определяли по критерию Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , различие качественных показателей оценивали по критерию Фишера. Результаты обработаны с использованием программ Microsoft Excel-2002, Statistica for Windows – v. 6.0.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали (табл.1), что до начала проведения аналгетической терапии значимых различий концентрации глюкозы, кортизола, лактата в группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

ти и пятые сутки лечения болевого синдрома наблюдалось значимое снижение концентрации глюкозы на 5,6% ( $p < 0,001$ ) и 7,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно. При сравнительном анализе концентрации глюкозы между группами клинического сравнения 1 и 3 на первые, третьи и пятые сутки значимых различий не отмечено ( $p_4 = 0,118$ ,  $p_4 = 0,103$ ,  $p_4 = 0,015$ ). При сравнении данных, полученных у больных 2 и 3 групп, на первые сутки значимых различий содержания глюкозы не наблюдалось, на третьи сутки отмечалось незначительное снижение ( $p_5 = 0,026$ ), а на пятые сутки наблюдалось значимое уменьшение уровня глюкозы на 9,4% ( $p_5 < 0,001$ ).

При сравнительном анализе показателей кортизола на первые сутки между контрольной группой и группами клинического сравнения значимых отличий не отмечено ( $p = 0,033$ ,  $p_1 = 0,463$ ,  $p_2 = 0,15$ ). На третьи сутки отмечалось незначительное снижение кортизола во всех группах. На пятые сутки у всех групп наблюдалось значимое снижение уровня кортизола: в 1 – на 5,5% ( $p < 0,001$ ), во 2 – на 15,5% ( $p < 0,001$ ), в 3 – на 20,1% ( $p_2 < 0,001$ ). На первые сутки при анализе концентрации кортизола между 1 и 2 группами клинического сравнения не отмечалось значимого изменения ( $p_3 = 0,013$ ), а на третьи и пятые сутки лечения болевого синдрома значимое снижение уровня кортизола отмечено во 2 и 3 группе на 14,5% ( $p_3 < 0,001$ ) и 15,4% ( $p_3 < 0,001$ ) соответственно. При анализе концентрации кортизола между 1 и 3 группами клинического сравнения на первые сутки значимые отличия не наблюдались ( $p_4 = 0,132$ ), а третьи и пятые сутки наблюдалось значимое уменьшение уровня кортизола на 7,8% ( $p_4 < 0,001$ ) и 9,3% ( $p_4 < 0,001$ ).

При сравнении данных, полученных у больных 2 и 3 групп, на первые сутки значимых отличий в концентрации кортизола не отмечено, на третьи сутки уровень кортизола снизился на 12,5% ( $p_5 < 0,001$ ), а на пятые сутки – на 18,5% ( $p_5 < 0,001$ ) у больных 3 группы.

При сравнительном анализе в первые сутки значимого внутригруппового различия в концентрации лактата не выявлено ( $p = 0,058$ ,  $p_1 = 0,319$ ,  $p_2 = 0,029$ ). На третьи сутки наблюдалось значимое снижение уровня лактата во всех группах, а в большей степени в 3 группе клинического сравнения, где концентрация лактата уменьшилась на 21,9% ( $p_2 < 0,001$ ). На пятые сутки у всех групп отмечено значимое снижение уровня лактата: в 1 – концентрация лактата уменьшилась на 23,6% ( $p < 0,001$ ), во 2 – на 13,3% ( $p_1 < 0,001$ ), в 3 – на 29,1% ( $p_2 < 0,001$ ). При сравнении концентрации лактата между 2 и 3 группами клинического сравнения на первые сутки отмечалось незначимое снижение ( $p_3 = 0,145$ ), а на третьи и пятые сутки лечения болевого синдрома отмечалось значимое снижение уровня лактата на 12,1% ( $p_3 < 0,001$ ) и 14,8% ( $p_3 < 0,001$ ) соответственно.

В первые сутки при сравнительном анализе концентрации лактата между 1 и 3 группами клинического

Изменение маркёров эндокринно-метаболического ответа

Таблица 1

Показатели	Группа	Этап исследования			
		до лечения	1 сутки лечения	3 сутки лечения	5 сутки лечения
Глюкоза, ммоль/л	контр	5,9 (5,3÷5,9)	5,4 (5,9÷5,6)	5,0 (4,9÷5,3)	5,1 (4,8÷5,3)
	1	5,7 (5,1÷5,8)	5,4 (5,1÷5,7) $p = 0,301$	5,0 (4,7÷5,1) $p = 0,05$	4,4 (4,1÷4,6) $p < 0,001$
	2	5,8 (5,2÷5,8)	5,7 (5,6÷6,0) $p_1 = 0,486$ $p_3 = 0,096$	4,6 (4,3÷4,9) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	4,1 (3,9÷4,2) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	3	5,9 (5,3÷5,9)	5,4 (5,3÷6,0) $p_2 = 0,5$ $p_4 = 0,118$ $p_5 = 0,321$	4,9 (4,5÷5,2) $p_2 = 0,01$ $p_4 = 0,103$ $p_5 < 0,05$	4,6 (4,5÷5,2) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,001$
Кортизол, ммоль/л	контр	912,3 (780,2÷924,1)	839,8 (708,7÷818,3)	685,2 (646,5÷778,3)	546,7 (520,3÷605,8)
	1	920,5 (786,2÷924,1)	829,4 (808,7÷918,3) $p = 0,033$	532,2 (536,5÷578,3) $p < 0,001$	516,7 (480,3÷545,8) $p < 0,001$
	2	896,6 (712,6÷900,8)	832,4 (745,8÷875,3) $p_1 = 0,463$ $p_3 = 0,013$	454,9 (434,5÷490,2) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	461,3 (434,5÷492,2) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	3	930,4 (750,2÷960,4)	843,4 (785,6÷914,8) $p_2 = 0,15$ $p_4 = 0,132$ $p_5 = 0,122$	457,9 (434,5÷490,2) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	436,2 (418,6÷481,6) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
Лактат, ммоль/л	контр	7,0 (6,8÷7,7)	6,9 (6,3÷7,2)	7,3 (7,1÷8,0)	5,5 (5,4÷6,3)
	1	7,1 (6,9÷7,8)	6,9 (6,9÷7,8) $p = 0,058$	6,8 (6,1÷7,0) $p < 0,001$	5,1 (4,9÷5,5) $p < 0,001$
	2	7,0 (6,8÷7,6)	7,1 (6,7÷7,5) $p_1 = 0,319$ $p_3 = 0,145$	5,9 (5,5÷6,4) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	4,5 (3,9÷5,0) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	3	7,3 (6,9÷7,8)	7,4 (6,9÷7,9) $p_2 = 0,029$ $p_4 = 0,318$ $p_5 = 0,067$	5,7 (4,9÷5,9) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	3,9 (3,3÷4,4) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$

Примечание:  $p$  – значимость различий между контрольной группой и группами клинического сравнения,  $p_1$  – значимость различий между контрольной группой и группой клинического сравнения 2,  $p_2$  – значимость различий между контрольной группой и группой клинического сравнения 3,  $p_3$  – значимость различий между группой клинического сравнения 1 и 2,  $p_4$  – значимость различий между группой клинического сравнения 1 и 3,  $p_5$  – значимость различий между группой клинического сравнения 2 и 3.

При сравнительном анализе показателей глюкозы на первые сутки между контрольной группой и группами клинического сравнения значимых отличий не отмечено ( $p = 0,301$ ,  $p_1 = 0,486$ ,  $p_2 = 0,5$ ). На третьи сутки отмечалось снижение концентрации глюкозы во 2 и 3 группах, в большей степени во 2 группе, где уровень глюкозы снизился на 4,8% ( $p < 0,001$ ). На пятые сутки во всех группах отмечено значимое снижение содержания глюкозы: в 1 группе концентрация глюкозы снизилась на 5,1% ( $p < 0,001$ ), во 2 – на 3,64% ( $p_1 < 0,001$ ), а в 3 – на 3,2% ( $p_2 < 0,001$ ). При анализе концентрации глюкозы между 1 и 2 группами клинического сравнения уровень глюкозы уменьшился незначимо ( $p_3 = 0,096$ ), а на тре-

сравнения значимых отличий не отмечено ( $p=0,318$ ), а на третьи и пятые сутки наблюдалось значимое уменьшение уровня лактата на 7,1% ( $p<0,001$ ) и 8,3% ( $p<0,001$ ), при сравнении данных, полученных у больных 2 и 3 групп на первые сутки значимых отличий в концентрации лактата не отмечено ( $p=0,067$ ), на третьи сутки происходило значимое снижение концентрации лактата на 14,6% ( $p<0,001$ ), а на пятые – на 17,3% ( $p<0,001$ ) у больных 3 группы.

Уровень плазменной концентрации кортизола является адекватным отражением реакции организма на болевой синдром. Секрция кортизола повышается за счёт стимулирующего влияния АКТГ. Продукция глюкозы увеличивается вследствие гликогенолиза в печени, индуцируемого симпатической адренэргической стимуляцией, а глюконеогенез приводит к увеличению продукции лактата и пирувата.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что регионарные методы анестезии обеспечивают более адекватное обезбоживание по сравнению с методиками системного назначения наркотических анальгетиков как рутинными (по требованию или по времени), так и более современными (контролируемая больным).

Наши результаты показали, что при проведении эпидуральной анальгезии местным анестетиком – 0,2% раствором наропина – не в полной мере достигается достаточный уровень антиноцицептивной защиты от повреждающих факторов хронического ишемического болевого синдрома на всём протяжении лечения. Сохраняется высокая концентрация стресс-маркёров (кортизола, глюкозы, лактата). Недостаточная эффективность эпидуральной анальгезии в профилактике стресс-ответа объясняется неполной афферентной соматической и симпатической блокадой, которая не предотвращает активацию гипофиза с выбросом кортизола корой надпочечников под влиянием АКТГ. Считаем, что эндокринный компонент стресс-ответа напрямую зависит от качества антиноцицептивной защиты при

лечении хронического болевого синдрома у больных с критической ишемией нижних конечностей.

Следует отметить, что при сочетании местного анестетика с нестероидным противовоспалительным препаратом – кетопрофеном, также сохраняется повышенная концентрация кортизола, глюкозы, лактата. Мы отметили, что при лечении хронического болевого синдрома с использованием эпидуральной инфузии наропина в сочетании с внутримышечным введением кетопрофена и внутривенным введением кетамина только на пятые сутки лечения отмечено значимое снижение метаболитов стресс-ответа. Очевидно, что при этом варианте эпидуральной анальгезии сохраняется гиперактивность механизмов нейрорефлекторной регуляции, недостаточная степень афферентной и эфферентной симпатической блокады.

У больных при проведении продлённой мультимодальной анальгезии на третьи сутки лечения отмечалось снижение концентрации кортизола, глюкозы, лактата. Это свидетельствует, что при этом варианте анальгезии ограничивается и предупреждается дальнейшее развитие повреждающих факторов хронического болевого синдрома за счёт эффективной ноцицептивной блокады на центральном, сегментарном и периферическом уровне. Нам представляется, что результаты проведённого исследования демонстрируют эффективность и надёжность мультимодальной продлённой эпидуральной анальгезии наропином, фентанилом, кетамином и кетопрофеном.

Таким образом, у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей выражен болевой синдром, который характеризуется высокой концентрацией стресс-маркёров (кортизола, глюкозы, лактата). Продлённая мультимодальная эпидуральная анальгезия у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей является наиболее эффективным методом обезбоживания, позволяющим эффективно блокировать эндокринно-метаболический ответ на хронический болевой синдром.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия А.А., Аракелян В.С., Малинин А.А. Электрическая эпидуральная стимуляция спинного мозга как альтернативный метод лечения нереконструктивных больных с критической ишемией нижних конечностей // *Анналы хирургии*. – 2006. – № 4. – С.22-29.
2. Волчков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшинов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. – М.: МЕДпресс-информ., 2006. – С.188-189.
3. Горобец Е.С. Принципы анестезии при абдоминальных онкологических операциях // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2009. – Т. III. №2. – С.32-43.
4. Дибиров М.Д., Дибиров С.А., Терещенко Ю.И. и др. Дистальная реконструкция аутовеной in situ при критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2008. – Т.167. №1. – С.14-17.
5. Константинов Б.А., Гавриленко А.В. Реконструктивная хирургия сосудов: современное состояние, перспективы развития // *Медицина катастроф*. – 2004. – №3. – С.14-17.
6. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезбоживание; современное состояние проблемы // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2006. – Т. I. №2. – С.68-69.
7. Покровский А.В. Клиническая ангиология. – М.:

Медицина, 2000. – 368 с.

8. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. – М.: Медицина, 1997. – С.22-25.
9. Ситкин С.И. Регионарная анестезия в сосудистой хирургии // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2009. – Т. III. №2. – С.61-68.
10. Шуров А.В., Илькевич Г.В., Прушак В.Е. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2008. – Т. II. №1. – С.21-28.
11. Bazzaff S., Smith R., Kee A. Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery // *Reg. Anaesth. Pain med.* – 2002. – Vol. 27. – P.15-22.
12. Forster J.G., Rosenberg P.H. Clinically useful adjuvants in regional anaesthesia // *Cur. Opin. Anaesthesiol.* – 2003. – Vol. 16. №5. – P.477-486.
13. Kehlet H., Dahe J.B. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment // *Anesth. Analg.* – 1993. – Vol.77. – P.1048-1056.
14. Moraca R.J., Sheldon D.C., Thizeby R.C. The role of epidural anaesthesia and analgesia in surgical practice // *Ann.Surg.* – 2003. – Vol. 238. №5. – P.663-673.
15. Wool C. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization // *Anest. Anal.* – 2001. – Vol. 77. – P.1-18.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, Голуб Игорь Ефимович – зав. кафедрой, профессор, д.м.н.; Сорокина Людмила Владимировна – доцент, к.м.н.; Нетёсин Евгений Станиславович – ассистент, к.м.н.; Новиков Алексей Юрьевич – анестезиолог Приморской краевой больницы, аспирант; Ковыршин Алексей Владимирович – ассистент, к.м.н.

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ДЕСНЫ ПРИ РАЗВИТИИ АЛЬВЕОЛИТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ ЗУБА

И.И. Бородулина, Е.С. Ланцова

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, зав. – д.м.н., проф. И.С. Пинелис)

**Резюме.** У пациентов с альвеолитом до операции удаления зуба установлено изменение ряда показателей гемомикроциркуляции (Vas, Vam, Vakd) по данным УЗДГ в тканях маргинальной десны. После удаления зуба кровоток усиливается, через 2 часа снижается, через сутки остается на тех же цифрах или повышается. При альвеолите эти изменения сопровождаются снижением ряда скоростных характеристик кровотока (Vas, Vam, Vakd, Qas, Qam, PI).

**Ключевые слова:** альвеолит, операция удаления зуба, гемомикроциркуляция.

## GINGIVA HEMOMICROCIRCULATION IN ALVEOLITIS AFTER TOOTH EXTRACTION

I.I. Borodulina, E.S. Lantsova  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** In patients with alveolitis before the tooth extraction the hemomicrocirculation indexes (Vas, Vam, Vakd) in marginal gingiva tissues were stated to change. After the operation the blood flow increases, then decreases in 2 hours after the operation, but in 24 hours either increases or stays the same. In alveolitis these changes are accompanied by decrease of a number of rate characteristics in blood flow (Vas, Vam, Vakd, Qas, Qam, PI).

**Key words:** alveolitis, tooth extraction surgery, hemomicrocirculation.

Альвеолит – это воспаление лунки, возникающее после операции удаления зуба, протекает в двух клинических формах: «сухой лунки» (dry socket) и более тяжелой – остеомиелита альвеолярного отростка (alveolar osteitis) [4-6,10-11].

Основная причина развития заболевания – отсутствие сформированного физиологического сгустка или его выпадение.

Согласно мнению ряда авторов одним из общих факторов, способствующих развитию альвеолита, являются: наличие гиповитаминоза D, E, гипопротеинемия, сахарный диабет, прием пероральных противозачаточных средств, курение и др. Довольно часто это осложнение может быть следствием травматично проведенной операции удаления зуба, особенно при несоблюдении пациентами правил гигиены полости рта. Отмечено, что с уменьшением в полости рта количества бактериальной микрофлоры число случаев развития заболевания снижается.

У пациентов с альвеолитом отмечено значительное сокращение времени гемокоагуляции и рекальцификации плазмы, протромбинового времени, снижение активности антитромбина, повышение концентрации фибриногена, фибринолитических агентов. В их слюне увеличено количество прокагулянтов и фибринолитических ферментов [1].

Доказана роль женских половых гормонов на его развитие, так повышение их в период менструации влияет на фибринолиз сгустка крови [4]. При приеме оральных контрацептивов увеличивается уровень профибринолизина в крови [8].

Существует мнение, что одним из местных факторов, возникающих при использовании анестетиков с вазоконстрикторными препаратами и способствующих развитию альвеолита, является сниженный кровоток в тканях десны [9]. Однако, контрольный осмотр раны дает возможность стимулировать образование сгустка при его отсутствии и несостоятельности. Выдвинуто предположение, что «причиной альвеолита могут быть и местные нарушения циркуляции крови, анемизация участка» [3].

Возникновению «сухой лунки» содействует фибринолиз, происходящий за счёт деятельности ряда бактерий, в частности трепонема [3,7].

Известно так же, что начальной реакцией организма на травму является спазм сосудов в области раны, сменяющийся их паралитическим расширением, повышением проницаемости сосудистой стенки и быстрым

нарастанием травматического отёка. Отёк вызывает набухание тканей, сдавление капилляров и вен, затруднение отток крови, несмотря на артериальную гиперемия, существующую в зоне повреждения. Возникает стаз венозной крови, замедление тока артериальной крови, дегенерация и распад клеточных элементов, а затем гибель самой ткани [2].

Перспективным представляется изучение микрогемодинамики в области десны у пациентов с альвеолитом до и после операции удаления зуба. Возможно, что вышеописанные изменения у них носят характер отличный от такового у лиц с заживлением лунки зуба, протекающим без осложнений. Подобного рода исследований в доступной литературе нами не обнаружено.

### Материалы и методы

Нами были обследованы 40 пациентов (35% из них мужчин и 65% женщин) в возрасте от 52 до 72 лет, находившихся на плановом терапевтическом обследовании и лечении в Забайкальском краевом госпитале для ветеранов войн. Всем больным с целью санации полости рта было проведено удаление зуба по поводу хронического периодонтита в стадии ремиссии. Его консервативное лечение не было показано из-за значительного разрушения коронки и невозможности использования его при последующем протезировании. Зубы были устойчивы. Явления воспаления в тканях десны как альвеолярной, так и маргинальной, отсутствовали, о чём свидетельствовал индекс РМА.

После удаления зуба 20 пациентов на 1-2-3 сутки предъявили жалобы на появление болей различной интенсивности в области удаленного зуба. При осмотре было установлено отсутствие сгустка в лунке, незначительная гиперемия слизистой оболочки, болезненности при её пальпации. Лунка у некоторых пациентов была выполнена остатками пищи. Диагностирован острый альвеолит. Лечение пациентов осуществлялось в дальнейшем по общепринятой схеме.

Для оценки изменений гемомикроциркуляции в тканях маргинальной и альвеолярной десны все пациенты с хроническим периодонтитом в стадии ремиссии были подразделены на 2 группы: 1 – 20 больных, у которых заживление протекало без осложнений, 2 – 20 больных с развившимся впоследствии альвеолитом. Для контроля у пациентов 1 группы исследовался кровоток на уровне симметричных удалённых интактных, устойчивых зубов с противоположной стороны, однократно, до начала лечения.

Состояние гемомикроциркуляции в тканях десны оценивалось нами методом ультразвуковой доплеровской флоуметрии с использованием прибора «Минимакс-доплер К» при помощи датчика с рабочей частотой 20 МГц. Измерения микроциркуляторного кровотока проводились до операции удаления зуба на уровне его альвеолярной (ад) и маргинальной (мд) десны, и ад через 20 после удаления (после формирования сгустка), через 2 часа и через сутки после вмешательства на уровне альвеолярной десны у лунки.

Анализировались показатели стандартного автоматического заключения установки «Минимакс-доплер К» (Санкт-Петербург): Vas (см/сек) – максимальная линейная систолическая скорость по кривой средней скорости, Vam (см/сек) – средняя скорость по кривой средней скорости, Vakd (см/сек) – конечная систолическая скорость по кривой средней скорости, Qas (мл/мин) – максимальная объемная систолическая скорость по кривой максимальной скорости, Qam (мл/мин) – средняя объемная скорость по кривой средней скорости, рассчитывался индекс Гослинга (PI), характеризующий упругоэластические свойства артерий, индекс Пурсело (RI), отражающий сопротивление кровотоку дистальнее места измерения.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ пакета «Excel» Microsoft Office 2007, Statistica 7.0 и включала определение показателей описательной статистики (среднего значения, стандартного отклонения), критерия Манна-Уитни, корреляционного анализа с определением показателя ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

На первом этапе обработки полученных данных нами проведено сравнение скоростных показателей микроциркуляции в альвеолярной и маргинальной десне на уровне зуба, подлежащего удалению по поводу хронического периодонтита в стадии ремиссии в первой и второй группе и интактного зуба в контроле.

При исследовании кровотока на уровне десны у зубов с интактной коронкой и отсутствующими в окружающих тканях клиническими признаками воспаления (контроль) обнаружены существенные различия показателей (табл. 1). Vas была выше в маргинальной десне,

установлены только по значению Vakd. Она была выше в альвеолярной десне на 25% ( $p<0,05$ ). У больных с альвеолитом ещё до удаления показатели в маргинальной десне характеризовались более высокими, чем в альвеолярной цифрами: Vas – на 16%, Vam – на 51%, Vakd – на 66% ( $p<0,05$ ).

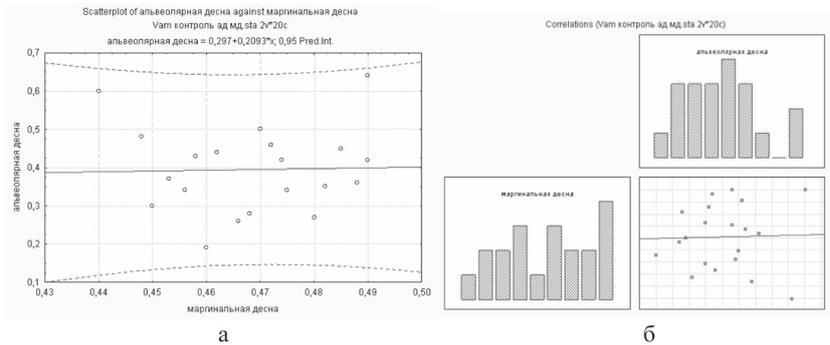


Рис. 1. Корреляционная зависимость (а) и гистограммы (б) значений средней скорости по кривой средней скорости (Vam, см/сек) в альвеолярной и маргинальной десне до удаления зуба в контроле (коэффициент корреляции Спирмена 0,038013).

Таким образом, у пациентов 2 группы и в контроле в маргинальной десне отмечались более высокие скоростные показатели, чем в альвеолярной, причем, разница больше выявлялась у зубов контроля.

Для установления характера взаимосвязей между значениями микрогемодинамики в тканях ад и мд до

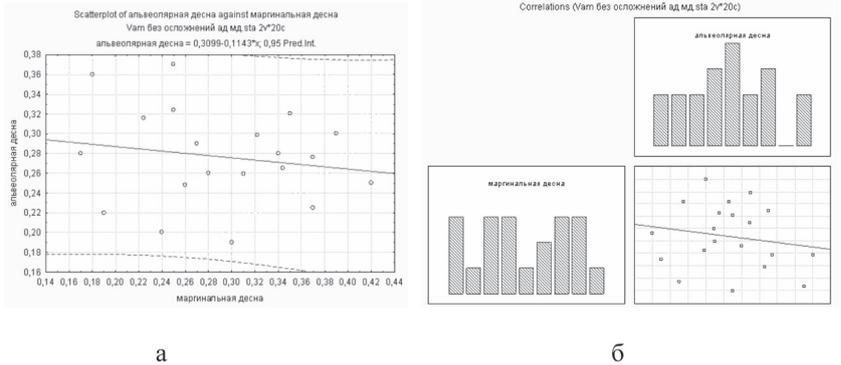


Рис. 2. Корреляционная зависимость (а) и гистограммы (б) значений средней скорости по кривой средней скорости (Vam, см/сек) в альвеолярной и маргинальной десне до удаления зуба у пациентов 1 группы (коэффициент корреляции Спирмена - 0,14076).

удаления зуба был проведен корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Определение корреляции проводилось по 5 показателям, имеющим различия в значениях первой, второй группах и контроле, по двум объектам измерения (ад и мд). Для иллюстрации выявленных изменений нами выбран наиболее демонстративный показатель

Показатели гемомикроциркуляции в тканях альвеолярной и маргинальной десны у пациентов до операции удаления зуба по данным УЗДГ (M±m)

Группы больных	Место измерения	Vas (см/сек)	Vam (см/сек)	Vakd (см/сек)	Qas (мл/мин)	Qam (мл/мин)	Индекс Гослинга (PI)	Индекс Пурсело (RI)
1 группа (n=20)	ад	1,04±0,32	0,28±0,09	0,28±0,05	0,06±0,005	0,02±0,006	3,4±1,1	0,74±0,23
	мд	1,06±0,45	0,29±0,89	0,21±0,09*	0,06±0,02	0,02±0,005	3,4±1,4	0,75±0,24
2 группа (n=20)	ад	0,75±0,17*	0,20±0,09*	0,13±0,06*	0,04±0,01	0,01±0,006	2,68±0,57*	0,71±0,12
	мд	0,89±0,21	0,41±0,12	0,38±0,14	0,05±0,01	0,02±0,01	1,54±0,41	0,81±0,26
Контроль (n=20)	ад	0,81±0,34	0,21±0,08	0,13±0,07	0,05±0,01	0,01±0,008	2,90±0,38	0,69±0,16
	мд	1,41±0,24*	0,46±0,03*	0,51±0,19*	0,13±0,02*	0,03±0,006*	3,21±0,24	0,76±0,04

Примечание: \* статистически значимые различия внутри групп ( $p<0,05$ ).

чем в альвеолярной на 74%, Vam – на 54%, Vakd – на 75%, Qas – на 62%, Qam – на 300% ( $p<0,05$ ).

У пациентов первой группы эти различия были

средней скорости по кривой средней скорости (Vam). При исследовании десны у зубов стороны контроля связь между ад и мд (рис. 1) оценивалась как очень слабая ( $r=0,038$ ).

У пациентов 1 группы с неосложненным заживле-

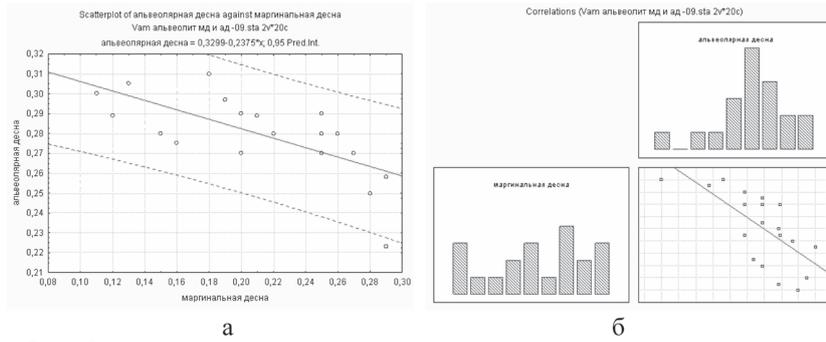


Рис. 3. Корреляционная зависимость (а) и гистограммы (б) значений средней скорости по кривой средней скорости (Vam, см/сек) в альвеолярной и маргинальной десне до удаления зуба у пациентов 2 группы (коэффициент корреляции Спирмена - 0,753).

нием послеэкстракционной раны, корреляционная зависимость определялась отрицательная (рис. 2) и очень

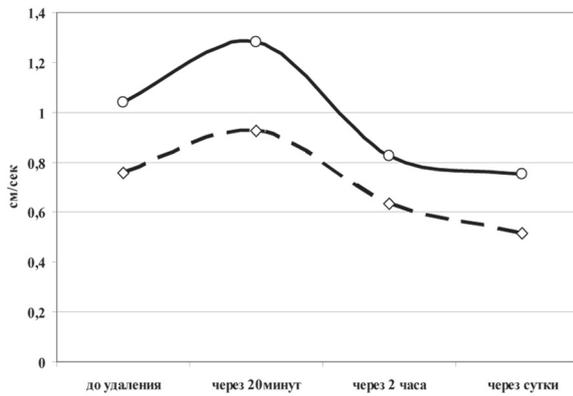


Рис.4. Изменение максимальной линейной систолической скорости по кривой средней скорости (Vas) при операции удаления зуба.

слабая ( $r = -0,141$ ). При развитии альвеолита она значительно увеличивалась (рис. 3) и расценивалась как отрицательная сильная ( $r = -0,753$ ) ( $p < 0,05$ ).

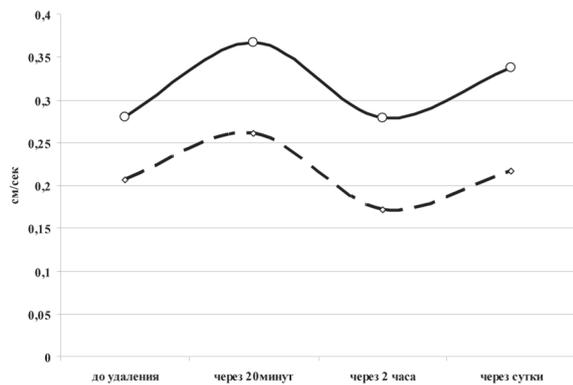


Рис.5. Изменение средней скорости по кривой средней скорости (Vam) при операции удаления зуба.

Таким образом, изменение гемомикроциркуляции в тканях, окружающих зуб, обнаружено нами до проведения операции удаления зуба. У пациентов с развившимся впоследствии альвеолитом скоростные показатели были выше в маргинальной десне, а зависимость её с аналогичными значениями в альвеолярной оценивалась как сильная, отрицательная.

После проведения удаления зуба измерения осуществлялись только на уровне альвеолярной десны, так как производимая в процессе операции отслойка маргинальной десны значительно изменяла микроциркуляцию.

Анализ результатов выявил сходную динамику из-

менений. Приводимые нами графики свидетельствуют о том, что по значениям Vas, Vam, Vakd, Qas, qam, PI скорости кровотока в микроциркуляторном звене были ниже при альвеолите, чем при неосложненном заживлении лунки (рис. 4-7). Эти различия выявлялись до начала операции и носили устойчивый характер в динамике наблюдения. Через 20 минут после удаления скорости кровотока усиливались, а через 2 часа происходило их снижение. Через сутки по ряду показателей отмечена стабилизация скоростных показателей или повышение.

Различия были значимы по ряду показателей (табл. 2). Так, до удаления по Vas, Vakd и Qam у пациентов с альвеолитом были ниже на 27%, 50% и 40% (соответствен-

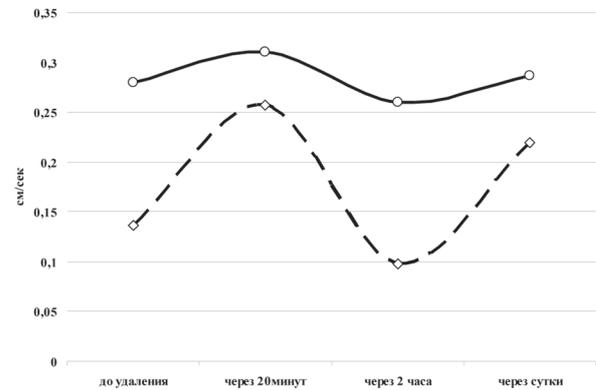


Рис.6. Изменение конечной систолической скорости по кривой средней скорости (Vakd) при операции удаления зуба.

но). Через 20 минут у пациентов той же группы меньшие значения имели Vas, Vam и Qas на 23%, 32%, 28%. После 2 часов с момента удаления при альвеолите были

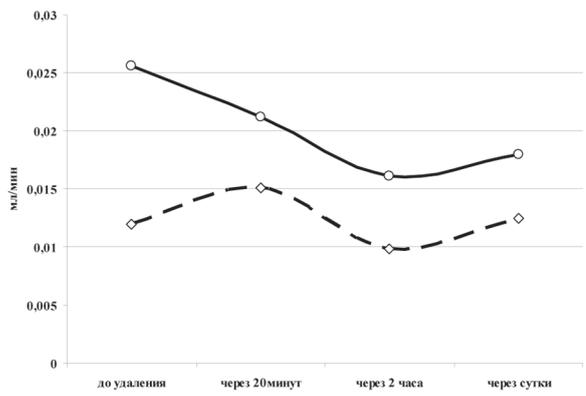


Рис.7. Изменение средней объемной скорости по кривой средней скорости (Qam) при операции удаления зуба.

снижены Vam, Vakd на 39% и 65%. На вторые сутки отмечены значения Vas, Vam, Vakd, Qas ниже 1 группы на 32%, 35%, 24%, 36%.

Таким образом, нарушение кровоснабжения по данным УЗДГ тканей маргинальной десны (по значениям Vas, Vam, Vakd) у некоторых больных до операции удаления зуба приводит к развитию альвеолита. Показатели гемомикроциркуляции (Vas, Vam, Vakd, Qas, Qam, PI) в тканях альвеолярной десны подвергаются изменениям при удалении зуба. Через 20 минут после операции они увеличиваются, через 2 часа снижаются, на 2 сутки стабилизируются или увеличиваются. При альвеолите отмечены более низкие значения скоростных характери-

Показатели гемомикроциркуляции в тканях альвеолярной десны у пациентов с операцией удаления зуба по данным УЗДГ (M±m)

	Группы больных	Vas (см/сек)	Vam (см/сек)	Vakd (см/сек)	Qas (мл/мин)	Qam (мл/мин)	Индекс Гослингга (PI)	Индекс Пурсело (RI)
До удаления	1 (n=20)	1,04±0,32	0,28±0,09	0,28±0,05	0,060±0,005	0,02±0,006	3,4±1,1	0,74±0,23
	2 (n=20)	0,76±0,17*	0,21±0,06	0,14±0,06*	0,044±0,009	0,012±0,005*	2,68±0,39	0,71±0,042
Через 20 минут после удаления	1 (n=20)	1,28±0,21	0,38±0,06	0,31±0,04	0,074±0,009	0,021±0,006	3,35±0,6	0,83±0,05
	2 (n=20)	0,93±0,12*	0,26±0,04*	0,26±0,06	0,053±0,01*	0,015±0,00*	2,85±0,5	0,69±0,03*
Через 2 часа после удаления	1 (n=20)	0,82±0,23	0,28±0,04	0,26±0,07	0,048±0,007	0,016±0,002	2,37±0,24	0,77±0,05
	2 (n=20)	0,63±0,17	0,17±0,07*	0,09±0,09*	0,036±0,008	0,009±0,003*	1,65±0,41*	0,64±0,06*
Через 24 часа после удаления	1 (n=20)	0,75±0,14	0,34±0,05	0,29±0,03	0,045±0,007	0,018±0,09	3,57±0,25	1,08±0,04
	2 (n=20)	0,517±0,10*	0,22±0,07*	0,22±0,04*	0,029±0,008*	0,013±0,09	2,93±0,34*	1,00±0,06

Примечание: \* статистически значимые различия внутри групп (p<0,05).

стик кровотока (Vas, Vam, Vakd, Qas, Qam, PI), чем при неосложненном заживлении лунки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пинелис И.С. Дифференцированные подходы к лечению некоторых заболеваний челюстно-лицевой области, сопровождающихся тромбгеморрагическим синдромом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1988. – С.9-12.
2. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – С.38-82.
3. Сабо А. Амбулаторная хирургия зубов и полости рта. – Киев: Книга плюс, 2005. – С.55-56.
4. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – Киев, 2002. – С.164-167.
5. Adeyemo W.L., James O., Ogunlewe M.O., et al. Indications for extraction of third molars: a review of 1763 cases // Niger. Postgrad. Med. J. – 2008. – Vol. 15. №1. – P.42-46.
6. Aida J., Ando Y., Akhter R., et al. Reasons for permanent

tooth extractions in Japan // J. Epidemiol. – 2006. – Vol. №5. – P.214-219.

7. Blum I.R. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2002. – Vol. 31. №3. – P.309-317.

8. Carvalho P.S., Mariano R.C., Okamoto T. Treatment of Fibrinolytic Alveolitis with Rifamycin B Diethylamide Associated with Gelfoam: A Histological Study // Braz. Dent. J. – 1997. – Vol. 8. № 1. – P.3-8.

9. Davor Katanec D., Blaekovi A-M., Ivasovi Z., et al. Postextraction pain treatment possibilities // Acta Stomatol. Croat. – 2003. – Vol. 37. № 4. – P.471-475.

10. Houston J.P., McCollum J., Pietz D., et al. Alveolar osteitis: a review of its etiology, prevention, and treatment modalities // Gen. Dent. – 2002. – Vol. 50. №5. – P.457-463.

11. Vezeau P.J. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2000. – Vol. 58. №5. – P.531-537.

**Информация об авторах:** 672000, г.Чита, ул. Хабаровская, д.б, кв. 22, borodulina2@yandex.ru, Бородулина Ирина Ивановна – профессор, д.м.н.; Ланцова Е.С. – аспирант.

© ЗЕМЛЯНОЙ В.П., СТАРОСЕЛЬЦЕВ К.Л., НЕПОМНЯЩАЯ С.Л., ЛЕТИНА Ю.В., НАМАЗОВ Б.Б. – 2010

### ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.П. Земляной, К.Л. Старосельцев, С.Л. Непомнящая, Ю.В. Летина, Б.Б. Намазов  
(Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф.  
О.Г. Хурцилава, кафедра хирургических болезней, зав. – д.м.н., проф. В.П. Земляной)

**Резюме.** В работе представлен анализ клинического течения острой кишечной непроходимости в сочетании с инфекционной патологией и без нее. Изучены результаты обследования и лечения 138 больных, находившихся на лечении в инфекционном хирургическом отделении Клинической инфекционной больницы №30 им С.П.Боткина с ОКН, и 39 больных, пролеченных с тем же диагнозом в 1-ом хирургическом отделении Дорожной клинической больницы. Изучены особенности течения ОКН в инфекционном стационаре, причины поздней диагностики ОКН на этапе приемного отделения, предложен способ дифференциальной диагностики механической и динамической кишечной непроходимости на фоне кишечной инфекции.

**Ключевые слова:** острая кишечная непроходимость, острая кишечная инфекция, маскированная форма, токсическая дилатация, водная проба, дифференциальная диагностика.

### ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION IN THE CLINICAL PICTURE OF INFECTIOUS DISEASES

V.P. Zemlyanoy, K.L. Staroseltsev, S.L. Nepomnyaschaya, J.V. Letina, B.B. Namazov  
(Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education)

**Summary.** The work presents the analysis of the clinical course of acute intestinal obstruction (AIO) in combination with infectious pathology and without one. The results of examination and treatment of 138 patients with AIO, treated at the Infectious Surgical Department of Botkin's Infectious Hospital, and 39 patients with the same diagnosis treated at the 1st Surgical Department of the Road Hospital have been studied. The features of AIO course in infectious patients, the reasons for late diagnosis of AIO at the stage of admittance have been studied. A way for differential diagnosis of mechanical and dynamic intestinal obstruction on a background of intestinal infection has been suggested.

**Key words:** acute intestinal obstruction, acute intestinal infection, masked form, toxic dilatation, water test, differential diagnostics.

В структуре неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости острая кишечная непроходимость (ОКН) остается одной из самых актуальных, сложных и трудноразрешимых проблем на протяжении многих десятилетий. Летальность при ОКН, несмотря на достижения современной медицинской науки, остается достаточно высокой и составляет от 8 до 15% [2,6,8]. Особенно сложными для диагностики и лечения являются атипичные варианты клинического течения кишечной непроходимости, протекающей под маской кишечной инфекции, либо на ее фоне [1,3,4,10]. Учитывая рост заболеваемости острыми кишечными инфекциями в последние годы, обусловленный ухудшением экологической ситуации, увеличением количества техногенных катастроф и миграционных процессов, частота подобных случаев также неуклонно возрастает [5,7,9].

Целью исследования являлось изучение особенностей течения ОКН, протекающей как под маской острой кишечной инфекции (ОКИ), так и с сопутствующей инфекционной патологией.

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 138 больных, находившихся на лечении в инфекционном хирургическом отделении Клинической инфекционной больницы №30 им С.П.Боткина с ОКН, и 39 больных, пролеченных с тем же диагнозом в 1-ом хирургическом отделении Дорожной клинической больницы. Больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 85 больных с кишечной непроходимостью, развившейся на фоне подтвержденной кишечной инфекции. Во вторую группу включены 53 больных, у которых наблюдалась «маскированная форма» ОКН и диагноз кишечной инфекции впоследствии был снят. Третью группу составили 39 больных с типичным течением ОКН без какой либо сопутствующей инфекционной патологии. Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с помощью компьютерной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №АХХR402С29502 3FA). Значимость.

### Результаты и обсуждение

Все больные 1 и 2 групп поступали в приемное отделение инфекционной больницы с симптомами, аналогичными клинической картине ОКИ, что и являлось причиной ошибочного диагноза при госпитализации данных больных. Так, жидкий стул у больных 1 и 2 групп отмечался в 80 и 60% случаев соответственно. В группе больных с типичной ОКН без сопутствующей инфекционной патологии (3 группа) данный клинический симптом не встречался.

Боль в животе отмечалась в 80% случаях, и у больных 1 и 2 групп носила преимущественно постоянный характер (в 67% и 56% наблюдений соответственно). Схваткообразный характер болей наблюдался лишь у 11% и 26% больных данных групп. Напротив, у больных 3 группы боли в животе носили преимущественно схваткообразный характер (65% наблюдений). В таблице 1

Таблица 1  
Характеристика основных симптомов у больных ОКН в инфекционном стационаре

Симптомы	Группы больных			Всего
	1 (n=85) абс. (%)	2 (n=57) абс. (%)	3 (n=39) абс. (%)	
Жидкий стул	68 (80%)	32 (60%)	-	100 (57%)
Боль в животе	схваткообразная	10 (11%)	14 (26%)	25 (65%)
	постоянная	57 (67%)	30 (56%)	14 (35%)

представлена характеристика основных симптомов ОКН, которые встречались у изучаемых групп больных, являющимися главным препятствием к установке правильного диагноза.

Данные, приведенные в таблице 1, убедительно свидетельствуют о наличии «маскированного течения» ОКН у больных, поступающих в инфекционный стационар. Имеющиеся симптомы послужили основной причиной ошибочной первичной диагностики в 1 и 2 группах исследования, а также поздней госпитализации этих больных в хирургическое отделение. В конечном итоге запоздалая диагностика ОКН значительно удлинила сроки оказания специализированной хирургической помощи этим больным. Как показано на рисунке 1,

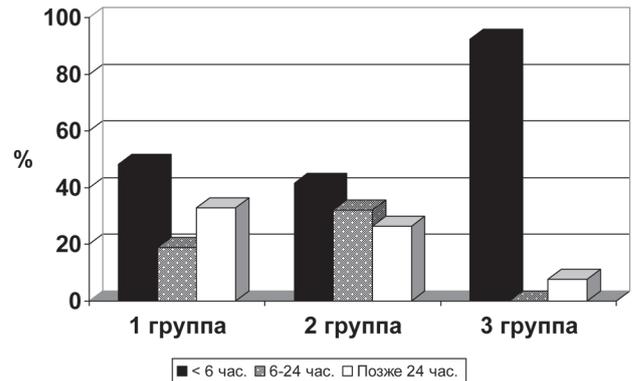


Рис. 1. Сроки госпитализации больных с острой кишечной непроходимостью в хирургическое отделение.

отмечаются статистически значимые различия в сроках поступления в хирургическое отделение больных 1 и 2 группы по сравнению с больными 3 исследуемой группы ( $p < 0,05$ ).

Основной причиной развития ОКН в 1 группе была динамическая непроходимость, вызванная токсической дилатацией кишки, у 41 (48%) больного. Обтурационная кишечная непроходимость встречалась в 26 (30%) случаях и в основном была следствием опухолевой обтурации ободочной кишки на различном уровне. Странгуляционная кишечная непроходимость отмечена лишь у 3 (4%) больных. Смешанная форма непроходимости чаще была представлена спаечной болезнью, которая была констатирована у 15 (18%) больных.

Таблица 2  
Распределение больных по виду кишечной непроходимости

Вид непроходимости	Группы больных			Всего
	1 (n=85) абс. (%)	2 (n=57) абс. (%)	3 (n=39) абс. (%)	
Механическая	обтурационная	26 (30)	27 (51)	25 (64)
	странгуляционная	3 (4)	10 (19)	4 (10)
	смешанные формы	15 (18)	15 (28)	10 (26)
Динамическая	паралитическая	41 (48)	-	-
	спастическая	-	1 (2)	-
Тонкокишечная	41 (48)	23 (43)	17 (44)	81
Толстокишечная	44 (52)	30 (57)	22 (66)	96
Всего	85	53	39	177

Во 2 группе, где инфекционный диагноз впоследствии не был подтвержден, механическая непроходимость кишечника была отмечена у 27 (51%) больных, тогда как смешанная непроходимость наблюдалась в 15 (28%) случаях этой группы. Странгуляционная кишечная непроходимость была установлена у 10 (26%) больных.

В 3 группе чаще всего встречалась ОКН, вызванная органическим поражением кишечника, у 25 (64%) больных. Второй по частоте отмечена кишечная непроходимость смешанной формы (10 (26%) больных). И лишь в 4 случаях наблюдался странгуляционный характер ОКН (табл. 2).

После поступления в хирургическое отделение всем больным оказывалась специализированная хирургическая помощь с учетом общего состояния и причин, вызвавших развитие ОКН. Так, оперативное вмешательство было выполнено всем больным 3 группы, что вполне объяснимо, учитывая причины, приведшие к развитию кишечной непроходимости. У больных 1 исследуемой группы оперативное вмешательство потребовалось в 42 (49%) случаях. В тех случаях, когда ОКН была вызвана токсической дилатацией кишечника, оперативное вмешательство не выполнялось, и ОКН была разрешена консервативным путем. Этим больным проводилась инфузионная терапия кристаллоидными растворами в объеме 2,5-3 литров, так называемая «водная проба», которая позволяла не только корригировать нарушения водно-солевого баланса в качестве предоперационной подготовки, но и проводить детальное обследование для исключения органической природы кишечной непроходимости, осуществлять динамический контроль за состоянием больных. При этом было замечено, что на фоне проведения «водной пробы» у 48% больных 1 группы наблюдалась отчетливая положительная клиническая динамика, которая позволила отказаться от хирургического вмешательства. Таким образом, применяемая нами в инфекционном стационаре «водная проба» позволяет не только проводить необходимое лечение инфекционным больным, но и осуществлять дифференциальную диагностику между ОКИ и различными формами ОКН.

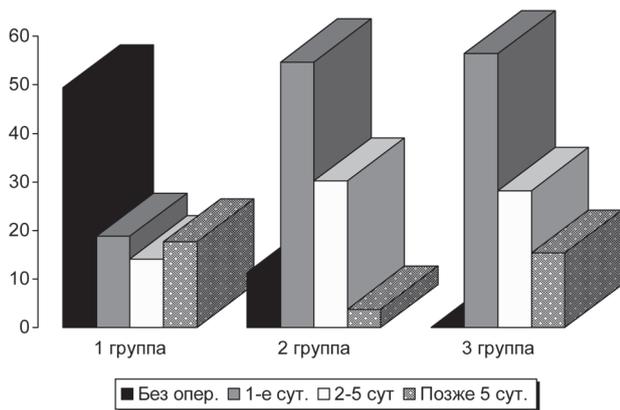


Рис. 2. Сроки выполнения оперативных вмешательств больным с ОКН на фоне ОКИ и без сопутствующей инфекционной патологии.

Оперативное вмешательство больным 2 группы было оказано в 89% случаях. В 11% кишечную непроходимость удалось разрешить консервативными способами.

Сроки выполнения оперативных вмешательств напрямую зависели от времени госпитализации больных в хирургическое отделение. Так, оперативное вмешательство было выполнено всем больным 3 группы, что вполне объяснимо, учитывая причины, приведшие к развитию кишечной непроходимости. При этом на 1 сутки после поступления в приемное отделение стационара было прооперировано 22 (57%) больных, на 2-5 сутки – 11 (28%) и позже 5 суток – 6 (15%) больных. У больных 1 исследуемой группы оперативное вмешательство

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасенко Б.Г., Пузань О.Н. Ошибки в дифференциальной диагностике между острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и инфекционными болезнями // *Вестн. хир.* – 1987. – №1. – С.134-137.
2. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость: руководство для врачей - 2-е изд., перераб., и доп. – СПб.: Питер, 1999. – 448 с.
3. Земляной В.П., Кубачев К.Г., Котляр В.Л. и др.

потребовалось в 43 (51%) случаях. При этом впервые сутки после поступления в стационар было прооперировано 16 (19%) больных, на 2-5 сутки – 12 (14%) и позже 5 суток после поступления – 15 (18%) больных. Во 2 группе оперативное лечение было выполнено 47 (88%) больным. В 1 сутки после поступления прооперировано 29 (55%) больных, на 2-5 сутки – 16 (30%) и позже 5 суток – 2 (4%) (различия между группами значимы  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

В послеоперационном периоде в 1 группе наблюдения осложнения после оперативного вмешательства отмечались у 8 (19%) больных. Характер осложнений состоял в развитии ранней спаечной непроходимости (5 больных), нагноением послеоперационной раны (2 больных) и несостоятельностью межкишечного анастомоза (1 больной). Во 2 группе осложнения после операции наблюдались в 13 (28%) случаях. В 6 случаях развилось нагноение послеоперационной раны, у 3 больных отмечалась несостоятельность межкишечного анастомоза. В 3 случаях отмечались явления динамической кишечной непроходимости, купированные консервативно и у одного больного развилась несостоятельность швов сигмостомы. Большее количество осложнений у больных 2 группы объясняется более поздними сроками госпитализации в связи с атипичной клинической картиной заболевания.

В 3 группе послеоперационные осложнения были отмечены лишь в 4 (13%) случаях: нагноение послеоперационной раны (2 больных), несостоятельность меж-

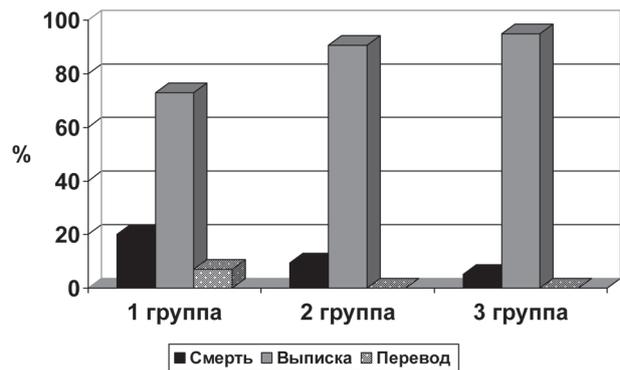


Рис. 3. Результаты лечения больных с ОКН, с ОКИ и без сопутствующей инфекционной патологии.

кишечного анастомоза (1 больной) и формирование тонкокишечного свища (1 больной).

Общая летальность в 1 группе больных была максимальной и составила 20%, что объясняется более тяжелым течением заболевания, связанным с наличием синдрома взаимоотношения имеющейся сочетанной патологии. Во 2 группе летальность достигала 10%, а в 3 – 5%. Таким образом, смертность в 1 и 2 группах больных статистически значимо превышала этот показатель в 3 исследуемой группе ( $p < 0,05$ ) (рис.3).

Таким образом, изложенные результаты показывают, что ОКИ осложняет течение ОКН, повышая число послеоперационных осложнений и летальность. Ведение таких больных требует четкого взаимодействия между врачами инфекционистами и хирургами.

Диагностика и лечение токсической дилатации кишечника при острых кишечных инфекциях // Научно-практическая ежегодная конференция Ассоциации хирургов Санкт-Петербурга: Тез. докл. – СПб., 2001. – 90 с.

4. Лисицын К.М., Ревской А.К. Неотложная абдоминальная хирургия при инфекционных и паразитарных заболеваниях. – М.: Медицина, 1988. – 335 с.

5. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Захаренко С.М. Клиника, диагностика и лечение актуальных кишечных

инфекций. – СПб.: Фолиант, 1999. – 221 с.

6. Норенберг-Чарквиани А.Е. Острая непроходимость кишечника. – М.: Медгиз, 1969. – 374 с.

7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. – М.: ГЭОТАР – МЕД., 2004. – 813 с.

8. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирур-

гии органов брюшной полости. – М.: Триада – X, 2005. – 640 с.

9. The World Health Report 2006 // Geneva: WHO, 2006 – P. 150.

10. Wilson A.P., Ridgway G.L., Sarnier M., et al. Toxic dilatation of the colon in shigellosis // Mol. Genet. – 1990. – Vol. 222. № 2-3. – P.377-383.

**Информация об авторах:** 194291, Санкт-Петербург, проспект Просвещения 45, к. 148. E-mail: behzod\_999@list.ru, Намазов Бехизод Бейдуллаевич – аспирант кафедры; Земляной Вячеслав Петрович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Старосельцев Кирилл Леонидович – доцент кафедры, к.м.н.; Непомнящая Светлана Леонидовна – доцент кафедры, к.м.н.; Летина Юлия Владимировна – ассистент кафедры, к.м.н.

© МЫЛЬНИКОВА Ю.В., ПРОТОПОПОВА Н.В. – 2010

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МАКРОСОМИИ

Ю.В. Мыльникова, Н.В. Протопопова

(Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова; Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н. проф. Н.В. Протопопова)

**Резюме.** Современная тактика ведения женщин с макросомией связана со своевременным выявлением и коррекцией соматической патологии, использованием контрацепции в межгестационный период, рациональным использованием лекарственных препаратов при беременности, а также профилактикой таких осложнений беременности, как преэклампсия и фетоплацентарная недостаточность. Высокая частота кесарева сечения связана с улучшением перинатальных исходов (снижение перинатальной смертности), однако полностью не решает проблему родового травматизма и поражения нервной системы у крупных новорожденных. Акушерская тактика определяется на основании прогнозирования массы плода в сроке доношенной беременности.

**Ключевые слова:** крупный плод, крупный новорожденный, макросомия.

## MODERN ASPECTS OF MACROSOMIA

Y.V. Mylnicova, N.V. Protopopova

(The Centre of Science of Problems of Health of Family and the Reproduction of the Person of the Siberian Branch the Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Modern tactics of conducting women with macrosomia it is connected with duly revealing and correction of a somatic pathology, use of contraception in a gestation the period, rational use of medical products at pregnancy, and also preventive maintenance of such complications of pregnancy as preeclampsia and fetoplacental insufficiency. High frequency cesarean sections is connected with improvement perinatal outcomes (decrease perinatal death rates), however completely does not solve a problem of a traumatism and defeat of nervous system at large newborns. Obstetric tactics is defined on the basis of forecasting weight of a fetus in term of pregnancy

**Key words:** fetal macrosomia, macrosomic neonates, large for gestational age.

Важность и актуальность проблемы крупного плода обусловлена в первую очередь высокой частотой встречаемости данной патологии (8,2 до 18,5-20,0%), а также отсутствием выраженной тенденции к уменьшению числа осложненного течения родов, перинатальных потерь и поврежденных новорожденных [1,2,3,5,8]. Общее число осложнений у женщин, родивших крупных детей, в 2,2 раза больше, чем при нормосомии [1]. Антенатальная диагностика макросомии сочетается с заметным возрастанием частоты кесарева сечения (26-40% в сочетании показаний). Однако, без заметного снижения частоты дистонии плечиков и травмирования плода [4,7].

Целью исследования явились выявление особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов при макросомии плода.

### Материалы и методы

Нами был проведен анализ материала 508 обменных карт беременных, историй родов и историй новорожденных, родившихся в 2006-2007 году в Областном перинатальном центре г. Иркутска. Масса тела новорожденных варьировала от 2800 до 5700 г. Все пациентки по массе плода при рождении были распределены на 3 группы: 1 – 2800-3999 г (группа контроля) (n=51), 2 – 4000-4499 г (n=390), 3 – 4500 г и более (n=67). В протоколах тщательно оценивался анамнез, объективные

данные, соматический статус, течение беременности, родов и послеродового периода, а также состояние и заболеваемость новорожденных.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000). Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F - критерию Фишера, T- критерию Стьюдента и U- критерия Манна-Уитни; критерия  $\chi^2$ . Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди факторов, предрасполагающих к рождению крупного плода, определенное место занимают конституциональные особенности родителей. [1,2,3,4,5,6]. Анализ показателей роста и массы тела обследованных пациенток показал, что 60-80% женщин имели нормальный ИМТ до наступления беременности. Однако у матерей крупных новорожденных он составил  $24,9 \pm 0,29$  кг/м<sup>2</sup> (2 группа;  $p_{1,2} < 0,000$ ) и  $24,9 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup> (3 группа;  $p_{1,3} < 0,006$ ), в контроле  $22,6 \pm 0,47$  кг/м<sup>2</sup>. Число женщин с нормальным ИМТ было больше в контрольной группе – 30сл. (72,92% [95%ДИ 64,8-87,6]) по сравнению с 2 группой – 35сл. (55,81% ([95%ДИ 48,3-63,3]  $z_{1,2} = 2,1$ ;  $p_2 < 0,03$ ) и 3-й группой – 218 (51,92% [95%ДИ 38,9-58,2]  $z_{1,3} = 2,0$ ;  $p_{1,3} < 0,04$ ).

Таблица 2

## Частота осложнений беременности

Осложнения беременности	Группы пациенток					
	1 (n=51)		2 (n=390)		3 (n=67)	
	n	%	n	%	n	%
Ранний токсикоз	10	19,23	87	22,31	19	28,36
Угроза прерывания 1 триместр	13	25,00	85	21,79	16	23,88
Угроза прерывания 2 триместр	7	13,73	68	17,44	13	19,40
Угроза прерывания**	4	7,84	19	4,87	3	4,48
ХФПН**	1	1,96*	35	8,97*	6	8,96*
Симфизиопатия**	0	0,00	8	2,05	1	1,49
Преэклампсия**	1	1,96*	78	20,0*	19	28,3*
Обострение/декомпенсация экстрагенитальной патологии**	10	19,61	74	18,97	7	10,45
Отеки**	1	1,96*	32	8,21*	5	7,46*

Примечание: значимость различий \* -  $p < 0,05$ ; \*\* - осложнения 3 триместра беременности.

Особенностью менструальной функции у матерей крупных новорожденных явилось позднее менархе (старше 15 лет), которое встречалось в 4 раза чаще (2 группа 57сл. (14,61% [95%ДИ 11,1-18,1]  $z_{1,2}=2,3$ ;  $p_{1,2}<0,01$ ); 3 группа – 14сл. (20,90% [95%ДИ 11,2-30,6]  $z_{1,3}=2,5$ ;  $p_{1,3}<0,01$ ), чем в контроле – 3 сл. (5,88% [95%ДИ 0,6-12,3]). Не выявлено статистически значимых различий в частоте нарушений менструального цикла, гинекологических заболеваний, числе родов у женщин с различной массой плода. Наши результаты не подтверждают мнение ряда авторов о том, что увеличение количества абортос [5,6], предшествующих настоящей беременности, повышает риск макросомии, но частота осложнений после мед. абортов в наших исследованиях была в 5 раз выше у матерей крупных новорожденных: во 2 группе – 39сл. (10,0% [95%ДИ 7,0-12,9]  $z_{1,2}=2,0$ ;  $p_{1,2}<0,01$ ) и в 3 группе – 7сл. (10,45% [95%ДИ 3,1-17,7]  $z_{1,3}=3,3$ ;  $p_{1,3}<0,00$ ), в контроле 1,96% [95%ДИ -1,8-5,7]. Анализ данных об осложнениях в предыдущих родах у 284 повторнородящих женщин показал, что частота крупного плода в предыдущих родах в группе контроля была практически в 3 раза меньше 2сл. (8,0% [95%ДИ -2,6-18,6]), чем крупновесовых группах (во 2 группе 56сл. – 25,0% [95%ДИ 19,3-30,6]  $z_{1,2}=2,8$ ;  $p_{1,2}<0,00$ ) и в 3 группе 9сл. (25,7% [95%ДИ 11,2-40,1]  $z_{1,3}=1,9$ ;  $p_{1,3}<0,04$ ).

Наиболее часто у беременных с макросомией диагностировали сердечно-сосудистые заболевания (у каждой 2-3-й женщины), заболевания мочевыделитель-

ных родов, симфизиопатии и обострении и/или декомпенсации соматической патологии в зависимости от

Таблица 3

## Анализ приема различных групп лекарственных препаратов

Препарат	Группы авциенток						Z-критерий	
	контроль (n=51)		2 (n=390)		3 (n=67)		1-2	1-3
	n	%	n	%	n	%		
курантил	12	23,53	128	32,82	28	41,79	1,5	2,1*
гестагены	13	25,49	54	13,85	11	16,42	1,8	0,9
глюкокортикостероиды	9	17,65	17	4,36	4	5,97	2,4*	1,9
поливитамин	30	58,52	141	36,15	20	29,85	3,0*	3,2*

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

массы новорожденного и паритета. Отеки беременных и фетоплацентарная недостаточность в 3 триместре были отмечены у матерей крупных новорожденных в 4 раза чаще, а преэклампсия различной степени тяжести встречалась в 10-14 раз чаще, чем в контроле. Данные о частоте осложнений беременности представлены в таблице 2.

Таблица 1

## Частота и структура соматической патологии у беременных

Заболевания	Группы пациенток						Z-критерий	
	1 (n=51)		2 (n=390)		3 (n=67)		1-2	1-3
	n	%	n	%	n	%		
Сердечно-сосудистые	9	17,64	118	30,25	28	41,79	2,3*	4,2*
Мочевыводящих путей	19	37,25	127	32,56	25	37,31	-	-
Желудочно-кишечные	6	11,76	66	16,92	13	19,40	1,1	1,2
Щитовидной железы	19	37,25	102	22,15	15	22,39	-	-
Ожирение	4	7,84	74	18,97	18	26,87	2,7*	2,9*

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

ной системы (у каждой 3-й), ожирение имело место у каждой 4-й, заболевания желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы у каждой 5-й женщины. Однако матери крупных новорожденных достоверно чаще имели сердечно-сосудистые заболевания, наличие которых возможно определяло некоторые осложнения в течение беременности и родов. Данные о частоте и структуре соматической патологии у беременных представлены в таблице 1.

Беременность при крупном плоде часто сопровождается такими осложнениями, как гестоз, угроза прерывания беременности, анемия [1,3,8]. В то же время ряд авторов указывает на отсутствие значимых различий в общей частоте осложнений гестационного периода при макросомии. [2,4,5].

Независимо от массы новорожденного и паритета, у каждой 5-й женщины в 1 триместре имела место рвота беременных и угроза прерывания. Во 2 триместре частота угрозы прерывания беременности была сопоставима во всех изучаемых группах. В 3 триместре беременности нами не выявлено значимых различий в частоте угрозы преждевре-

Анализ частоты и продолжительности приема традиционно используемых препаратов при беременности показал высокую частоту назначения и приема курантила у женщин с макросомией. Значимых различий в частоте назначения глюкокортикостероидов, токолитиков и спазмолитиков нами не получено. Витамины во всех сроках беременности значимо чаще получали женщины контрольной группы – каждая 2-я. Данные о приеме различных групп препаратов при беременности представлены в таблице 3.

Разноречивы литературные данные [1,2,3,4,5] о возможной роли перенашивания беременности в генезе макросомии. Нами выявлено значимое уменьшение частоты нормальной продолжительности беременности у женщин с макросомией плода: во 2 группе – 330сл. (84,55% [95%ДИ 80,9-88,1]  $z_{1,2}=5,0$ ;  $p_{1,2}<0,00$ ), в 3 группе – 59сл. (87,50% [95%ДИ 72,3-90,7]  $z_{1,3}=3,2$ ;  $p_{1,3}<0,01$ ), в контроле – 50 сл. (98,00% [95%ДИ 94,1-101,8]). Частота запоздалых родов при макросомии составила во 2 группе 40 сл. (10,99% [95%ДИ 4,8-14,0]) и 6 сл. в 3 группе (9,38% [95%ДИ 2,3-16,3]), при этом в контроле не было ни одного случая.

Таблица 4

## Методы родоразрешения женщин с различной массой плода

Метод родоразрешения	Группы пациенток						Z-критерий	
	контроль (n=51)		2 (n=390)		3 (n=67)		1-2	1-3
	n	%	n	%	n	%		
Естественные роды	45	88,2*	296	75,9*	40	59,7*	3,1	3,8
Плановое кесарево сечение	5	9,8*	48	12,3*	17	23,3*	0,5	2,0
Экстренное кесарево сечение	1	1,96*	46	11,7*	10	14,9*	3,8	2,7

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

Роды через естественные родовые пути составили 75,0% от общего числа, плановое кесарево сечение имело место в 13,78%, экстренное КС – в 11,22%. У матерей крупных новорожденных число родов через естественные родовые пути было значимо ниже, а число оперативного родоразрешения как планового, так и экстренного, выше. Частота и методы родоразрешения женщин с различной массой плода представлены в таблице 4.

Независимо от массы новорожденного нормальная продолжительность родов имела место в 80% - 83% случаев, каждые 6-е роды были быстрыми; стремительные и затяжные роды отмечены в небольшом проценте случаев (<2,5%). Мы не получили значимых различий в общей продолжительности родов и продолжительности различных периодов, независимо от массы новорожденного и паритета. Безводный период был сопоставим во всех сравниваемых группах и составил в среднем 4,41-4,83 часа. Практически в 2 раза чаще при макросомии использовалось родоусиление: во 2 группе – 122 сл. (31,28% [95%ДИ 26,6-35,8]  $z_{1,2}=1,6$ ;  $p_{1,2}<0,11$ ), в 3 группе – 26 сл. (38,81% [95%ДИ 27,1-50,4]  $z_{1,3}=2,0$ ;  $p_{1,3}<0,04$ ), в контроле – 11сл. (26,51% [95%ДИ 10,2-32,8]). Аномалии родовой деятельности имели место во всех изучаемых группах, частота их не различалась в зависимости от массы новорожденного. Практически у каждой 10-й женщины имела место вторичная слабость родовой деятельности в контроле 5сл. (9,8% [95%ДИ 1,6-17,9]), во 2 группе 25сл. (6,41% [95%ДИ 3,9-8,8]) в 3 группе 8сл. (11,94% [95%ДИ 4,1-19,7]). Дистоция плечиков отмечена только в крупновесовых группах: во 2 группе 11сл. (2,8% [95%ДИ 1,1-4,4]), в 3 группе 5сл. (7,46% [95%ДИ 1,1-13,7]).

Субинволюция матки после родов встречалась практически у каждой второй женщины 3 группы – 28сл. (41,79% [95%ДИ 29,9-53,5]  $z_{1,2}=2,7$ ;  $p_{1,2}<0,00$ ) и у каждой 3-й женщины 2 группы – 129сл. (30,77% [95%ДИ 26,1-35,3]  $z_{1,3}=1,9$ ;  $p_{1,3}<0,04$ ), в контроле 10сл. (19,61% [95%ДИ 8,7-30,3]). Во всех исследуемых группах субинволюция матки чаще имела место при родах через естественные родовые пути.

Перинатальные исходы для 98% новорожденных были благоприятными – выписаны домой. Независимо от массы 1-2% детей были переведены на долечивание в другие лечебные учреждения. В группе новорожденных с массой 4000-4499 г имел место 1 случай интранатальной гибели по причине преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Тяжесть состояния новорожденного на первых минутах жизни была обусловлена его массой при рождении, а также методом родоразрешения. Кесарево сечение, выполненное в экстренном порядке, ухудшало состояние новорожденных на первых минутах жизни. Практически каждый 5-й крупный ребенок родился в асфиксии средней степени тяжести: во 2 группе – 75сл. (19,23% [95%ДИ 15,3-23,3]  $z_{1,2}=4,5$ ;  $p_{1,2}<0,00$ ), в 3 группе – 13сл. (19,40% [95%ДИ 9,9-28,8]  $z_{1,3}=2,8$ ;  $p_{1,3}<0,00$ ), в контроле – 2 сл. (3,92% [95%ДИ -1,4-9,2]).

Мы не получили значимых различий при анализе нарушений периода адаптации у новорожденных. Травма имела место у каждого 5-го новорожденного с нормаль-

ной массой и у каждого 3-го крупного ребенка, однако независимо от способа родоразрешения нами не было выявлено статистически значимых различий в её частоте. Частота травмирования новорожденных составила во 2 группе 108сл. (27,69% [95%ДИ 23,2-32,1]  $z_{1,2}=0,6$ ;  $p_{1,2}<0,52$ ), в 3 группе 21сл. (31,34% [95%ДИ 20,2-42,4]  $z_{1,3}=0,9$ ;  $p_{1,3}<0,65$ ), в контроле 12 сл. (23,53% [95%ДИ -11,8-35,1]).

Частота поражений ЦНС у крупных новорожденных была в 3-7 раз выше, чем в контроле, и была обусловлена родами через естественные родовые пути при массе 4000-4499 грамм, а при массе 4500 и более грамм имела место и при плановом оперативном родоразрешении. Частота поражения ЦНС у новорожденных составила во 2 группе 27сл. (6,92% [95%ДИ 4,4-9,4]  $z_{1,2}=2,1$ ;  $p_{1,2}<0,03$ ), в 3 группе 10сл. (14,93% [95%ДИ 6,3-23,4]  $z_{1,3}=2,7$ ;  $p_{1,3}<0,00$ ), в контроле 1 сл. (1,96% [95%ДИ -1,8-5,7]).

В прогнозировании исхода родов большое значение имеет точное определение предполагаемой массы плода [1,2,4]. Мы проанализировали средние ошибки наиболее часто используемых формул (по Якубовой, Джонсон, Ланковец, Жордания) и результаты УЗИ. Выявлено увеличение величины ошибки всех формул при макросомии. Во всех группах наиболее значимыми оказались формулы Якубовой и Ланковец, однако ошибка для 1 группы составила менее 200 грамм, для 2 группы – 250-270 грамм, для 3 группы – около 300 грамм. Ошибка УЗИ составила в среднем 350 грамм для 2 группы и 400 грамм – для 3 группы. Средние ошибки формул определения предполагаемой массы плода представлены в таблице 5.

Таблица 5  
Средние ошибки формул определения предполагаемой массы плода

Показатели	Группы пациенток			p	F
	1 (n=51) M±m	2 (n=390) M±m	3 (n=67) M±m		
Якубовой	185,84±28,02	272,30±13,95	296,61±36,23	0,04	3,06
Джонсон	346,94±48,58	434,03±22,44	507,55±62,47	0,06	2,77
Ланковец	186,43±26,10	254,94±13,16	304,21±37,44	0,01	4,44
Жордания	335,32±46,95	511,80±26,26	606,39±74,08	0,01	4,04
УЗИ*	-	342,75±35,16 (n=95)	412,69±106,55 (n=15)	0,20	1,58

Примечание: \* УЗИ было выполнено не более, чем за 4 дня до родов.

Таким образом, оптимизация тактики ведения женщин с макросомией связана со своевременным выявлением и коррекцией экстрагенитальной патологии, использованием контрацепции в межгестационный период, рациональным использованием лекарственных препаратов при беременности, а также профилактикой таких осложнений беременности, как преэклампсия и фетоплацентарная недостаточность. Высокая частота кесарева сечения связана с улучшением перинатальных исходов (снижение перинатальной смертности), однако полностью не решает проблему родового травматизма и поражения ЦНС у крупных новорожденных. Повышение эффективности абдоминального родоразрешения зависит от оптимальных сроков его выполнения, что подразумевает своевременное и точное прогнозирование массы плода. Однако результативность ранее предложенных методик составляет 73,5% при допустимой ошибке 200-500 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Слабинская Т.В. Антенатальная диагностика массы крупного плода // Здоровый новорожденный: материалы респ. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2000. – С.77-79.
2. Черепнина А.Л. Крупный плод: современная тактика ведения беременности и родов. Перинатальные исходы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 21 с.
3. Черникова Л.Н. Акушерские аспекты крупного плода // История город. мед. объединения им. С.П.

Боткина и современное состояние спец. мед. помощи. – Орел, 1999. – С.205-207.

4. Чернуха Е.А. Дистоция плечиков: прогноз и ведение родов // Акушерство и гинекология. – 1998. – №4. – С.22-28.

5. Чернявская Л.О. Медико-социальное исследование проблемы крупного плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2001. – 20 с.

6. Boulet S.L., Alexander G.R., Salihu H.M., et al. Macrosomic births in the united states: determinants,

outcomes, and proposed grades of risk // Am J Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 188. №5. – P.1372-1378.

7. Gilbert W.M., Nesbitt T.S., Danielsen B. Associated factors in 1611 cases of brachial plexus injury // Obstet

Gynecol. – 1999. – Vol. 93. №4. – P.536-540.

8. Stones R.W., Paterson C.M., Saunders W.J. Risk factors for major obstetric haemorrhage // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 1993. – Vol. 48. №1. – P.15-18.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, р.т (3952) 407824, E-mail: kvarc@list.ru, Мыльникова Юлия Владимировна – врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий; Протопопова Наталья Владимировна – д.м.н. профессор, зав. кафедрой.

© ХАНТАКОВА Е.А., ХАМНУЕВА Л.Ю., ЗУДАЕВ В.П., ХРАМЦОВА С.Г., АНДРЕЕВА Л.С., ШАГУН О.В. – 2010

### ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. Хантакова, Л.Ю. Хамнуева, В.П. Зудаев, С.Г. Храмцова, Л.С. Андреева, О.В. Шагун  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева; ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, отделение эндокринологии, зав. – В.П. Зудаев, отделение реабилитации, зав. – С.Г. Храмцова)

**Резюме.** В статье проанализированы изменения гликемического профиля, инсулинотерапии, некоторых показателей сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа под влиянием дозированной физической нагрузки. Установлено, что применение физических нагрузок равной интенсивности оказывает различное действие на состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Показано, что занятия лечебной физической культурой способствуют активному и сознательному участию больного в процессе лечения, значительно повышают уровень комплаентности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дозированная физическая нагрузка, лечебная физическая культура, инсулинотерапия, гликемия.

### INFLUENCE OF DOSING LOAD ON THE STATE OF CARBOHYDRATE METABOLISM AND PARAMETERS OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF 1 AND 2 TYPES IN CONDITIONS OF HOSPITAL TREATMENT

E.A. Khantakova, L.Yu. Khamnueva, V.P. Zudaev, S.G. Khramtsova, L.S. Andreeva, O.V. Shagun  
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Regional Clinical Hospital)

**Summary.** The paper presents the results of the analysis of the changes in glycemic profile, volume of insulin therapy, some indices of cardio-vascular system in patients with diabetes mellitus of 1 and 2 types under the effect of dosing load. It was found that applying of load of equal intensity have different effect on the state of carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus of 1 and 2 types. It was shown that exercise therapy contributes to active and deliberate participation of a patient in the process of treatment and increases the level of compliance.

**Key words:** diabetes mellitus, dosage physical load, therapeutic physical training, insulin therapy, glycemia.

В комплексном лечении сахарного диабета (СД) физическая нагрузка (ФН) наряду с диетой и лекарственной терапией занимает важное место. При дозированной физической работе мышечная ткань в качестве энергетического «топлива» активно утилизирует и окисляет глюкозу крови, свободные жирные кислоты, гликоген, в печени происходит усиление процессов глюконеогенеза и гликогенолиза [4,12]. М.И. Косовским и соавт. [13] в опытах на крысах было установлено, что мышечная работа сопровождается снижением инсулинемии, что в свою очередь приводит к увеличению на клетках-мишенях количества рецепторов к гормону и снижению, таким образом, инсулинорезистентности. Помимо благоприятного действия на углеводный обмен, дозированная физическая нагрузка (ДФН) оказывает также положительное влияние на состояние кардиоваскулярной системы [4]: снижает уровень высокого артериального давления (АД), уменьшает риск развития ишемической болезни сердца [11], корректирует дислипидемию различного генеза [6,10], усиливает антикоагулирующие свойства крови [1], стимулирует регулирующее действие коры головного мозга на все системы организма в целом [2]. В литературе имеется немало сведений о положительном влиянии ДФН на состояние углеводного обмена при СД [3,4,12,14,16,17]. Однако, работ, посвященных детальному и подробному изучению изменений гликемического профиля (ГП) и сахароснижающей терапии у больных СД под воздействием ДФН,

недостаточно. Целью исследования явилось изучение у больных СД изменений ГП, инсулинотерапии (доз инсулинов короткого (ИКД), продленного (ИПД) действия), некоторых показателей сердечно-сосудистой системы – систолического (САД), диастолического (ДАД) АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) под влиянием ежедневной ДФН.

#### Материалы и методы

Обследовано 72 больных СД 1 (СД-1) и 2 типа (СД-2), находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении областной клинической больницы г. Иркутска. Из них больных СД-1 – 28 (16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин); больных СД-2 – 44 (8 (18,2%) мужчин и 36 (81,8%) женщин). Средняя продолжительность лечения составила 13,4±1,4 суток. Все больные получали стандартное лечение: инсулинотерапию (ИТ), гипотензивную терапию (по показаниям), нейрометаболическую терапию. Суточный калораж у больных СД-2 составил 1800 – 1900 кКал/сут., СД-1 – 2400-2500 кКал/сут. Больные в начале госпитализации были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Больным 1 группы (n=36), помимо указанного лечения, дополнительно назначались ежедневные занятия лечебной физической культурой (ЛФК). Вторую группу составили 36 больных, отказавшихся от посещения занятий ЛФК. В 1 группу вошли 14 больных СД-1

и 22 больных СД-2. Медиана (Me) возраста – 45,5 [31,5; 52,5] лет, Me длительности заболевания – 6 [5; 10] лет; средний уровень HbA1c – 9,7±1,7%. Во второй группе соотношение больных СД-1 и СД-2 было таким же, как в 1 группе. Me возраста – 51 [27; 57] лет, Me длительности заболевания – 7 [5; 15] лет; средний уровень HbA1c – 10,4±1,9%. Занятия ЛФК у больных 1 группы проводились в утреннее время, спустя 1,5 часа после завтрака.

На занятиях использовались 2 методики проведения ЛФК: 1) комплекс лечебной гимнастики, который состоял из специальных физических упражнений для больных СД [15] и включал упражнения для средних и крупных мышечных групп из разных исходных положений, динамические и статические дыхательные упражнения, а также упражнения для профилактики развития «диабетической» стопы, темп выполнения упражнений – медленный и средний. Продолжительность одного занятия лечебной гимнастикой составляла 30 минут; 2) работа на тренажерах циклического характера. Нагрузка задавалась с помощью следующих тренажеров:

велотренажер, степ-эргометр, эллиптический тренажер, беговая дорожка. Общая продолжительность работы на тренажерах составила 20-25 минут. Комплекс лечебной гимнастики выполняли 19 больных, остальные 17 больных занимались на тренажерах. ФН проводилась при достижении всеми больными состояния субкомпенсации: Me гликемии (Гл) натощак (ГЛН) 6,2 [5,0; 9,0] ммоль/л, постпрандиальной Гл (ППГЛ) – 8,9 [6,6; 12,2] ммоль/л, при отсутствии ацетонурии. Во время проведения занятий ЛФК осуществлялся врачебный контроль: непосредственно перед каждым занятием ЛФК и по окончании занятий у больных измеряли уровень Гл, АД (САД, ДАД), ЧСС. К занятиям не допускались больные с уровнем Гл > 16 ммоль/л. Измерения Гл в течение всего исследования проводили глюкозооксидационным методом на портативном глюкометре OneTouch® Select® (Джонсон и Джонсон, США); измерение уровня АД (САД, ДАД) по методу Короткова. Результаты исследования подвергали статистической обработке с применением параметрических и непараметрических методов. Вычисления проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определены следующие величины: объем выборки (n), среднее значение (M), медиана (Me), интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля), стандартное отклонение (s), достоверность (p). Значимыми считались различия, вероятность ошибки которых составила p < 0,05.

## Результаты и обсуждение

За период наблюдения общая Me Гл перед занятиями ЛФК в 1 группе составила 13,1 [9,7; 15,1] ммоль/л. После проведения ФН у всех больных отмечалось достоверно значимое снижение Гл – Me 9,4 [6,9; 12,0] ммоль/л (p < 0,05). У больных, занимавшихся на тренажерах, уровень Гл после нагрузки был ниже, чем у больных, выполнявших динамические упражнения (p < 0,05). Занятия ЛФК у больных сопровождались умеренным повышением САД, ДАД и ЧСС. У больных, занимавшихся на тренажерах, увеличение ЧСС было значительнее, чем у больных, выполнявших динамические упражнения (p < 0,05) (табл. 1).

Для объективной оценки влияния ДФН на углеводный обмен проведен сравнительный анализ ГП – ГЛН, ППГЛ, ночной Гл (НГЛ), среднесуточной Гл (ССГЛ) и ИТ между больными, посещавшими занятия ЛФК (1 группа) и больными, не посещавшими занятия ЛФК

Таблица 1  
Характеристика основных показателей у больных СД до и после проведения ЛФК за период стационарного лечения (1-13 сутки)

Показатели	Группы больных					
	1 (n=36)		1 методика № 1 (n=17)		1 методика № 2 (n=19)	
	до ЛФК	после ЛФК	до ЛФК	после ЛФК	до ЛФК	после ЛФК
Гликемия Me [25;75]	13,1[9,7;15,1]	9,4[6,9;12,0]*	12,8[9,7;15,3]	8,6[6,1;11,2]**,**	13,3[9,9;15,1]	9,9[7,8;12,7]*
САД Me [25;75]	105[100;110]	120[110;130]*	105[100;110]	120[110;130]*	102,5[100;110]	115[105;130]*
ДАД Me [25;75]	80[70;80]	80[70;80]	80[70;80]	80[70;80]	80[70;90]	80[80;80]
ЧСС Me [25;75]	76[68;80]	84[78;96]*	76[68;80]	88[80;96]**,**	78[66;84]	84[78;96]*
ИМТ Me [25;75]	1 сут. 29,2[22;33,5]	13 сут. 28,9[22,2;33,6]	1 сут. 28,2[23;31,6]	13 сут. 29[22,9;31,8]	1 сут. 29,3[21,8;36,8]	13 сут. 28,9[21,8;36,7]

Примечание: Me [25; 75] – медиана, 25-й и 75-й процентиля; 1 сут., 13 сут. – первые и последние сутки госпитализации; \* - значимость различий показателей у больных СД до и после занятий ЛФК (p < 0,05); \*\* - значимость различий показателей в 1 группе (методика №1) по сравнению с 1 группой (методика №2).

(2 группа). На начало госпитализации уровень ССГЛ у больных 1 и 2 групп значимо не отличался: 1 группа – Me 7,7 [5,1; 10,7] ммоль/л; 2 группа – Me 7,9 [5,5; 10,6] ммоль/л (p > 0,05). На 2 день занятий ЛФК в 1 группе отмечались более низкие значения НГЛ и ССГЛ, чем во 2 группе. При сравнении ГП у больных СД-2 отмечено, что в 1 группе на 2 день занятий ЛФК Me ССГЛ была ниже, чем у больных СД-2 во 2 группе. Средние значения ППГЛ и ССГЛ у больных СД-2 в 1 группе за весь период наблюдения были достоверно меньше этих показателей во 2 группе. Отмечалась положительная динамика изменений ГП, наблюдаемая у больных 1 группы практически с первых занятий ЛФК. Таким образом, данное исследование может дополнить работы других авторов [7,10,11,12,13,17], подтверждающих факт положительного воздействия ДФН на углеводный обмен у пациентов с СД.

Таблица 2  
Гликемический профиль больных СД, посещавших занятия ЛФК, и больных СД, отказавшихся от посещения занятий ЛФК

Показатели	Группы больных					
	общее кол-во (n=72)		СД 1 тип (n=28)		СД 2 тип (n=44)	
	1 гр. (n=36)	2 гр. (n=36)	1 гр. (n=14)	2 гр. (n=14)	1 гр. (n=22)	2 гр. (n=22)
Σ Постпрандиальная гликемия ммоль/л Me	5сут. 8,1[6,2;10,3]*	5сут. 6,1[5,3;6,5]	5сут. 9,2[7,5;10,3]*	5сут. 5,7[5,2;6,1]	Σ 8,4 [6,1;11,2]*	Σ 9,0 [7,0;11,5]
Σ Ночная гликемия ммоль/л Me	2сут. 5,5[3,7;7,4]* 3сут. 7,3[4,6;9,9]* 5сут. 6,5[5,8;8,1]*	2сут. 6,4[4,1;8,3] 3сут. 6,0[4,2;8,2] 5сут. 4,3[3,9;5,4]	3сут. 9,6[5,4;11,0]*	3сут. 5,8[4,4;8,1]	5сут. 6,8[6,3;7,7]*	5сут. 5,4[4,7;6,6]
Σ Среднесуточная гликемия ммоль/л Me	2сут. 6,6[4,6;8,4]* 5сут. 7,2[6,0;9,6]*	2сут. 7,1[5,0;10,3] 5сут. 5,0[4,1;6,3]	3сут. 9,0[5,1;10,6]* 5сут. 7,3[5,7;10,3]*	3сут. 6,1[4,4;8,5] 5сут. 4,5[4,0;5,3]	2сут. 6,6[4,8;8,3]* Σ 7,0[5,0;9,5]*	2сут. 7,3[5,4;9,6] Σ 7,3[5,5;9,9]

Примечание: 1 гр. – группа больных, посещавшая занятия ЛФК; 2 гр. – группа больных, не посещавшая занятия ЛФК; \* - значимость различий уровней гликемии у больных 1 гр. по сравнению с больными 2 гр. (p < 0,05); Σ - суммарное значение гликемии.

Обращало на себя внимание, что в определенные дни занятий ЛФК у больных в 1 группе некоторые точки ГП были выше, чем во 2 группе: на 3 день – НГЛ; на 5 день – ППГЛ, НГЛ, и ССГЛ. Учитывая то, что занятия ЛФК проводились одновременно у больных СД-1 и СД-2, предположено, что такие неоднородные результаты могли быть обусловлены различной ответной реакцией больных на ФН в зависимости от типа диабета. При сравнении больных СД-2 отмечено, что в 1 группе на 5 день занятий ЛФК уровень НГЛ был более высокий, чем во 2 группе. У больных СД-1 в 1 группе по сравнению с больными СД-1 во 2 группе в некоторые дни показатели ГП были также достоверно выше. Так, на 3 день занятий ЛФК – НГЛ, ССГЛ, на 5 день – ППГЛ, ССГЛ (табл. 2).

среднесуточного ДАД в 1 и 2 группах – 80 [80; 90] мм. рт.ст. ( $p>0,05$ ). Показатель индекса массы тела (ИМТ) у больных, посещавших занятия ЛФК, за весь период наблюдения достоверно не изменился ( $p>0,05$ ). Значения ИМТ в двух группах также значимо не отличались.

Сравнительный анализ ИТ показал, что в 1 группе среднесуточные дозы ИКД, ИПД и общая суточная доза инсулина (СДИ) за весь период наблюдения были ниже, чем во 2 группе. Снижение СДИ в 1 группе происходило за счет уменьшения суммарных доз ИКД 08.00 ч., ИКД 18.00 ч., и ИПД 08.00 ч. В каждой группе были сопоставлены среднесуточные дозы ИКД, ИПД, СДИ между 1 и 13 сутками госпитализации. Во 2 группе к концу госпитализации наблюдалась тенденция к нарастанию среднесуточной дозы ИКД и общей СДИ.

Таблица 3  
Характеристика инсулинотерапии у больных СД, посещавших занятия ЛФК, и больных СД, отказавшихся от посещения занятий ЛФК

Показатели	Группы больных					
	общее кол-во (n=72)		СД 1 тип (n=28)		СД 2 тип (n=44)	
	1 гр. (n=36)	2 гр. (n=36)	1 гр. (n=14)	2 гр. (n=14)	1 гр. (n=22)	2 гр. (n=22)
Σ ИКД ЕД/кг Ме	0,31*	0,33	0,34*	0,38	0,27*	0,31
Σ ИПД ЕД/кг Ме	0,35*	0,38	0,39	0,39	0,35	0,34
Σ СДИ ЕД/кг Ме	0,67*	0,69	0,79*	0,82	0,58*	0,68
Σ ИКД 08.00 ЕД/кг Ме	0,10*	0,12	0,13	0,12	0,09*	0,11
Σ ИКД 13.00 ЕД/кг Ме	0,10	0,10	0,13	0,12	0,09*	0,11
Σ ИКД 18.00 ЕД/кг Ме	0,09*	0,10	0,11*	0,12	0,07*	0,09
Σ ИПД 08.00 ЕД/кг Ме	0,21*	0,22	0,26	0,21	0,18*	0,22
Σ ИПД 22.00 ЕД/кг Ме	0,22	0,23	0,29*	0,24	0,18*	0,20

Примечание: 1 гр. – группа больных, посещавшая занятия ЛФК; 2 гр. – группа больных, не посещавшая занятия ЛФК; Σ – суммарная доза инсулина; \* – значимость различий доз инсулинов у больных 1 гр. по сравнению с больными 2 гр. ( $p<0,05$ ).

Таким образом, у больных 1 группы (преимущественно с СД-1) в определенные дни наблюдения некоторые точки ГП были выше, чем у больных 2 группы. Вероятно, эти явления следует рассматривать как гипергликемические реакции в ответ на гипогликемические состояния, возникающие после занятий ЛФК, что требует дополнительного изучения. Развитие нежелательных эффектов (гипо- или гипергликемии) у больных СД-1 в ответ на ФН может способствовать несоответствию между поступлением энергии и ее расходом (дефицит калорийности питания) [7]. Ю.И. Демидовым [8] изучен процесс энергообеспечения мышечной деятельности при выполнении аэробных физических упражнений у больных СД-1. Установлено, что в состоянии субкомпенсации диабета выполнение ФН даже небольшой мощности приводит к раннему переходу обмена веществ на анаэробный механизм синтеза АТФ, в свою очередь компенсация заболевания способствует более рациональному участию метаболических субстратов при осуществлении ФН. Из этого следует, что адекватная реакция на ФН у больных с СД возможна лишь при хорошей компенсации заболевания и тщательно подобранной мощности применяемой нагрузки [3,4,7].

На протяжении всего периода наблюдения среднесуточные показатели САД и ДАД в 1 и 2 группах не различались: Ме среднесуточного САД в 1 группе – 125 [120; 135], во 2 группе – 120 [110;140] мм. рт.ст., Ме

Таблица 3

Увеличение среднесуточных доз ИТ происходило за счет нарастания суммарных доз ИКД 08.00 ч., ИКД 13.00 ч., ИПД 08.00 ч., ИПД 22.00 ч. У больных 1 группы увеличения среднесуточных доз ИТ зафиксировано не было. У больных СД- 2 в 1 группе среднесуточная доза ИКД и общая СДИ за весь период наблюдения были ниже, чем у больных СД-2 во 2 группе. Уменьшение СДИ в 1 группе происходило за счет снижения суммарных доз ИКД 08.00 ч., ИКД 13.00 ч., ИКД 18.00 ч., ИПД 08.00 ч., ИПД 22.00 ч. К концу госпитализации во 2 группе отмечалось нарастание среднесуточных доз ИКД и общей СДИ за счет увеличения суммарных доз ИКД 13.00 ч. В 1 группе увеличение среднесуточных доз ИТ за период госпитализации не наблюдалось. У больных СД-1 в 1 группе среднесуточная доза ИКД и общая СДИ были также значимо ниже, по сравнению с больными СД-1 во 2 группе. Уменьшение среднесуточной дозы ИКД происходило за счет снижения суммарной дозы ИКД 18.00 ч. Обращал на себя внимание тот факт, что в 1 группе наблюдалась до-

Таблица 4  
Инсулинотерапия на 1-е и 13-е сутки стационарного лечения у больных СД, посещавших занятия ЛФК, и больных СД, отказавшихся от посещения занятий ЛФК

Показатели		Группы больных					
		общее кол-во (n=72)		СД 1 тип (n=28)		СД 2 тип (n=44)	
		1 гр. (n=36)	2 гр. (n=36)	1 гр. (n=14)	2 гр. (n=14)	1 гр. (n=22)	2 гр. (n=22)
Σ ИКД ЕД/кг Ме	1сут.	0,32	0,31	0,39	0,36	0,28	0,29
	13сут.	0,29	0,36*	0,36	0,36	0,27	0,34*
Σ ИПД ЕД/кг Ме	1сут.	0,37	0,33	0,41	0,38	0,35	0,34
	13сут.	0,35	0,38	0,39	0,45	0,31	0,36
Σ СДИ ЕД/кг Ме	1сут.	0,67	0,64	0,82	0,76	0,58	0,62
	13сут.	0,67	0,72*	0,82	0,82	0,58	0,70*
Σ ИКД 08.00 ЕД/кг Ме	1сут.	0,10	0,10	0,13	0,12	0,08	0,09
	13сут.	0,10	0,12*	0,13	0,12	0,09	0,11
Σ ИКД 13.00 ЕД/кг Ме	1сут.	0,10	0,10	0,13	0,12	0,07	0,09
	13сут.	0,10	0,12*	0,13	0,12	0,09	0,11*
Σ ИКД 18.00 ЕД/кг Ме	1сут.	0,10	0,10	0,13	0,12	0,07	0,09
	13сут.	0,08	0,10	0,09*	0,12	0,08	0,11
Σ ИПД 08.00 ЕД/кг Ме	1сут.	0,21	0,19	0,22	0,16	0,18	0,20
	13сут.	0,21	0,25*	0,26	0,25	0,17	0,22
Σ ИПД 22.00 ЕД/кг Ме	1сут.	0,21	0,20	0,29	0,18	0,18	0,19
	13сут.	0,24	0,23*	0,33	0,24	0,20	0,20

Примечание: Σ – суммарная доза инсулина; 1, 13 сут. – первые и последние сутки госпитализации; \* – значимость различий доз инсулинов между 1 и 13 сутками госпитализации ( $p<0,05$ ) (критерий Вилкоксона).

стительно высокая суммарная доза ИПД 22.00 ч., чем во 2 группе. Следует отметить, что у больных, не посещавших занятия ЛФК, зафиксировано нарастание среднесуточных доз ИТ к концу госпитализации. В то же время у больных, посещавших ЛФК, тенденции к нарастанию среднесуточных доз ИТ не наблюдалось. Результаты наблюдений представлены в таблицах 3, 4.

Посещение занятий ЛФК у 35 (97,2%) больных сопровождалось положительным эмоциональным фоном, и только у 1 (2,8%) больного вызвало негативные эмоции. 23 (63,9%) больных, посещавших занятия ЛФК, в конце госпитализации отмечали значительное улучшение самочувствия, 13 (36,1%) больных отметили незначительное улучшение самочувствия. По сравнению с ними, в группе больных, отказавшихся от занятий ЛФК, значительное улучшение самочувствия отметили лишь 8 (22,2%) больных, незначительное улучшение самочувствия – 28 (77,8%) больных. Отмечалось, что у больных, отказавшихся от занятий ЛФК, ИМТ был в среднем больше, по сравнению с больными, посещавшими занятия. 1 группа: общее количество больных – ИМТ 28,8±8,0, СД-2 – ИМТ 32,8±7,2; 2 группа: общее количество больных – ИМТ 29,4±6,9, СД-2 – ИМТ 33,3±5,9. Поэтому, можно предположить, что толерантность к ФН становится ниже по мере увеличения ИМТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арасланов Р.Р., Плаксин А.И., Цейтловский С.Е. О влиянии мышечной нагрузки на некоторые показатели свертывания крови // ЛФК и массаж. Спортивная медицина. – 2008. – Т. 52. №4. – С.54-56.
2. Балаболкин М.И., Иванушак Н.И., Воронянская М.А., Дегтярева К.В. Физическая реабилитация при сахарном диабете // Советская медицина. – 1989. – № . – С.84-86.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). – М., 2005. – С.69-77.
4. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51. №2. – С.28-37.
5. Бобырев Ю.А., Турова Е.А., Дидковская А.Г. Медицинская реабилитация больных с инсулинонезависимым сахарным диабетом на госпитальном этапе // Военно-медицинский журнал. – 2000. – №1. – С.31-34.
6. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Зволинская Е.Ю. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липидтранспортной системы и углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Кардиология. – 2005. – №11. – С.32-38.
7. Волчегорский И.А., Колесников О.Л., Цейликман В.Э., Колесникова А.А. Исследование устойчивости к физической нагрузке и острой гипоксии у крыс с аллоксановым диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44. №5. – С.42-44.
8. Демидов Ю.И. Оценка утилизации основных метаболических субстратов при осуществлении аэробной

Таким образом, дозированная физическая нагрузка равной интенсивности может оказывать различное действие на состояние углеводного обмена (показатели гликемического профиля, инсулинотерапии) у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Поэтому применение физических нагрузок у больных сахарным диабетом как эффективного терапевтического метода требует составление индивидуальной программы занятий для каждого типа диабета. Дозированная физическая нагрузка умеренной интенсивности у больных, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении, не оказывала негативного влияния на показатели сердечно-сосудистой системы. Применение занятий ЛФК как одного из основных методов лечения сахарного диабета способствует активному и сознательному участию больного в процессе лечения, значительно повышает уровень комплаентности.

- фазы физической нагрузки у больных впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа и здоровых лиц // Клиническая медицина. – 2008. – №3. – С.37-41.
9. Древаль А.В., Аныкина Н.В., Нефедова Г.А. и др. Энерготраты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом в стационарных и амбулаторных условиях (компьютерный анализ) // Проблемы эндокринологии. – 1994. – Т.40. №1. – С.14-17.
10. Журавлева А.И. Физиология физических упражнений – теория и практика лечебной физкультуры // ЛФК и массаж. – 2006. – Т. 33. № 9. – С.40-43.
11. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура. – М., 2006. – С.250-251.
12. Касаткина Э.П. Физические нагрузки у больных сахарным диабетом 1 типа // Проблемы эндокринологии. – 1988. – №1. – С.43-47.
13. Косовский М.И., Туракулов Я.Х., Мирахмедов М.М. О механизме повышения чувствительности к инсулину у крыс после физических нагрузок // Проблемы эндокринологии. – 1985. – Т. 31. №6. – С.57-61.
14. Питерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение / Пер. с англ. – М.: Практика, 2008. – С.68-69.
15. Правосудов В.П. Учебник инструктора по лечебной физической культуре - 3-е изд. доп. и перераб. – М.: Физкультура и спорт, 2001. – 415 с.
16. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. – СПб., 1996. – С.267-268.
17. Яковлев В.А., Мазуров В.И., Пайкин О.З. и др. Влияние физических нагрузок, проводимых в различное время суток, на регуляцию углеводного обмена у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1987. – Т. 33. №4. – С.23-27.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, Хантуева Лариса Юрьевна – зав. кафедрой, проф. д.м.н.; Хантакова Екатерина Александровна – аспирант, врач-эндокринолог. Тел. (3852) 40-78-84.

© ДАМБАЕВ Г.Ц., АБИЛОВ Ч.К., СКИДАНЕНКО В.В., СОЛОВЬЕВ М.М., ПОПОВ А.М. – 2010

#### СВИСАЮЩИЙ АРЕФЛЮКСНЫЙ ГАСТРОДУОДЕНОАНАСТОМОЗ В ХИРУРГИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Г.Ц. Дамбаев, Ч.К. Абилов, В.В. Скиданенко, М.М. Соловьев, А.М. Попов  
(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – д.м.н., акад. РАМН, проф. В.В. Новицкий, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Г.Ц. Дамбаев)

**Резюме.** До сегодняшнего дня остается нерешенным вопрос о том, какой хирургический способ наиболее предпочтителен для формирования гастродуоденоанастомоза, который обеспечивал бы стабильный баланс реактивной среды желудка и двенадцатиперстной кишки, достаточную проходимость и свел до минимума процент постгастрорезекционных осложнений. В эксперименте на 18 беспородных собаках, разработан способ формирования свисающего арефлюксного гастродуоденоанастомоза. Результаты динамического наблюдения и инструментальные методы исследования, показали функциональную полноценность сформированного анастомоза. Осложнений, связанных с методикой операции, не было. Предлагаемый способ эффективный и может применяться при дистальной резекции желудка.

**Ключевые слова:** трубчатая резекция желудка, свисающий клапан, арефлюксный гастродуоденоанастомоз.

## PENDENT AREFLUX GASTRODUODENAL ANASTOMOSIS IN ULCER SURGERY

G. Ts. Dambaev, Ch. K. Abilov, V. V. Skidanenko, M. M. Soloviev, A. M. Popov  
(Siberian State Medical University, Tomsk)

**Summary.** Up to now the problem concerning a surgical method that is more preferable for gastroduodenal anastomosis formation and would ensure a stable balance of stomach reactive medium and duodenum, sufficient passability and minimal percentage of postgastroresection complications is still under consideration. The method of pendent areflux gastroduodenal anastomosis formation has been worked out on 18 experimental mongrel dogs. The results of dynamic observation and instrumental methods of the studies have shown functional full value of the formed anastomosis. Complications connected with the given method have not been noted. The proposed method is effective and can be used in distal gastric resection.

**Key words:** stomach tubular resection, pendent valve, areflux gastroduodenal anastomosis.

Хирургические вмешательства на желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) относятся к числу наиболее распространенных операций в абдоминальной хирургии. В настоящее время частота постгастрорезекционных осложнений составляет 10-30%, причем у 7-10% больных протекает в тяжелой форме, а также частота рака культи желудка варьируется от 0,4 до 8,9% [5,7,8,9,10]. Основной причиной возникновения пострезекционных синдромов, по мнению В.И. Оноприева (1995) и Г.К. Жерлова (1997), является удаление или разрушение сфинктерного механизма привратника [3,4]. Наименьший процент постгастрорезекционных расстройств отмечается при трубчатой резекции желудка с сохранением дуоденального пассажа и созданием клапанного арефлюксного анастомоза [1,2,6].

Таким образом, проблема профилактики постгастрорезекционных осложнений, делает весьма актуальной разработку новых методов резекции желудка формированием свисающего арефлюксного гастродуоденоанастомоза.

Цель исследования: разработать в эксперименте и внедрить в клиническую практику простой и надежный способ формирования свисающего арефлюксного гастродуоденоанастомоза.

### Материалы и методы

Эксперименты на животных выполнены в отделе экспериментальной хирургии Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ. Исследование проводили согласно этическим принципам, изложенным в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей». Все манипуляции и выведение животных из опытов осуществляли под общей анестезией. Экспериментальное обоснование выбранного способа проведено на 18 беспородных собак обоего пола (вес от 12 до 18 кг), разделенных на три группы: первая (I) контрольная группа (n=3) – формировали гастродуоденоанастомоз конец в конец; вторая (II) группа (n=5) – производили однорядный свисающий арефлюксный гастродуоденоанастомоз; третья (III) основная группа (n=10) – выполняли инвагинационный свисающий арефлюксный гастродуоденоанастомоз. В эксперименте так же использованы 45 лабораторных крыс линии Wistar, массой 250-400 гр., в качестве дополнительного морфологического исследования гастродуоденоанастомоза с однорядным швом. Всем животным выполняли трубчатую резекцию желудка с формированием гастродуоденоанастомоза по одному из изучаемых способов. Использовался рассасывающий шовный материал ПГА 3/0-5/0 и Махон 3/0-5/0 на атравматической игле.

В ходе эксперимента проводили клиническое наблюдение, исследовали моторику желудка до и после операции, рентгенологический и эндоскопический контроль. Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 21, 30 суток и 3, 6, 12 мес. после операции, оценивали макроскопические изменения в области оперативного вмешательства. Регистрацию моторики желудка и гастродуо-

денальное соустье осуществляли оптико-электронным прибором, разработанным в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, г. Томск [Патент РФ № 2307583]. Данный прибор, состоит из пищеводного зонда, оснащенного пятью датчиками, и электронного блока, подключенного к компьютеру для обработки сигнала. Положение зонда определяли рентгеноскопически. Для изучения арефлюксных свойств анастомоза выполняли ретроградную дуоденографию. Эндоскопическое исследование осуществляли фиброскопом фирмы «Olympus» Q-20. Особое внимание обращали на состояние свисающего клапана, функцию мышечного жома, его сократительной способности, смыкание стенок в области анастомоза при инсuffляции воздуха. Исследование механической герметичности анастомоза проводили методом пневмопрессии, по методике В.П. Матешука с применением ртутного медицинского манометра, позволяющего измерять давление в пределах от 10 до 260±5 мм рт.ст. Данное исследование выполняли во всех группах на 2, 3, 7, 14 сутки после операции. Как известно, анастомоз считается физически герметичным и прочным, если выдерживает давление более 50 мм рт.ст. Морфологическому исследованию подвергали область анастомоза у всех выведенных из опыта животных, брали участки ткани непосредственно в месте выполненного вмешательства. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, и пикрофуксином по Ван-Гизону.

### Результаты и обсуждение

Разработанный нами способ – свисающий арефлюксный гастродуоденоанастомоз – основан на сочетании принципа «чернильницы-непроливайки».

Техника операции. После обработки операционного поля, производили верхнесрединную лапаротомию. Выполняли трубчатую резекцию желудка после мобилизации, при этом, культи желудка в дистальной своей части представляла конусовидную трубку длиной 10-15 см, шириной 2,5-3,0 см. На дистальном конце желудка формировали манжету из дубликатуры серозно-мышечной оболочки. Таким образом, создавали мышечный жом шириной 10-12 мм и обнажали участок слизисто-подслизистой оболочки культи желудка длиной до 15 мм, представляющий форму «хоботка».

Накладывали первый ряд швов на заднюю стенку анастомоза, сшивали задние полуокружности желудка и культи двенадцатиперстной кишки 5-6 узловыми швами. На желудке в шов брали заднюю часть сформированной манжеты, на двенадцатиперстной кишке серозно-мышечный слой у края разреза. Формировали второй ряд швов. Заднюю губу анастомоза сшивали непрерывным швом за подслизистые слои желудка и двенадцатиперстной кишки без захвата слизистой (рис. 1а). На желудке, у основания «хоботка» в шов брали подслизистый слой и передний край мышечной манжеты.

После формирования задней стенки анастомоза, свободно погружали участок слизисто-подслизистой культи желудка («хоботок») в просвет двенадцати-

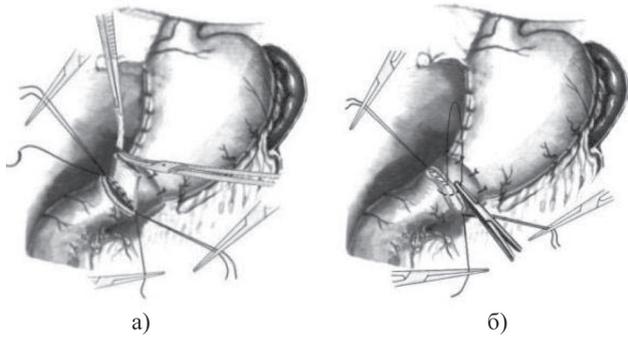


Рис. 1. Этапы операции: а – формирование задней губы анастомоза непрерывным швом; б – наложение непрерывного шва на переднюю губу анастомоза.

перстной кишки, образуя «свисающий клапан». Далее продолжали наложение непрерывного шва с переходом на переднюю губу анастомоза, сшивая аналогичным способом (рис. 1б).

Завершающим этапом формирования гастроуденоанастомоза накладывали узловые серозно-мышечные швы на переднюю стенку анастомоза (рис. 2а). Послеоперационную рану ушивали наглухо. Сформированный гастроуденоанастомоз схематично представлен на фронтальном разрезе (рис. 2б) [Патент на изобретение РФ №2364351 от 20.08.2009].

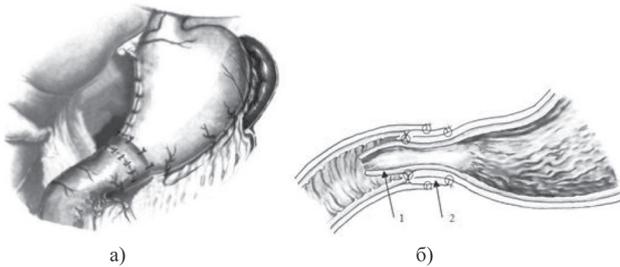


Рис. 2. Сформированный гастроуденоанастомоз: а – окончательный вид анастомоза с искусственным жомом; б – схема строения анастомоза на фронтальном разрезе: 1 – мышечный жом «манжета»; 2 – «свисающий клапан».

Непосредственные результаты операций. В послеоперационном периоде осложнений, связанных с технической стороной выполняемой операции, не отмечалось. Всего в раннем послеоперационном периоде, осложнения были зафиксированы у 2 (11%) собак. Свисающие анастомозы во всех наблюдениях были состоятельны. Ни в одном случае летальных исходов не было. Развившиеся осложнения были успешно купированы с помощью консервативной терапии в ранние сроки. В серии экспериментов, выполненных на лабораторных крысах, случаи несостоятельности соустья и нагноение кожного шва наблюдались у 7 (15,5%) животных и два летальных исхода.

В ранние сроки после операции, регистрировались явления гипомоторной дискинезии желудка. Снижение тонуса культи желудка впервые дни после операции имеют функциональный характер, в результате операционной травмы и пересечение блуждающих нервов. Регистрацию моторики желудка выполняли до операции у всех животных, для сравнительного анализа полученных результатов в послеоперационном периоде.

При исследовании моторики у 15 (83%) животных отмечалась гипокинезия желудка, что характеризовалось снижением амплитуды сокращения и увеличением расстояния перистальтической волны (рис. 3а). На 30 суток у большинства животных моторика желудка определялась, в виде отчетливой регистрации кривой на диаграмме (рис. 3б). При рентгенологическом исследовании у всех животных наблюдалась гипотония и замедленная эвакуация из желудка. В первой группе первичная эвакуация наступала сразу после введения

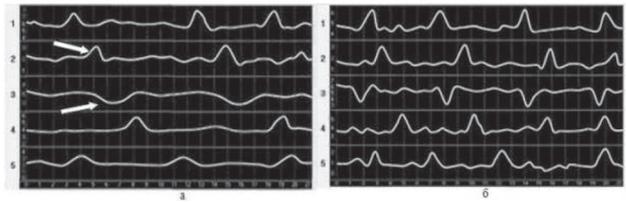


Рис. 3. Диаграмма перистальтики желудка и гастроуденоанального соустья: а – гипокинезия на 7 сут., снижение амплитуды сокращения (указаны стрелкой); б – на 30 сут. нормокинезия.

бариевой взвеси. В основной группе происходила на 3-4 мин. после заполнения контрастом культи желудка, это обусловлено, прежде всего, тем, что мышечный жом создает определенное сопротивление продвижения желудочного содержимого. Для преодоления этого сопротивления необходимо наличие определенного тонуса и перистальтики культи желудка. При исследовании арефлексных свойств анастомоза, контрастное вещество не поступало в желудок у 13 (87%) собак, у 2 (13%) появились следы бария в желудке.

Эндоскопическую картину анастомоза смогли изу-

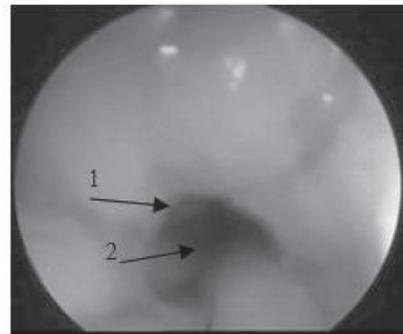


Рис. 4. Гастрофотограмма на 14 сутки: 1 – искусственный мышечный жом, 2 – свисающий клапан.

чить у 14 (78%) животных (рис. 4). Слизистая желудка в зоне анастомоза незначительно гиперемирована, «свисающий клапан» свободно пролабирует в просвет ДПК. Анастомоз округлой формы диаметром 2,0-2,5 см, тубус аппарата свободно проходит через соустье. В просвете лигатурных швов не обнаружено, за исключением контрольной группы. При исследовании герметичности на 3 сут., разрушение по линии швов у однорядных свисающих анастомоза происходило при давлении 120 мм. рт.ст., у инвагинационных – 150 мм. рт.ст. На 7 сут. после операции характеризуется значительным повышением прочности анастомоза. На 14 сутки в обоих случаях нарушение целостности швов соустья оказалась одинаковым – при давлении 260 мм. рт.ст.

Для морфологического исследования взяты материалы 18 собак и 45 крыс, изучены морфологические изменения, происходящие в тканях желудка и ДПК, после наложения «жомно-клапанного соустья». При макроскопическом исследовании желудочно-кишечное соустье свободное, в зоне анастомоза определяется гладкомышечный жом в виде эластичного тяжа, шириной 12 мм. При продольном рассечении желудка в зоне соустья четко виден мышечный жом толщиной 2-3 мм. «Хоботок», эластичен, длиной 10-12 мм, воспалительных явлений не обнаружено. Микроскопическое исследование на 7 сут., эпителий слизистой оболочки в зоне анастомоза, инфильтрирован незначительным количеством мононуклеарных и полиморфноядерных клеток. Слизистая оболочка, образующая клапан, выстлана высоким призматическим эпителием со светлой цитоплазмой, ядра располагаются в базальных отделах, видны единичные митозы (рис. 5). В подслизистой основе группами располагаются пилорические железы, разделенные прослойками соединительной ткани.

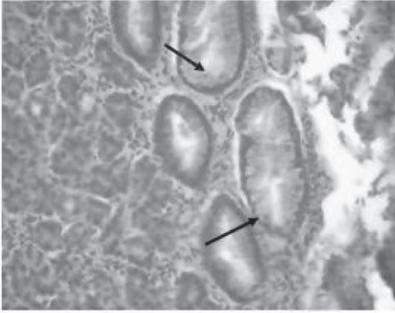


Рис. 5. Высокий призматический эпителий (указан стрелками) на 7 сут. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 450.

слизистой, с последующим появлением эпителия кишечной стенки.

В поздние сроки после операции у большинства животных, регистрировали восстановление моторики желудка и ДПК. При рентгенологическом исследовании желудка в большинстве случаев первичная эвакуация наступала на 2-3 мин. У 90% исследуемых животных имелся порционно ритмичный тип эвакуации, зависящий от тонуса и перистальтики желудка. Ретроградное поступление контраста в I группе исследования не наблюдалось. При эндоскопическом исследовании, воспалительно-деструктивных изменений не обнаружено. При гистологическом исследовании через 3 мес. в области анастомоза отмечается восстановление нормаль-

ной морфологической структуры оболочки «свисающего клапана» представлена зрелой соединительной тканью, с выраженной лимфо-моноцитарной инфильтрацией. Вместе с переходом желудочного эпителия в кишечный отмечается полная десквамация

слизистой оболочки «свисающего клапана» и мышечного жома. Эпителий слизистой оболочки свисающего клапана образован цилиндрическими клетками, с базально-расположенными ядрами (рис. 6).

Гистологическое исследование препаратов от животных после операции показали, что ткани зоны анастомоза не претерпевают трофических и рубцовых изменений, сохраняют свою форму и тканевую структуру.

В целом результаты эксперимента на животных позволили убедиться в возможности осуществления трубчатой резекции желудка и создания свисающего арелюксного гастродуоденоанастомоза как одного из способов формирования желудочно-кишечного соустья.

Таким образом, разработанный свисающий арелюксный гастродуоденоанастомоз надежен, функционально полноценен, способен предотвратить пострезекционные осложнения, тем самым, позволит улучшить качество жизни оперированных больных.

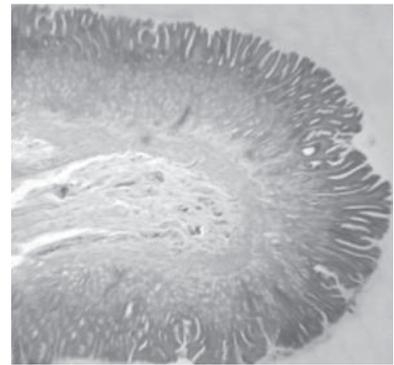


Рис. 6. Складка слизисто-подслизистой оболочки свисающего клапана на 90 сут. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 75.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афендулов С.А., Журавлёв Г.Ю. Хирургическое лечение больных язвенной болезнью. – М., 2008. – 352 с.
2. Дамбаев Г.Ц., Хитрихеев В.Е. Способ хирургического лечения язвенной болезни желудка (Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам). // Патент на изобретение RU №2106809.
3. Жерлов Г.К. Сфинктерный аппарат желудочно-кишечного тракта и его искусственное моделирование // Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. – Северск, 2006. – С.53-56.
4. Жерлов Г.К., Дамбаев Г.Ц. Резекция желудка с искусственным жомом в области анастомоза в хирургии гастродуоденальных язв. – Томск, 1993. – 150 с.
5. Казымов И.Л. Кровотечение из рецидивных язв после

резекции желудка и ваготомии // Хирургия. – 2008. – №2. – С.37-41.

6. Красильников Д.М., Хайруллин И.И. Ранние послеоперационные осложнения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. – Казань, 2005. – 152с.

7. Моргошия Т.Ш. Оценка эффективности гастродуоденального анастомоза в хирургии рака желудка // Вестник хирургии. – 2006. – №4. – С.27-30.

8. Ширинов З.Т., Курбанов Ф.С. Хирургическое лечение заболеваний оперированного желудка // Хирургия. – 2005. – №6. – С.37-41.

9. Ярема И.В. Хирургия язвенной болезни желудка. – М., 2004. – 304 с.

10. Schoenberg M.H. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding // Langenbeck's Arch Surg. – 2000. – Vol.386. – P.98-103.

**Информация об авторах:** 634050, г. Томск, ул. Московский тр-т, д. 2, кафедра госпитальной хирургии, тел.: 8(3822) 41-75-70, E-mail: abilov7@mail.ru, xelas@vtomske.ru, Абилов Чахангирбай Карипович – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии; Дамбаев Георгий Цыренович – зав. кафедрой госпитальной хирургии, д.м.н., проф., член-корр. РАМН; Скиданенко Василий Васильевич – к.м.н., доцент кафедры; Соловьев Михаил Михайлович – д.м.н., проф. кафедры; Попов Алексей Михайлович – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии.

© БЕЛЕНЬКАЯ Л.В., КОЛЕСНИКОВА Л.И., ШОЛОХОВ Л.Ф., СУТУРИНА Л.В., ДОЛГИХ М.И., ВЛАСОВ Б.Я. – 2010

#### ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ПАТОСПЕРМИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Л.В. Беленькая, Л.И. Колесникова, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Сутурина, М.И. Долгих, Б.Я. Власов

(Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, Иркутск, директор – член-корр. РАМН, д.м.н. Л.И. Колесникова, лаборатория физиологии и патологии эндокринной системы, зав. – д.м.н. Л.Ф. Шолохов)

**Резюме.** Проведено сравнительное изучение состояния системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у 11 больных с патоспермией в сочетании с сахарным диабетом I типа (СД I) и 20 мужчин с патоспермией без СД I. В результате исследования было установлено, что у мужчин патоспермия в сочетании с СД I характеризуется повышением степени окисленности липидов, активацией их перекисидации на этапе образования малонового диальдегида и снижением общей антиоксидантной активности сыворотки крови. Вместе с тем, на фоне подъема интенсивности окислительных процессов у этих больных отмечалась стабилизация активности супероксиддисмутазы и системы глутатиона.

**Ключевые слова:** патоспермия, инсулинзависимый сахарный диабет, свободно-радикальное окисление.

## PECULIARITY OF STATE LIPID PEROXIDATION SYSTEM AND ANTIOXIDATION DEFENCE OF PATIENTS WITH PATOSPERMI IN CONSEQUENCE WITH DIABETES MELLITUS 1 TYPE

L.V. Belenkaya, L.I. Kolesnikova, L.F. Sholokhov, L.V. Suturina, M.I. Dolgih, B.Y. Vlasov

(Russian Academy of Medical Sciences Siberian Branch Establishment of RAMS Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction)

**Summary.** A comparable research of state of lipid peroxidation system antioxidation defence of 11 patients with pathospermia and with diabetes mellitus type 1, and 20 men with pathospermia without diabetes mellitus was executed. As a result of research was established that with pathospermia and diabetes mellitus type 1 are characterised by increasing of lipid piroxidation level, activation of lipoperoxidation. On the step of TBA-active products creation and decreasing of general antioxidation activity in the blood. At the same time, the increasing of oxidant process intensity. The patients had activity stabilization of SOD activity and glutation system were observed.

**Key words:** pathospermia, diabetes mellitus type 1, lipid peroxidation system.

В настоящее время установлено, что демографическая ситуация характеризуется негативными тенденциями, при этом частота бесплодных браков как в России в целом, так и в Сибири достигла критической отметки – 15 % [10].

Одной из важных составляющих бесплодия в 36-60 % случаев в браке является нарушение репродуктивной функции у мужчин [1]. Наиболее частой причиной infertility у мужчин, наряду с анатомическими, функциональными нарушениями и дисрегуляцией в иммунной/эндокринной системе, является патоспермия. [10]. Феномен патоспермии в связи с особенностями семенной жидкости во многом обусловлен влиянием локальных факторов, поэтому для его возникновения важную роль играют такие неспецифические метаболические реакции, как перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантная защита (АОЗ), образующие в физиологических условиях единую тонко сбалансированную систему ПОЛ-АОЗ [21].

ПОЛ, являясь одним из типов реакций свободнорадикального окисления (СРО), непосредственно влияет на биосинтез катехоламинов, стероидных гормонов, эйкозаноидов; участвует в процессе обновления мембранных структур с их рецепторным аппаратом; выполняет сигнальную функцию, играет важную роль в реализации бактерицидного, цитотоксического и иммунорегуляторного действия фагоцитов (дыхательный взрыв), тем самым вносит определенный вклад в поддержание гомеостаза организма.

В случае возникновения дисбаланса системы ПОЛ-АОЗ за счет абсолютного или относительного повышения пероксидазного компонента, а также в случае их сочетания, возникает явление, определяемое как окислительный стресс (ОС).

ОС может являться причиной или одним из патогенетических звеньев более 200 различных заболеваний, включая неврологическую и психическую патологию, воспалительные процессы любого генеза, радиационные поражения, онкопатологию, экзо- и эндогенные интоксикации и др. Не являются исключением и основные носители репродуктивной функции мужчин – сперматозоиды, которые, будучи клетками с выраженным аэробным метаболизмом, могут подвергаться окислительным повреждениям с возникновением патоспермии [15]. Исходя из теоретических представлений, данное патологическое состояние может особенно отягощаться в условиях нарушения углеводного обмена, и наиболее серьёзного его проявления, как инсулинзависимый сахарный диабет (СД 1). При этом заболевании вследствие длительной гипергликемии с высоким содержанием высокоактивных альдегидных групп происходит неферментативное гликирование практически всех белков, в том числе эритроцитарных, что ухудшает кислородтранспортную функцию эритроцитов, приводит к гипоксии тканей и ацидозу с освобождением из трансферрина двухвалентного катиона железа, и в итоге – к усилению окислительного стресса.

Вместе с тем, до сих пор недостаточно четко установлено, как изменяется состояние системы ПОЛ и

АОЗ на интегральном уровне при патоспермии в зависимости от нарушения эндокринной регуляции со стороны инсулярного аппарата, что не позволяет уточнить некоторые механизмы нарушения сперматогенеза у больных СД 1. В связи с этим целью настоящей работы является выяснение вопроса о взаимоотношении показателей указанной метаболической системы и морфофункциональным состоянием сперматозоидов, у больных сахарным диабетом 1 типа.

### Материалы и методы

При обследовании 30 мужчин фертильного возраста ( $28 \pm 3,8$  года), больных сахарным диабетом 1 типа, проходивших стационарное лечение в эндокринологическом отделении городской клинической больницы №8 г. Иркутска была сформирована основная группа из 11 больных, у которых были выявлены нарушения в спермограмме по типу олигоспермии, астенозооспермии и олигоастенозооспермии. На основании проведенного ретроспективного анализа результатов обследования 320 мужчин репродуктивного возраста из бесплодных супружеских пар была сформирована группа сравнения мужчин из 20 человек ( $30 \pm 2,5$  лет) без лабораторных и клинических признаков СД 1 типа, у которых нарушения морфологии и подвижности сперматозоидов соответствовали аналогичным показателям в основной клинической группе.

Диагноз СД 1 верифицировался в результате комплексного клинико-anamnestического и лабораторного исследований в соответствии с последним диагностическим алгоритмом, рекомендованным ВОЗ [3].

Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин с реализованной репродуктивной функцией и сравнимых по возрасту ( $28 \pm 2,1$  лет) с клиническими группами ( $p > 0,05$ ).

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.).

Интенсивность процессов ПОЛ и АОЗ оценивали по содержанию их отдельных компонентов в сыворотке крови и гемолизате, а также по определению величины общей антиокислительной активности (АОА). В сыворотке крови определяли уровень «двойных связей» (Дв. св.), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД - СТ) малонового диальдегида (МДА); АОА;  $\alpha$ -токоферола, ретинола.

В гемолизате измеряли активность супероксиддисмутазы (СОД), восстановленной (GSH) и окисленной форм глутатиона (GSSG).

Анализ эякулята проводился по унифицированной методике. В нативном препарате в камере МАКЛЕРА при 200-кратном увеличении, а морфологические формы сперматозоидов и другие клетки эякулята – при 400-кратном увеличении. Оценку жизнеспособности сперматозоидов оценивали путём витальной окраски препарата 1% раствором эозина.

Анализ полученных данных осуществлялся с помо-

щью методов математической статистики, реализованных в программном пакете STATISTICA 6.1 (StatSoft, USA, 1999). Для представления данных использовали  $M \pm \delta$ . Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

При исследовании первичного звена ПОЛ у больных с патоспермией на фоне течения СД 1, который включает в себя образование сопряженных двойных связей (ДК, КД-СТ) на первый взгляд свидетельствует об отсутствии активации перекисидации липидов, так как эта величина статистически значимо ниже (группа сравнения) или не отличается от таковой у здоровых мужчин (табл. 1). Однако, если в качестве точки отсчета принять показатель, отражающий степень интегральной ненасыщенности липидов (Дв. св.), то отмечаемое нами уменьшение уровня ДК, КД - СТ на самом деле будет отражать более низкое изначальное содержание субстратов окисления – «двойные связи» в образцах липидов, взятых для анализа [17]. Другими словами, сочетание патоспермии с нарушением инсулярной функции характеризует повышенную степень окисленности липидов сыворотки крови, которая может маскировать потенциальную активацию ПОЛ на его начальных стадиях.

Таблица 1  
Показатели системы «ПОЛ – АОЗ» у мужчин с патоспермией в зависимости от состояния углеводного обмена ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа контроля	Группа мужчин с патоспермией без СД 1	Группа мужчин с патоспермией и СД 1
Дв.св., усл. ед.	2,83 ± 0,36	2,48 ± 0,56	1,98 ± 0,77
ДК, мкмоль/л	0,81 ± 0,11	1,58 ± 0,30	0,72 ± 0,36
КТ и СТ, усл. ед.	0,31 ± 0,70	0,46 ± 0,18	0,29 ± 0,10
МДА, мкмоль/л	0,99 ± 0,21	1,01 ± 0,25	1,57 ± 0,38
АОА, усл. ед.	15,44 ± 2,49	16,26 ± 2,30	10,88 ± 2,30
СОД, усл. ед.	1,48 ± 0,07	1,50 ± 0,09	1,45 ± 0,18
Ретинол, мкмоль/л	0,90 ± 0,18	0,76 ± 0,17	1,10 ± 0,34
Токоферол, мкмоль/л	8,23 ± 1,29	7,84 ± 1,50	9,31 ± 3,10
GSH, ммоль/л	2,15 ± 0,10	2,23 ± 0,14	2,40 ± 0,21
GSSG, ммоль/л	1,97 ± 0,11	2,03 ± 0,17	1,93 ± 0,12
GSH / GSSG	1,09 ± 0,02	1,18 ± 0,01	1,16 ± 0,01

О реальной активации ПОЛ у больных СД 1 типа, сопровождающимся патоспермией, свидетельствуют результаты по измерению концентрации МДА, которая, у этих больных выше, чем в группе сравнения и у здоровых мужчин соответственно на 55,4 и 58,6 % ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что однозначно было установлено повышение только одного показателя ПОЛ, это является достаточным критерием для заключения об активации этого многоступенчатого свободнорадикального окисления [18], тем более что разнообразными продуктами перекисидации липидов, в которые входит МДА, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры.

Активация ПОЛ при патоспермии с СД 1 приводит к дисбалансу системы ПОЛ-АОЗ, который наиболее отчетливо выражается в снижении величины общей АОА по сравнению с аналогичным показателем в контроле и группе сравнения (соответственно на 29,5 и 33,1%). Вместе с тем, характер изменений уровня отдельных компонентов подсистемы АОЗ может свидетельствовать об адаптивно-компенсаторных процессах, происходящих у больных с патоспермией, протекающей на фоне тяжелой эндокринной патологии. Это доказывается тем, что в сыворотке крови отмечается стабилизация и даже некоторое повышение концентрации антиоксидантных витаминов, которое может быть обусловлено включением такой системной адаптивной реакции, как повышение их энтеральной абсорбции [12]. В эритроцитах, которые являются своеобразным усредненным биоплатом организма, также наблюдается сохранение активности СОД на уровне величины контроля и груп-

пы сравнения. Следует заметить, что поддержание активности СОД у этих больных происходит в условиях интенсивного гликирования ферментного белка, нарушающего его нативную структуру [4]. В связи с этим можно предположить, что стабильный уровень реакции дисмутации супероксида обеспечивают неповрежденные гликированием молекулы фермента за счет повышения своей функциональной активности.

В этом плане отмечаемое нами статистически значимое повышение величин GSH/GSSG у мужчин с изолированной патоспермией и в сочетании с СД 1 также может свидетельствовать о компенсаторном увеличении вклада SH-групп глутатиона в антирадикальную защиту. У больных группы сравнения повышение концентрации GSH наблюдается в условиях ненарушенного эндокринного статуса и при отсутствии острых заболеваний, которые могут стать причиной выраженного дефицита в подсистеме АОЗ. В данном случае патоспермия является следствием врожденной или приобретенной патологии, которая к моменту обследования протекает в хронической форме с незначительной активацией СРО, которая сдерживается повышенным уровнем SH-глутатиона.

Что касается поддержания стабильного уровня GSH и антиоксидантного потенциала у больных с сочетанием патоспермии и СД 1, то можно предположить, что это связано с недавно обнаруженным феноменом значительного повышения активности эритроцитарной глутатионредуктазы (ГР) при сахарном диабете 2 типа [19]. Хорошо известно, что ГР в эритроцитах, потребляя НАДФН, генерируемый в окислительной фазе пентозофосфатного шунта, восстанавливает GSSG в GSH, который является важнейшим компонентом АОЗ не только эритроцитов, но и других клеток.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что у мужчин патоспермия в сочетании с СД 1 характеризуется повышением степени окисленности липидов (Дв.св.), активацией их перекисидации на этапе образования ТБК-активных продуктов (МДА) и снижении общей АОА сыворотки крови. Вместе с тем, на фоне подъема интенсивности окислительных процессов отмечалась стабилизация активности СОД и системы глутатиона.

При оценке антиокислительного статуса в исследуемых группах отмечено снижение общей антиокислительной активности у больных СД 1 типа по сравнению с группами сравнения.

При оценке содержания витаминов ретинола и  $\alpha$ -токоферола и активности фермента супероксиддисмутазы в исследуемых группах значимых различий не установлено. Следует отметить более низкое содержание витамина ретинола у больных с патоспермией без нарушения углеводного обмена по сравнению с группой больных СД 1 типа, что могло быть следствием проводимой витаминотерапии осложнений сахарного диабета. В антиоксидантной системе мужчин с бесплодием без нарушения углеводного обмена, выявлено более низкое содержание неферментативного компонента – ретинола по сравнению с контрольной группой.

При оценке состояния системы «глутатион» – различий между окисленной и восстановленной формами в анализируемых группах не установлено. Однако, в группе больных СД 1 типа был установлен более высокий коэффициент соотношения GSH/GSSG по сравнению с группами сравнения, что является отражением компенсаторного механизма, направленного на частичное сдерживание повреждающего воздействия продуктов ПОЛ на сперматогенез.

Особенностью состояния системы ПОЛ у больных с патоспермией без нарушения углеводного обмена является её активация на первичном этапе (ДК - КТ) с последующим снижением на уровне конечных продуктов. А у больных с патоспермией с СД 1 типа характерна её

активация на конечных этапах.

При сопоставлении системы антиокислительной защиты с активностью процессов ПОЛ выявлено снижение антиокислительной активности у больных с патоспермией и СД 1 типа на конечных этапах, что может быть связано с её истощением. Антиокислительный эффект у больных данной группы больше обусловлен системой глутатиона.

Данные изменения показателей в системе АОЗ являются отражением компенсаторной реакции организма, направленной на подавление процессов ПОЛ, при сниженной реактивности организма у больных с патоспермией и СД 1 типа.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что наиболее значимые изменения в системе ПОЛ – АОЗ установлены в группе больных с патоспермией и СД 1 типа по сравнению с таковыми показателями как в группе с патоспермией без нарушения

углеводного обмена, так и в контрольной.

Полученные данные подтверждают факты активации процессов ПОЛ у больных СД 1 типа. Следствием усиления ПОЛ является изменение липид-белковых связей, снижение активности ферментов, повреждение нуклеиновых кислот и клеточных мембран и в конечном итоге развитие мембранодеструкции.

В норме, в организме активность ПОЛ и системы антиокислительной защиты находятся в постоянном равновесии, которое у больных СД нарушено, и скорость перекисного окисления липидов превышает способность антиокислительной системы нейтрализовать избыточное количество свободных радикалов, которые негативно воздействуют на сперматогенез. Оценка характера взаимоотношений в системе ПОЛ – АОЗ у больных с патоспермией и нарушением углеводного обмена позволяет выявить некоторые механизмы формирования бесплодия у мужчин.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Т.С., Голега Е.Н, Рудько И.А., Балаболкин М.И. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита эритроцитов у больных сахарным диабетом // Тер. архив. – № 10. – С.23-26.

2. Васильева Е.М., Баканов М.И., Поддубная А.Е. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии // Клин. лабор. диагностика. – 2005. – №2. – С.8-12.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 2-е изд. – М., 2006. – С.8-9.

4. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. – М.-Тверь: Триада, 2006. – 145 с.

5. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса // Вопр. мед. химии. – 2001. – №6. – С.561-581.

6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщиков Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.

7. Колесниченко Л.С., Бардымова Т.П., Сергеева Е.С. и др. Глутатион и ферменты его метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №2. – С.56-58.

8. Кулаков В.И., Леонова Б.В., Кузьмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.

9. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск, 2008. – 284 с.

10. Нишлаг Э., Бере Г.М. Андрология. Мужское здо-

ровье и дисфункция репродуктивной системы. – М.: Медицинское информационно агентство, 2005. – 554 с.

11. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса проокислителей и антиокислителей – равнозначных участников метаболизма // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2007. – №3. – С.2-18.

12. Тихомолова Е.Г., Новицкий Г.К., Подлевский А.Ф. Перекисное окисление липидов мембран эритроцитов при вирусных гепатитах А и Б // Казанский мед. журнал. – 1996. – №6. – С.439-440.

13. Lankin V. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. In: Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. – Amsterdam: IOS Press, 2003. – 23 p.

14. Yahia D.A., Madani S., Prost E., et al. Tissue antioxidant status differs in spontaneously hypertensive rats fed fish protein or casein // J. Nutr. – 2003. – Vol.133. – P.479-482.

15. Wood L.G., D.A. Lee A.K. Fitzgerald Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation in linked to improved lung function // Am. J. Clinical Nutrition. – 2003. – Vol.77. – С.150-159.

16. Williams G., Pickup J.C. Handbook of diabetes. – Blackwell Science, 2003. – 242 p.

17. Gotto A.M.Jr., Assmann G., Garmena R., et al. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. – L.; New York, 2000. – 248 p.

18. Januszewski A.S., Alderson N.L., Metz T.O., et al. Role of lipids in chemical modification of proteins and development of complications in diabetes // Biochem Soc Trans. – 2003. – Vol.31. №6. – P.1413-1416.

19. Vessby J., Basu S., Mohsen R., et al. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus // J Intern Med. – 2002. – Vol.251. №1. – P.69-76.

**Информация об авторах:** 664007, г. Иркутск, ул. Ямская дом 7, кв. 43, e-mail: Drblv@mail.ru, Беленькая Лилия Васильевна – младший научный сотрудник; Колесникова Любовь Ильинична – директор, член-корр. РАМН, д.м.н.; Шолохов Леонид Федорович – зав. лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, д.м.н.; Сутурина Лариса Викторовна – зав. лабораторией гинекологической эндокринологии, проф., д.м.н.; Власов Борис Яковлевич – проф., д.м.н., старший научный сотрудник; Долгих Мария Игоревна – старший научный сотрудник, к.м.н.

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АЛЕКСЕЕВА Н.Ю., ГАЙДАРОВ Г.М., ЛАТЫШЕВА Е.А. – 2010

## К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ ФОРМЫ ОПЛАТЫ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ

*Н.Ю. Алексеева, Г.М. Гайдаров, Е.А. Латышева*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

**Резюме.** В статье представлена методика экономического анализа эффективности деятельности многопрофильного ЛПУ в условиях перехода на оплату по законченному случаю лечения. Доказана необходимость проведения ряда мер, направленных на предотвращение финансовых потерь ЛПУ при новой форме оплаты стационарной помощи.

**Ключевые слова:**

## TO THE PROBLEM OF EFFICACY OF ACTIVITY OF MULTIPROFILE TREATMENT AND PROPHYLACTIC ESTABLISHMENT IN THE CONDITIONS OF NEW PAYMENT FORM OF STATIONARY ASSISTANCE

*N.U. Alexeeva, G.M. Gajdarov, E.A. Latisheva*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the article the technique of the economic analysis of efficiency of activity of multiprofile treatment-and-prophylactic establishment in the conditions of transition to payment for the result of treatment is presented. Necessity of carrying out of some measures directed to prevention of financial wastes by establishment of public health services in the new form of payment of the stationary assistance has been proved.

**Key words:** result of treatment, average duration of stay, financial wastes, economic efficacy.

Эффективность работы в различных сферах деятельности определяется, прежде всего, достаточным объемом финансирования. Дефицит поступления финансовых средств отражается либо на объеме производимых услуг, либо на их качестве. Что касается сферы здравоохранения, здесь недопустимы ни сокращение объема оказываемых услуг как жизненно необходимых, ни тем более качество оказываемой медицинской помощи. В связи с этим вопрос финансирования всегда оставался одним из наиболее важных для учреждения здравоохранения любого уровня. С введением в РФ обязательного медицинского страхования (ОМС) в 1993 г. в здравоохранении стал действовать принцип «деньги следуют за пациентом» и выразался он в виде различных форм оплаты, в частности, оказание стационарной помощи оплачивается за койко-день или законченный случай лечения (ЗСЛ). Последняя форма оплаты является более прогрессивной, так как лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) становятся заинтересованными в более эффективной работе койки.

*Основные причины превышения фактических затрат ЛПУ над объемами финансирования страховыми организациями и территориальными фондами ОМС при оплате стационарной помощи по законченному случаю лечения*

До сентября 2009 г. на территории Иркутской области оплата за койко-день ЛПУ стационарного типа, работающих в системе ОМС, сменилась введением формы оплаты за ЗСЛ. Расчет законченного случая лечения можно осуществлять несколькими способами: в соответствии с фактическими затратами и со стандартами оказания медицинской помощи. В первом случае производится возмещение всех затрат, которые понесло ЛПУ, проще говоря, самокупаемость медицинской деятельности. Второй способ более применим при переходе на одноканальное финансирование, так как способствует заинтересованности ЛПУ в оказании оптимального объема медицинской помощи и обеспечении ее качества в части сокращения сроков лечения, а также формированию экономического интереса медицинских работников вследствие прямой зависимости их дохода от объема деятельности.

Согласно Положению о порядке оплат медицинских услуг в системе ОМС Иркутской области от 03.06.2009 г. (далее –

«Положение») расчет стоимости законченного случая лечения в круглосуточном стационаре производится, исходя из норматива длительности лечения в профильном отделении круглосуточного стационара по средней стоимости 1 койко-дня, согласно утвержденного Тарифного соглашения, в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи или клиническими рекомендациями, уровнем и категорией медицинского учреждения. При нахождении пациента менее 50% нормативной длительности пребывания расчет оплаты осуществляется по фактическим дням пребывания в стационаре, исходя из расчета стоимости 1 койко-дня. В положении также сказано, что в случае выявления у пациента в процессе лечения сопутствующего заболевания, выполнение объема лечебно-диагностических мероприятий по нему проводится параллельно лечению основного заболевания и включается в стоимость оказываемой медицинской помощи пациенту по основному заболеванию.

Исходя из вышесказанного, необходимо выделить две основные группы причин, по которым возможно превышение фактических затрат ЛПУ над расчетными объемами финансирования:

- 1) в случае превышения длительности пребывания пациента в круглосуточном стационаре над нормативом длительности лечения в профильном отделении, а также
- 2) в случае превышения фактических затрат на 1 койко-день пребывания в стационаре над утвержденной Тарифным соглашением средней стоимостью 1 койко-дня. Причем частота встречаемости данных случаев достаточно велика в связи с наличием у большинства пациентов сопутствующих заболеваний, стоимость лечения которых также заложена в утвержденный тариф 1 койко-дня.

*Методика проведения анализа экономической эффективности деятельности ЛПУ в условиях перехода на финансирование по законченному случаю лечения*

На базе Клиник Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет Росздрава» («Клиники ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава», далее – Клиники) был проведен анализ изменения соотношения объема финансирования и фактических расходов ЛПУ при переходе на оплату по законченному случаю.

Клиники – это многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение клинического типа I категории, являющееся структурным подразделением Иркутского государственного медицинского университета. Клиники имеют в своей структуре стационар, насчитывающий 525 коек, дифференцированных по восьми профилям: терапевтическое, хирургическое, неврологическое, дерматологическое, офтальмологическое, отоларингологическое отделения и отделение челюстно-лицевой хирургии, а также психиатрическое отделение. Во всех отделениях, за исключением психиатрического, финансируемого за счет бюджетных средств, медицинская помощь оказывается и финансируется по системе обязательного медицинского страхования.

Сравнительный анализ рекомендованной и фактической средней длительности пребывания пациента по профильным отделениям Клиник представлен в таблице 1. Фактическая средняя длительность пребывания пациентов на круглосуточной койке в профильном отделении была рассчитана нами по анализу данных за период январь-июль 2009 г.

Из таблицы 1 видно, что превышение фактической средней длительности пребывания над рекомендованной «Положением» наблюдается в двух отделениях – неврологическом

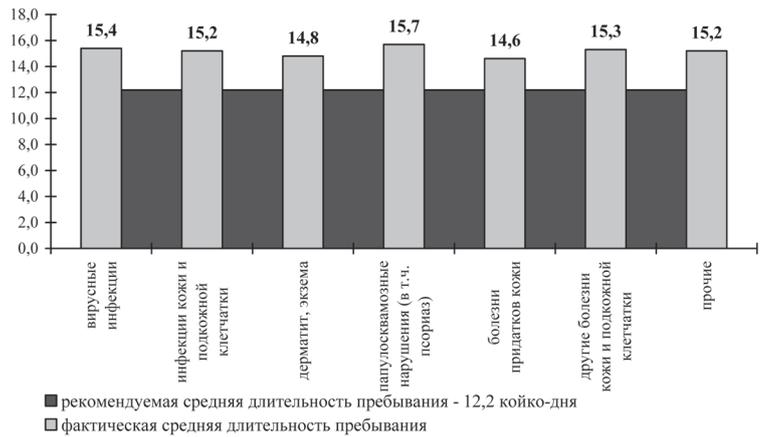


Рис. 1. Фактическая средняя длительность пребывания пациентов дерматологического отделения в сравнении с рекомендованной средней длительностью пребывания по различным нозологиям за период январь-июль 2009 г.

пролеченных пациентов с указанным заболеванием за месяц в среднем составляет 50 человек, общая сумма превышения фактических расходов над возмещаемыми по системе ОМС составляет 131,2 тыс. рублей в месяц.

Аналогичная ситуация наблюдается и в неврологическом

Сравнительный анализ рекомендованной и фактической средней длительности пребывания пациента на круглосуточной койке в профильных отделениях Клиник

Отделение	Рекомендуемая средняя длительность пребывания (койко-день)	Фактическая средняя длительность пребывания (койко-день)	Отклонение фактической длительности пребывания от рекомендуемой («-» превышение) (койко-день)	Число случаев с превышением рекомендуемой длительности пребывания (%)
Терапевтическое	11,4	11,2	0,2	-
Неврологическое	13,2	14,1	- 0,9	70,2
Дерматологическое	12,2	14,5	- 2,3	99,8
Хирургическое	8,7	8,4	0,3	-
Офтальмологическое	10,7	10,3	0,4	-
Отоларингологическое	8,7	8,2	0,5	-
Челюстно-лицевой хирургии	8,5	8,4	0,1	-

и дерматологическом. При этом в дерматовенерологическом отделении Клиник фактическая средняя длительность пребывания пациента, составляющая 14,5 койко-дней, при рекомендуемой 12,2 койко-дня (превышение в 2,3 койко-дня при каждом ЗСЛ), встречается практически у каждого пациента, находящегося на лечении в круглосуточном стационаре (99,8% пролеченных пациентов). В неврологическом отделении превышение фактической средней длительности пребывания над рекомендуемой составляет в среднем 0,9 койко-дней и наблюдается в 70,2% законченных случаев лечения.

Кроме того, проведенный нами по данным отделениям анализ фактической средней стоимости 1 койко-дня по пяти статьям расхода, заложенным в тарифе ОМС, показал следующее. В дерматологическом отделении практически все случаи пребывания в стационаре (рис. 1) были с превышением рекомендуемой «Положением» длительности лечения. Такие нозологические формы как дерматит и экзема (31% от общего числа ЗСЛ) и папулосквамозные нарушения (41% от общего числа ЗСЛ) являются еще и наиболее затратными при расчете фактической средней стоимости на 1 койко-день.

Так, например, фактические затраты Клиник на 1 койко-день при лечении пациента с диагнозом «Псориаз» составляют 623 рубля при утвержденном тарифе в 602 рубля. Превышение фактической стоимости ЗСЛ данного пациента в Клиниках при фактической средней длительности пребывания 16 койко-дней составит 2 624 рубля. Учитывая, что число

пролеченных пациентов с указанным заболеванием за месяц в среднем составляет 50 человек, общая сумма превышения фактических расходов над возмещаемыми по системе ОМС составляет 131,2 тыс. рублей в месяц. Аналогичная ситуация наблюдается и в неврологическом отделении Клиник (рис.2). Так, например, фактические затраты Клиник на 1 койко-день при лечении пациента с диагнозом «Энцефалопатия» составляют 968 рублей при утвержденном тарифе в 809,3 рубля. Фактическая стоимость ЗСЛ данного пациента в Клиниках при фактической средней длительности пребывания 13,8 койко-дней составит 14 520 рублей при утвержденной стоимости ЗСЛ 10 682,76 рублей (при нормативе 13,2 койко-дня), таким образом, недостаток финансирования за один ЗСЛ составляет в среднем 3 837,24 рубля. Учитывая, что число пролеченных за месяц в Клиниках пациентов с диагнозом «Энцефалопатия» в среднем состав-

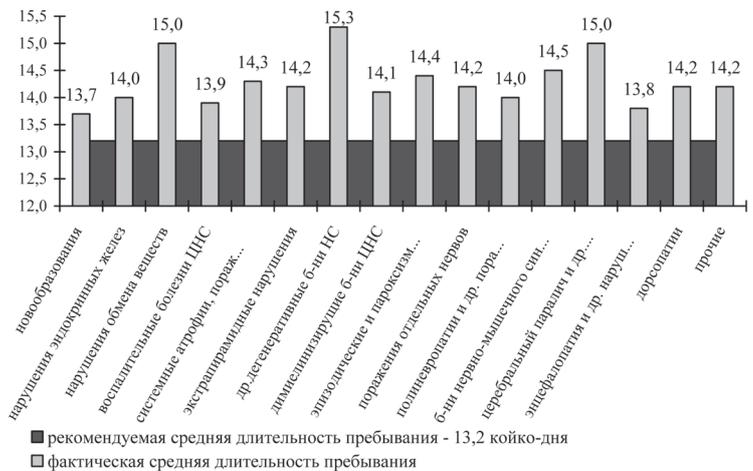


Рис. 2. Фактическая средняя длительность пребывания пациентов неврологического отделения в сравнении с рекомендованной средней длительностью пребывания по различным нозологиям за период январь-июль 2009 г.

лет 15 человек, общая сумма превышения фактических расходов над возмещаемыми по системе ОМС ежемесячно со-

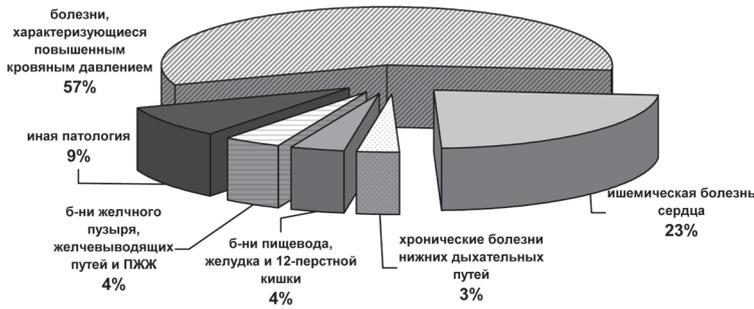


Рис. 3. Структура пациентов, пролеченных в терапевтическом отделении за период январь-июль 2009 г.

ставляет 57,6 тыс. рублей.

По данным анализа длительности лечения на круглосуточной койке в терапевтическом и хирургическом отделениях (табл. 1) средняя продолжительность законченного случая лечения в целом по всем нозологиям соответствует рекомендуемой «Положением», кроме продолжительности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца – 12,4 койко-дня при рекомендуемых 11,4. И у этой же категории пациентов, составляющих 23% от общего количества пролеченных больных терапевтического отделения (рис. 3), по результатам проведенного фармакоэкономического анализа наблюдается превышение фактических затрат над возмещаемыми страховыми организациями.

Учитывая, что размер невозмещенных Клиникам затрат при лечении пациента с ИБС составляет 1 136,46 рублей (оплата страховыми организациями одного ЗСЛ в размере 7 923 руб. при фактических расходах 9 059,46руб.), а количество таких пациентов в месяц составляет в среднем 34, экономический ущерб за месяц составит 38,6 тыс. рублей.

Анализ структуры пациентов хирургического отделения

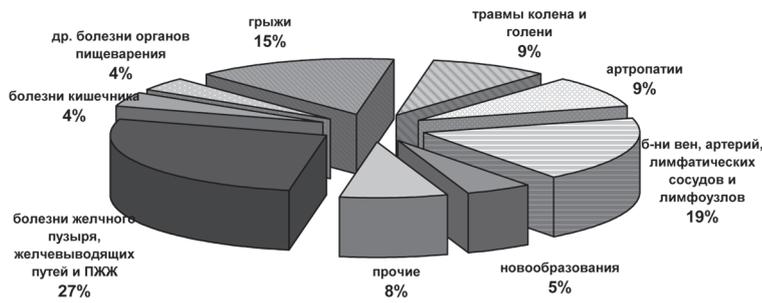


Рис. 4. Структура пациентов, пролеченных в хирургическом отделении за период январь-июль 2009 г.

в разрезе нозологических форм (рис. 4) показал преобладание болезней желчного пузыря, желчевыводящих путей и ПЖЖ (27% от общего количества пролеченных пациентов), из них на пациентов с калькулезным холециститом приходится 88% и с панкреатитом – 10%. Длительность пребывания

пациентов в стационаре при калькулезном холецистите не превышает рекомендуемую, но учитывая проведение оперативного вмешательства данной категории пациентов практически в 100% случаев, отмечается перерасход на один ЗСЛ в размере 439,76 рублей, что приводит к ежемесячному экономическому ущербу в размере 13,4 тыс. рублей при среднем количестве пролеченных пациентов в месяц 30.

Также отмечается превышение фактических затрат над финансируемыми по системе ОМС средствами и при лечении пациентов с диагнозом «Панкреатит». Несмотря на относительно малый удельный вес данной категории пациентов (3% от всех случаев госпитализации в хирургическое отделение) и соответствие средней фактической длительности пребывания на круглосуточной койке рекомендуемой, ежемесячные финансовые потери составляют 9,5 тыс. рублей. Данный факт обусловлен тем, что в стандартах лечения при панкреатите используются дорогостоящие препараты, такие как гордокс, контрикал и сандостатин.

Представленный нами выше анализ был проведен только по наиболее затратным на 1 ЗСЛ нозологическим формам, приводящим в целом за месяц к финансовым потерям в размере 249,1 тыс. рублей, а по итогам года – в размере более 3 млн. рублей (табл. 2). Расход финансовых средств при лечении пациентов по остальным нозологиям также превышает объемы возмещения из средств ОМС, но в меньшем размере.

Необходимо отметить, что при проводимом в первом полугодии 2009 г. экономическом анализе в Клиниках уже учитывался предстоящий переход на новую форму оплаты стационарной помощи и был предпринят пересмотр действующих в Клиниках стандартов лечения пациентов при различных нозологических формах. Прежде всего, в рамках четко отлаженной системы внутриведомственного контроля качества медицинской помощи было проведено максимально допустимое, с точки зрения врачей-экспертов 1 и 2 уровня, сокращение средней длительности пребывания на круглосуточной койке при отдельных нозологических формах с целью приближения к рекомендуемым нормативам. В ходе фармакоэкономического анализа, проводимого с обязательным участием клинического фармаколога, более дорогостоящие препараты были заменены на менее затратные и, как следствие, не всегда такие же эффективные препараты.

Предложения по недопущению финансовых потерь ЛПУ при переходе на финансирование по законченному случаю лечения

Представленный на примере Клиник анализ показал, что экономические затраты лечебно-профилактических учреждений с переходом на оплату по ЗСЛ, к сожалению, не компенсируются в полном объеме финансовыми поступлениями согласно утвержденным тарифам. При этом, естественно, будет наблюдаться прямопропорциональная зависимость между размером финансовых потерь ЛПУ и степенью его участия в госпитализа-

Таблица 2

Экономический анализ финансовых расходов на один ЗСЛ по отдельным нозологическим формам в Клиниках

Нозологическая форма	Превышение факт. средней длительности пребывания над рекомендуемой (койко-день)	Утвержденная стоимость 1 ЗСЛ согласно тарифам (руб.)	Фактическая стоимость 1 ЗСЛ (руб.)	Превышение фактических затрат над объемом финансирования за 1 ЗСЛ (руб.)	Среднее количество ЗСЛ за 1 месяц	Финансовые потери в месяц (руб.)	Финансовые потери в год (руб.)
Псориаз	0,9	7 344,00	9 968,00	2 624,00	50	131 180	1 574 160
Энцефалопатия	2,8	10 682,76	14 520,00	3 837,24	15	57 559	690 703
Ишемическая болезнь сердца	1,0	7 923,00	9 059,46	1 136,46	34	38 640	463 676
Калькулезный холецистит	-	9 720,00	10 159,76	439,76	30	13 400	160 800
Панкреатит	-	9 720,00	12 497,00	2 794,12	3,4	9 500	114 000
ИТОГО						249 100	3 003 339

ции по экстренным показаниям.

Существенным является и тот факт, что нормативы средней длительности пребывания на круглосуточной койке, используемые при взаиморасчетах территориальных фондов ОМС и страховых организаций с ЛПУ, значительно сокращены в сравнении с рекомендуемыми федеральными и региональными медико-экономическими стандартами ведения пациентов.

Сложившаяся ситуация может привести к тому, что ЛПУ, пытаясь привести в соответствие фактические затраты на лечение и объемы поступления финансовых средств ОМС, вынуждено будет сокращать сроки длительности круглосуточного пребывания пациента и не уделять должного внимания терапии сопутствующих заболеваний, что впоследствии не может не отразиться на качестве оказываемой медицинской помощи. Еще одним «выходом» из сложившейся ситуации дефицита финансовых средств для лечебно-профилактических учреждений, не имеющих других значимых дополнительных, кроме ОМС, источников финансирования, может стать привлечение к соплатежам самих пациентов в виде приобретения дорогостоящих лекарственных препаратов за счет личных средств.

Подобные негативные последствия возможно будет избежать благодаря ряду мер, направленных на недопущение

финансовых потерь ЛПУ при переходе на оплату по законченному случаю лечения:

1) пересмотр в сторону увеличения норматива средней длительности пребывания на круглосуточной койке по отдельным профилям с целью максимального приближения к фактической длительности ЗЛС (в круглосуточном стационаре);

2) увеличение размера тарифа за 1 койко-день в целом для всех категорий ЛПУ;

3) введение дополнительных, более высоких тарифов для ЛПУ, осуществляющих экстренную госпитализацию;

4) как альтернативное решение – утверждение индивидуальных тарифов на ЗЛС для определенных нозологических форм, что будет выгодно как для ЛПУ в связи с полной компенсацией всех произведенных затрат, так и для страховых организаций – исключается переплата за менее дорогостоящие нозологии по высокому тарифу.

Только в случае практического внедрения представленных мер, лечебно-профилактические учреждения смогут оказывать высококвалифицированную качественную медицинскую помощь на основании федеральных и региональных стандартов ведения пациентов в рамках территориальной программы государственных гарантий обязательного медицинского страхования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Положение о порядке оплаты медицинских услуг в системе обязательного медицинского страхования Иркутской

области, утвержденное Правительством Иркутской области 03.06.2009 г.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, бул. Гагарина, 18, «Клиники ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава», тел.: (3952) 24-34-73, 20-39-42, e-mail: fkstat@yandex.ru, Гайдаров Гайдар Мамедович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Алексеева Наталья Юрьевна – доцент, к.м.н., заместитель главного врача по организации деятельности в системе медицинского страхования Клиник ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава; Латышева Елена Алексеевна – ассистент, врач-статистик Клиник ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава.

© НЕЛЮБОВА А.Б., ГУРЬЕВА В.А. – 2010

## ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРАКТИКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

А.Б. Нелюбова<sup>1</sup>, В.А. Гурьева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>МУЗ «Родильный дом №1», гл. врач – В.Ф. Леонова, <sup>2</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. В.А. Гурьева)

**Резюме.** Целью исследования явилась разработка мероприятий по профилактике нарушений лактации путем введения «10 принципов успешного грудного вскармливания», изложенных в Декларации Всемирной Организации Здравоохранения и Детским фондом Организации Объединенных Наций (ВОЗ/ЮНИСЕФ) (1989 г.) и получившие широкое распространение и развитие в мире. Методом анкетирования кормящих и изучения медицинской документации определялось состояние лактации у 1500 женщин, рожавших в 2004 г. (до внедрения указанных мероприятий), и 1500 женщин, рожавших в 2007 г. (после их внедрения). Результатом внедрения материалов Декларации явилось статистически значимое возрастание нормально лактирующих с 34,6-39,4 (I группа) до 48,4-53,6 ( $z=7,76$ ;  $p<0,001$ ) (II группа), снижение гипогалактии тяжелой степени с 14,5-18,5 (I группа) до 9,9-13,1 ( $z=3,89$ ;  $p<0,001$ ) (II группа), легкой степени соответственно с 40,9-46,1 до 32,1-36,9 ( $z=5,02$ ;  $p<0,001$ ).

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, лактация, гипогалактия.

## WAYS OF OPTIMIZATION OF BREAST-FEEDING PRACTICE

A.B. Nelubova<sup>1</sup>, V.A. Guryeva<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Maternity Home №1, <sup>2</sup>Altai State Medical University)

**Summary.** The aim of this investigation was the working out of measures of prophylaxis of lactation disorders by introducing of “10 principles of successful breast-feeding”, stated in Declaration of the World Health Organization and Children Fund of the UNO and received a wide spreading and development in the world. The state of lactation in 1500 women who gave birth in 2004 (before the introduction of the indicated measures) and in 1500 women who gave birth in 2007 (after their introduction) was determined by questioning of suckling mothers and studying of medical documentation. Statistically significant increasing of normally lactated women from 34.6 – 39.4 (the 1st group) up to 48.4 – 53.6 (the 2nd group) ( $z=7,76$ ;  $p<0,001$ ) and decreasing of hypogalactia of severe rate from 14.5 – 18.5 (the 1st group) up to 9.9 – 13.1 (the 2nd group) ( $z=3,89$ ;  $p<0,001$ ) and of light rate from 40.9 – 46.1 up to 32.1 – 36.9 ( $z=5,02$ ;  $p<0,001$ ), was the result of the introduction of the materials of the Declaration.

Key words: breast-feeding, lactation, hypogalactia.

Грудное вскармливание – одно из наиболее гениальных проявлений естественной эволюции жизни. Феномен питания материнским молоком является «золотым стандартом» биологии питания [6]. Частота нарушения лактации в виде гипогалактии составляет от 26,0% до 80,0% [2,12]. Между тем, доказан факт благотворного влияния грудного вскармливания на физическое и психическое развитие детей [18,19,20,22,21]. При этом раннее прекращение грудного вскармливания в большинстве случаев продиктовано дефицитом молока у матери [4,11]. Среди отечественных ученых превалирует мнение о неблагоприятном влиянии на лактацию различных осложнений беременности, родов и некоторых других факторов, исключить которые в ближайшее время не представляется возможным [3,19]. В то же время ряд зарубежных исследований посвящен снижению гипогалактии при поддержке практики грудного вскармливания, результатом чего явились: Совместная Декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ «Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания» (1989) и другие документы [14]. Воплощение провозглашенных принципов в России нашло отражение в документе «Развитие инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» в Российской Федерации» (2000) [15]. Основной целью указанных документов явилось стимулирование родовспомогательных учреждений в поддержку исключительно грудного вскармливания с момента рождения до 6 месяцев с дальнейшим введением докорма.

Между тем внедрение разработанных в мире постулатов по грудному вскармливанию носит весьма формальный характер в нашей стране. По мнению В.Е. Ломовских и соавт. (2005), Л.А. Даутовой и соавт. (2006) в Российской Федерации в течение последних десятилетий отмечаются стабильно низкие показатели грудного вскармливания младенцев, что способствует развитию высокой заболеваемости, формированию хронической патологии, инвалидизации уже в раннем возрасте, смертности детей, и может расцениваться как национальная катастрофа [8,13].

По мнению Н.Н. Ваганова (1997) необходима перестройка родильных домов для создания условий внедрения грудного вскармливания [5].

Целью исследования явилось улучшение состояния лактации путем внедрения «10 принципов успешного грудного вскармливания», а также адаптация их к региональным условиям.

### Материалы и методы

Проведена сравнительная оценка состояния лактации у 3000 женщин, рожавших в МУЗ «Родильный дом №1». Обследованные состояли из двух групп: 1500 женщин, которые рожали в 2004 году до введения в роддоме Проекта «Мать и дитя» (I группа). 1500 родильниц, которые рожали в 2007 г. после внедрения Проекта «Мать и дитя» вошли во II группу. Группы не имели значимых различий по возрасту, социальному положению, акушерско-гинекологическому анамнезу, частоте экстрагенитальной патологии, частоте осложнений течения беременности и родов. Во второй группе в отличие от первой с целью оптимизации практики грудного вскармливания проводились мероприятия, предусматривающие тщательную подготовку к лактации женщины после 30 недель беременности в условиях женской консультации. Всех женщин обучали в школе молодой матери, информировали о преимуществах и методах грудного вскармливания, обучали будущих матерей, как кормить грудью, как сохранить лактацию, даже если они временно отделены от детей.

В послеродовом периоде применялись 10 принципов успешного грудного вскармливания. Введено раннее прикладывание к груди, совместное пребывание матери с новорожденным, кормление по первому требованию ребенка, обязательное сцеживание, исключали докорм; продолжали обучение матерей технике грудного вскармливания и сохранению лактации.

После выписки из родильного дома осуществлялся активный патронаж родильницы акушеркой и врачом женской консультации. В мероприятия по профилактике гипогалактии входил обязательный контроль за качеством питания и режимом кормления матери.

Акушер-гинеколог встречался с женщиной не позднее 7-10 дня послеродового периода. С его помощью наблюда-

лись все выше изложенные принципы вскармливания, а также режим сна и отдыха матери, ее питание.

Исследования проводились методом анкетирования и анализа медицинской документации: индивидуальные карты беременной и родильницы, истории родов, истории развития новорожденных. В анкету были включены все факторы, которые рассматриваются как оказывающие влияние на состояние лактации. Достаточность количества молока оценивалась объемным методом, описанным Е.А. Чернуха (2006) [19]. Автор считает, что оптимальным является кормление только грудным молоком до 6 месяцев, а грудное вскармливание до 1 года.

Оценка состояния лактации проводилась через 6 месяцев после родов. В наших исследованиях женщины с гипогалактией разной степени составили группу со смешанным вскармливанием. На основании оценки дефицита молока все женщины с гипогалактией были разделены на 4 подгруппы соответственно классификации С.М. Гайдукова (1998) [7]. В подгруппу «а» были включены женщины с ненарушенной лактацией (объем молока при каждом кормлении полностью удовлетворял потребности ребенка в питании), в подгруппу «б» вошли родильницы с гипогалактией I-II степени (дефицит молока составлял до 50% по отношению к потребности ребенка). Подгруппа «с» состояла из пациенток с гипогалактией III-IV степени (дефицит молока более 50%). В подгруппу «д» были отнесены женщины с агалактией (табл. 1).

Таблица 1

Распределение женщин по состоянию лактации до и после внедрения мероприятий оптимизации грудного вскармливания (в % к итогу, значения 95% доверительного интервала)

Состояние лактации	Группа I (n=1500)	Группа II (n=1500)	Критерий Z
Нормальная лактация (а)	34,6-39,4	48,4-53,6***	7,76
Гипогалактия I-II ст. (б)	40,9-46,1	32,1-36,9***	5,02
Гипогалактия III-IV ст. (с)	14,5-18,5	9,9-13,1***	3,89
Агалактия (д)	2,2-3,8	2,1-3,7	0,054
Итого	100,0	100,0	

Примечание: \*\*\* – различия между показателями женщин I и II групп статистически значимые (p<0,001).

Для оценки значимости различий между группами (сравнение долей) статистических показателей использовался Z-критерий. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003.

### Результаты и обсуждение

Известна зависимость качества лактации от возраста, семейного положения, качества питания, особенностей течения беременности.

О влиянии возраста на качество лактации пишут О.С. Ташбоев и соавт. (2003); Е.А. Чернуха (2006) [17,19]. Изучение состояния лактации в зависимости от возраста показало статистически значимое возрастание нормально лактирующих в 2007 г. (II гр.) по сравнению с 2004 г. (I гр.) в возрасте 20-24 и 30-34 года (соответственно 48,5-56,1 и 35,3-42,9 (z=4,85, p<0,001); 39,2-52,4 и 21,7-33,7 (z=4,08; p<0,001)). Установлено также статистически значимое снижение гипогалактии разной степени в этих возрастных группах.

С.Л. Wagner (2006) сообщает, что при поддержке отца кормят грудью более 75% женщин, при отсутствии поддержки – только 2% женщин [23]. Л.В. Абольян и соавт. (2004) на одно из первых мест низкого удельного веса грудного вскармливания ставят социально-психологические факторы [1]. Среди 1500 обследованных в 2004 году замужних было 1397, одиноких – 103. В 2007 г. соответственно – 1381 и 119. Разница статистически не значима. При сравнении кормивших в 2004 г. (до внедрения «Проекта...») с кормивших в 2007 году (после внедрения «Проекта...») (II гр.), установлено статистически значимое возрастание числа нормально лактирующих как среди замужних женщин (37,3-42,5 и 49,1-54,3 (z=6,28; p<0,001)), так и среди одиноких (9,0-23,8 и 25,7-43,3 (z=3,51; p<0,001)). Следует отметить, что как до, так и после внедрения «Проекта...» статистически значимо ниже

Таблица 2  
Распределение женщин по состоянию лактации в зависимости от характера питания (в % к итогу, значения 95% доверительного интервала)

Состояние лактации	Полноценное питание		Критерий z	Неполноценное питание		Критерий z
	Группа I (n=615)	Группа II (n=780)		Группа I (n=885)	Группа II (n=720)	
Нормальная лактация (a)	82,2-87,8	89,0-93,0***	3,56	2,4-4,8^^^	5,6-9,6*** ^^	3,41 + 32,1 ++ 32,2 +++
Гипогалактия I-II ст. (b)	7,5-12,3	4,3-7,5**	2,70	63,8-70,2^^^	62,2-69,4^^^	0,45 + 21,9 ++ 24,3 +++
Гипогалактия III-IV ст. (c)	1,8-4,6	0,3-1,9**	2,63	22,8-28,8^^^	19,5-25,9 ^^	1,38 + 11,7 ++ 13,2 +++
Агалактия (d)	0,8-3,2	1,0-3,4	1,74	2,5-4,9	2,5-5,3	1,65 + 0,34 ++ 1,78 +++
Итого	100,0	100,0		100,0	100,0	100,0

Примечания: - \*\* - различия между показателями женщин I и II групп статистически значимые (p<0,01); \*\*\* - различия между показателями женщин I и II групп статистически значимые (p<0,001); ^^ - различия между показателями групп женщин с различным характером питания статистически значимые (p<0,001); + - критерий z для показателей женщин I и II групп; ++ - критерий z для показателей женщин I группы с различным характером питания; +++ - критерий z для показателей женщин II группы с различным характером питания.

число нормально лактирующих женщин среди незамужних. На фоне возрастания числа женщин с нормальной лактацией во II группе, отмечалось статистически значимое снижение гипогалактии разной степени.

О полноценности питания кормящих мы судили по установкам наших отечественных ученых [10,16]. Учитывая достаточное количество жиров и углеводов в пище женщин нашего региона, мы обращали внимание на обязательное ежедневное употребление ими белков (мяса, рыбы, молочных продуктов) и жидкости не менее 2-х литров в сутки, что нашло отражение в составленном нами и прилагаемом к анкете меню.

В.Н. Серов, И.И. Баранов (2005) подчеркивают, что 95% населения нашей страны страдают витаминным и микроэлементным дефицитом и рекомендуют беременным и кормящим прием поливитаминно-минеральных комплексов [16]. С целью восполнения физиологической потребности в данных микроэлементах и витаминах, кормящие из II группы принимали лекарственный препарат, содержащий 12 основных

витаминов, 4 минерала, 3 микроэлемента.

Понимая, что полноценное питание в большей степени зависит от социально-экономического положения, мы пытались все же внести свои коррективы, определяя приоритеты полноценности питания пациентки, указывая на экономические преимущества грудного вскармливания. В I группе только 41% женщин получали полноценное питание, во II группе - 52% питались полноценно благодаря индивидуальной работе с кормящими. На момент обследования минимальная потребительская корзина составляла 3000 руб. на одного члена семьи. В

наших исследованиях в семье, где доход на одного члена семьи составлял 3000 руб. и более жили из I группы 42% женщин, из II - 58%, в остальных семьях (58% в I группе и 42% во II) составили те, где доход был ниже 3000 руб. на 1 члена семьи.

Как видно из таблицы 2 в I группе, число женщин с нормальной лактацией при полноценном питании было статистически значимо больше, чем при неполноценном; а число женщин с гипогалактией разной степени было статистически значимо выше у неполноценно питавшихся. Во II группе просматривается та же закономерность - прямая зависимость числа нормально лактирующих и снижение числа женщин с гипогалактией при полноценном питании; при неполноценном питании наблюдалось статистически значимое снижение числа нормально лактирующих и возрастание числа женщин с гипогалактией.

Но после внедрения «Проекта...» (во II гр.) число нормально лактирующих статистически значимо возросло как

Таблица 3  
Распределение женщин с физиологическим и осложненным течением беременности по состоянию лактации (в % к итогу, значения 95% доверительного интервала)

Состояние лактации	Физиологическое течение беременности		Хроническая фетоплацентарная недостаточность		Угроза прерывания беременности		Гестоз	
	Группа I (n=285)	Группа II (n=291)	Группа I (n=1215)	Группа II (n=1209)	Группа I (n=405)	Группа II (n=389)	Группа I (n=483)	Группа II (n=491)
Нормальная лактация (a)	48,5-60,1	64,6-75,4^^^ z=3,97 +	30,0-35,6 *** z=6,70 ++	44,3-49,9*** ^^ z=7,23 + z=6,96 ++	21,8-30,6 *** z=7,42 ++	32,0-42,0 *** ^^ z=8,44 + z=3,35 ++	16,0-23,2 *** z=9,84 ++	28,1-36,5 *** ^^ z=4,59 + z=4,59 ++
Гипогалактия I-II ст. (b)	24,9-35,3	14,4-23,6^^ z=3,00 +	44,0-50,0 *** z=5,24 ++	35,5-41,1*** ^^ z=6,29 + z=4,29 ++	26,6-35,8 z=0,22 ++	21,8-30,6 * z=1,63 + z=2,23 ++	32,7-41,5 * z=2,05 ++	26,3-34,7 *** z=3,62 + z=2,11 ++
Гипогалактия III-IV ст. (c)	8,6-16,6	4,5-10,5 z=1,89 +	15,0-19,4* z=1,98 ++	10,0-13,6 *^^ z=2,21 + z=3,72 ++	35,3-44,9 *** z=7,94 ++	28,4-38,0 *** ^ z=8,07 + z=1,96 ++	36,8-45,6 *** z=8,39 ++	30,8-39,2 *** z=1,93 + z=8,69 ++
Агалактия (d)	2,2-5,4	1,3-5,7 z=0,58 +	2,0-4,0 z=0,19 ++	1,8-3,8 z=0,44 + z=0,17 ++	0,9-4,1 z=0,16 ++	2,0-5,2 z=0,28 + z=1,11 ++	0,7-3,5 z=0,55 ++	0,8-3,6 z=0,86 + z=0,33 ++
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: \* - различия с показателями женщин с физиологическим течением беременности статистически значимые (p<0,05); \*\*\* - различия с показателями женщин с физиологическим течением беременности статистически значимые (p<0,001); ^ - различия между показателями женщин I и II исследуемых групп статистически значимые (p<0,05); ^^ - различия между показателями женщин I и II исследуемых групп статистически значимые (p<0,01); ^^ - различия между показателями женщин I и II исследуемых групп статистически значимые (p<0,001); + - критерий z для показателей женщин I и II групп; ++ - критерий z для показателей женщин с осложнениями и физиологическим течением беременности.

при полноценном, так и при неполноценном питании, тогда как число женщин, страдавших гипогалактией, статистически значимо снизилось только при полноценном питании.

Публикации отечественных авторов свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на лактацию плацентарной недостаточности, гестозов, состояния угрожающего преждевременного прерывания беременности, приводящих к нарушению гормоно-продуцирующей деятельности плаценты, и как следствие, к развитию гипогалактии [2,9,19]. Имеется статистически значимое снижение числа женщин с нормальной лактацией и статистически значимое повышение гипогалактии разной степени в сравнении с физиологическим течением беременности при хронической фетоплацентарной недостаточности (табл. 3), угрозе прерывания беременности и гестозе (I группа).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абольян Л.В., Черепанова И.С., Джатдоева Ф.А. и др. Социально-психологические факторы распространенности грудного вскармливания детей // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2004. – № 2. – С.39-43.
2. Абрамченко В.В. Нарушение лактации (гипогалактия) у женщин в послеродовом периоде и пути ее коррекции // Беременность и роды высокого риска: Руководство. – СПб., 2004. – Гл. 14. – С.375-390.
3. Алипов В.И., Колодина Л.Н., Корхов В.В. и др. Лактация женщины. – Ашхабад, 1988. – 184 с.
4. Бахаев В.В., Роткина И.Е., Луцки Л.А. Механизмы регуляции послеродовой лактации // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 2. – С.3-5.
5. Ваганов Н.Н. Комментарий к статье Н.К. Перевощиковой и соавторов «Опыт работы городского центра по пропаганде и поддержанию грудного вскармливания» // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1997. – Т. 42. № 2. – С.61.
6. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка: Учебное пособие для студентов и врачей. – СПб., 1998. – 272 с.
7. Гайдуков С.М. Гипогалактия, ее ранняя диагностика и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1998. – 18 с.
8. Даутова Л.А., Яшук А.Г., Магафуров Р.Ф. и др. Ресурсосберегающие технологии по охране и поддержке грудного вскармливания в совершенствовании деятельности акушерского стационара // Мать и дитя: Материалы VIII Всерос. форума. – М., 2006. – С.622-623.
9. Драгун И.Е. Применение немедикаментозных методов коррекции нарушений лактационной функции // Мать и дитя: Материалы VII Всерос. форума. – М., 2005. – С.70-71.
10. Коровина Н.А., Подзолкова Н.М., Захарова И.Н. и др. Особенности питания беременных и женщин в период лактации: Руководство для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2004. – С.5-64.
11. Кулагина Н.В. Психологические и физиологические особенности течения послеродового периода при совместном пребывании роженицы и новорожденного: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996.
12. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2005. – Гл. 17. – С.167-171.

Однако результаты, полученные при обследовании женщин, рожавших после внедрения «Проекта...» (II гр.), свидетельствуют, что и при физиологическом течении беременности и ее осложнениях число нормально лактирующих статистически значимо возросло, а число женщин с гипогалактией разной степени снизилось.

Таким образом, на состояние лактации существенно влияет факт наличия мужа (у одиноких женщин лактация статистически значимо хуже), состояние лактации значительно лучше в возрастных группах 20-24 и 30-34 года, при полноценном питании состояние лактации статистически значимо лучше, осложнения беременности обуславливают статистически значимый дефицит молока у кормящих. Введение системы в поддержку грудного вскармливания статистически значимо повышает число женщин с нормальной лактацией во всех группах (табл. 1).

ги: Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2005. – Гл. 17. – С.167-171.

13. Ломовских В.Е., Бердикова Т.К., Врублевская Е.Ю. и др. Оценка и предложения по изменению статистики грудного вскармливания в Российской Федерации // Вопр. детской диетологии. – 2005. – Т. 3. № 3. – С.41-48.

14. Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб: Совместная Декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ. – Женева: ВОЗ, 1989.

15. Развитие Инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» в Российской Федерации / Министерство здравоохранения РФ. – М: Изд-во ФНИИ медицинских проблем формирования здоровья МЗ РФ, 2000. – 64 с.

16. Серов В.Н., Баранов И.И. Применение витаминных комплексов при беременности и лактации // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13. № 7. – С.476-477.

17. Таибаев О.С., Хакимов Ш.К., Кодиров Ш.К., Жуманазаров Б.М. Состав грудного молока у кормящих матерей (краткое сообщение) // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 6. – С.21.

18. Фатеева Е.М., Конь И.Я. Отдаленное влияние грудного вскармливания на здоровье и качество жизни человека // Вопр. детской диетологии. – 2005. – Т. 3. № 4. – С.34-37.

19. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовой период: Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 272 с.

20. Butt L., Carz C. Energy utilization of human milk-fed and formula-fed infants // Amer. J. Clin. Nutr. – 1987. – Vol. 45. – P.823.

21. Der G., Batty G.D., Deary I.J. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. // BMJ. – 2006. – Vol. 333. № 7575. – P.945.

22. Wagner C.L., Graham E.M., Hope W.W. Human milk and lactation. – 2004. – Mode of access: <http://www.emedicine.com/ped/NEONATOLOGY.htm>.

23. Wagner C.L., Graham E.M., Hope W.W., Hughes N. Counseling the breastfeeding mother. – [Electronic resource]. – 2006. – Mode of access: <http://www.emedicine.com/ped/NEONATOLOGY.htm>.

**Информация об авторах:** 656004, Барнаул, Бульвар 9 января, 88-10, тел. 8(3852) 61-48-39. E-mail: alla-nelybova@mail.ru; biblio@asmu.ru, Нелюбова Алла Борисовна – врач акушер-гинеколог МУЗ «Роддом №1» г. Барнаула; Гурьева Валентина Андреевна – зав. кафедрой, д.м.н., проф.

© ДАМБАЕВА С.Д. - 2010

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С.Д. Дамбаева

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра туберкулеза, зав. – д.м.н. Е.Ю. Зоркальцева)

**Резюме.** В статье представлен медико-социальный анализ характеристики инвалидов по туберкулезу легких за 2003-2007 гг. в Кяхтинском районе Бурятии. Эффективность обострений и рецидивов в стационаре инвалидов по туберкулезу легких остается низкой. Причиной низкой эффективности лечения являются обострения сопутствующим

щих заболеваний, непереносимость противотуберкулезных препаратов, резистентность микобактерий туберкулеза, негативное отношение больных к лечению.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, инвалидность, эффективность лечения.

## MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF REHABILITATION OF INVALIDS WITH LUNG TUBERCULOSIS

S.D. Dambajeva

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

**Summary.** This article presents the medical and social characteristics of invalids with pulmonary tuberculosis during 2003-2007 years in the Kjachta region of Burjatia. The efficiency of invalids treatment in hospital was low. The cause of the low efficiency was aggravation of accompanying diseases, MT resistance, negative attitude of patients to treatment.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, invalidity, treatment efficiency.

Решение проблем инвалидности и инвалидов является одним из ведущих направлений социальной политики и в значительной мере определяет уровень социального благополучия как всего населения, так и его социально уязвимых слоев. Многообразие клинических форм туберкулеза, хроническое течение, функциональные нарушения и осложнения со стороны важнейших органов, снижение способности организма больных к репаративным процессам, в ряде случаев устойчивость МТБ к химиопрепаратам, запоздалое выполнение абсолютно показанных хирургических вмешательств приводят к увеличению сроков временной нетрудоспособности и инвалидности. Другими причинами, приводящими к инвалидности, являются низкий социально-экономический уровень жизни населения, ослабление контроля за противорецидивным лечением, снижение профилактических осмотров и профилактических курсов лечения у лиц, находящихся в контакте с больными туберкулезом. Сохраняется роль таких факторов, как нежелание некоторых больных лечиться, недисциплинированность больных, злоупотребление алкоголем и наркомания. Самый высокий процент больных туберкулезом и впервые признанных инвалидами вследствие этого заболевания наблюдается среди безработных и лиц, не имеющих постоянного места работы [2,3,6].

Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в России, особенно в Сибири [1,4,5], в том числе в Забайкалье, необходимо учитывать эпидемиологические, климатические и социальные аспекты для разработки оптимальной тактики в лечении туберкулеза. Все большую актуальность приобретает проблема повышения эффективности лечения, сокращения сроков стационарного лечения и реабилитации больных туберкулезом.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медико-социальной характеристики 315 инвалидов по туберкулезу легких, находившихся на стационарном лечении в 2003-2007 гг. в Кяхтинском противотуберкулезном диспансере.

### Результаты и обсуждение

Больше половины больных, признанных инвалидами, имели 2 группу инвалидности. Социально-демографические признаки рассматривались по полу, возрасту, месту проживания (город-село), условиям проживания, образованию, профессии, занятости, пребыванию в местах лишения свободы (МЛС). Учитывались сроки стационарного лечения, давность заболевания, наличие бактериовыделения при поступлении и при выписке, формы туберкулезного процесса, сопутствующие заболевания, причина выписки.

Число больных, получивших лечение в стационаре, показано в таблице 1.

Среди обследованных больных преобладали мужчины. Распределение по возрасту показало, что в 2004 г. в основном

преобладали две возрастные группы (30-39 и 40-49 лет) – 44% и 27% соответственно, в 2005 г. отмечалось почти равномерное распределение по возрастным группам, а в 2006-2007 гг. по-прежнему преобладали возрастные группы трудоспособного возраста (рис. 1).

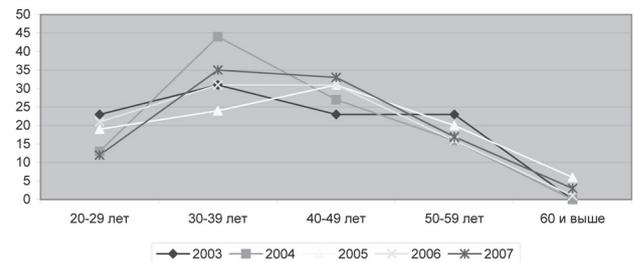


Рис. 1. Распределение больных по возрасту (в %).

Обследованные больные проживали в основном в сельской местности. В 2007 г. соотношение городских и сельских жителей было примерно на одном уровне и появляется категория больных «БОМЖ» (рис. 2).

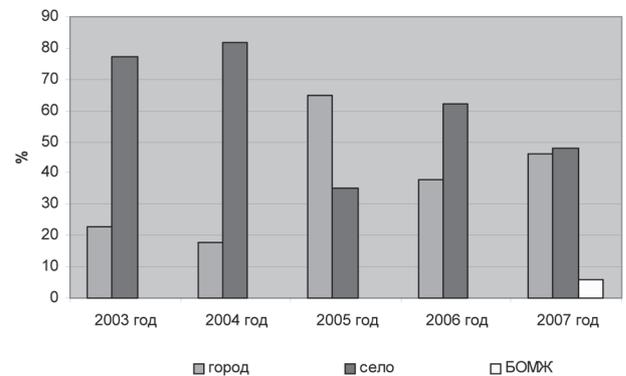


Рис. 2. Распределение больных по месту проживания (в %).

Образовательный уровень больных был достаточно высок: среднее образование имели больше половины больных, треть больных имела неполное среднее и среднее специальное образование.

Материально-бытовые условия самими инвалидами рассматривались как удовлетворительные в более чем в половине случаев. До выхода на инвалидность большинство больных не работало.

В местах лишения свободы (МЛС) побывало более 50% больных – инвалидов, получавших лечение в стационаре. Лишь в 2003 году соотношение больных, находившихся в МЛС, и больных, которые никогда не находились в МЛС, было одинаковым.

Сроки выхода обследованных больных на инвалидность с момента взятия на диспансерный учет (ДУ) в противотуберкулезных учреждениях (ПТУ): в 2005-2007 гг. констатировано наступление инвалидности у обследованных больных в среднем через 2-4 года диспансерного наблюдения в диспансере более длительные сроки наблюдения в диспансере были у лиц, получивших инвалидность в 2003-2004 гг. Укорочение сроков выхода на

Таблица 1

Больные туберкулезом легких, лечившиеся в стационаре

Пол больных	Годы									
	2003		2004		2005		2006		2007	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
женщины	4	18	4	7	3	6	3	5	7	6
мужчины	18	82	52	93	50	94	55	95	119	94

инвалидность можно объяснить более тяжелым течением туберкулеза, быстрым развитием лекарственной устойчивости МБТ.

По данным анамнеза выявление туберкулеза у обследованного контингента больных происходило одинаково часто как при профилактических обследованиях, так и при обращаемости с различными жалобами в ОЛС (рис. 3).

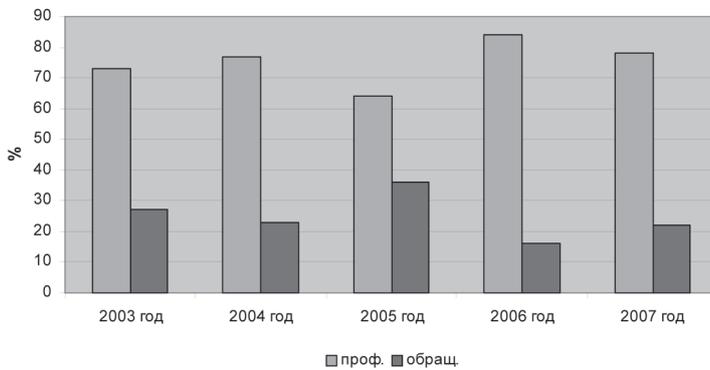


Рис. 3. Методы выявления туберкулеза легких у инвалидов по туберкулезу (в %).

Большинство больных туберкулезом легких, выявленных профилактически, заболели в МЛС. Вместе с тем темпы роста заболеваемости туберкулезом в МЛС значительно превышали в указанные годы аналогичные показатели по республике. Это объясняется условиями содержания специального контингента: высокой скученностью, низкокалорийным питанием. После освобождения не все больные своевременно вставали на диспансерный учет в противотуберкулезный диспансер, прерывали лечение, вели асоциальный образ жизни, что способствовало прогрессированию туберкулезного процесса и инвалидизации больных.

В клинической структуре у обследованных больных преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТ). Если в 2004-2005 гг. доля инфильтративного туберкулеза (ИТ) составила 25-26%, то в 2007 году она уменьшилась до 8%. Вместе с тем шло увеличение доли распространенных форм: диссеминированного туберкулеза (ДТ), казеозной пневмонии (КП), кавернозного туберкулеза (КавТ).

Бактериовыделение при поступлении в стационар имели все обследованные больные. Режим химиотерапии больным назначался в зависимости от давности заболевания и данных лекарственной чувствительности МБТ к химиопрепаратам.

Эффективность лечения обследованных больных (негативация мокроты и закрытие полостей распада) находились

на низком уровне. Так, если в 2003-2005 гг. негативация мокроты при выписке составляла более 20%, в 2006 – 17%, то в 2007 – лишь 2%. Причиной низкой эффективности могло послужить наличие лекарственной устойчивости (ЛУ), в ряде случаев и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Наличие МЛУ МБТ у больных туберкулезом согласно стандартам лечения предусматривает длительное лечение в интенсивной фазе, что зачастую больными не соблюдается.

На течение туберкулезного процесса влияет и наличие сопутствующей патологии (СП). У обследованных больных в 2003 году преобладало наличие одной СП, с 2004 года идет тенденция к увеличению числа больных с 2 и более сопутствующими заболеваниями. В основном встречалась патология желудочно-кишечного тракта, бронхо-легочной системы. Неблагоприятным фактором, снижающим эффективность лечения, является ВИЧ-инфекция, ухудшающая течение и исход туберкулеза.

Завершение интенсивной фазы лечения (ИФЛ) в условиях стационара соблюдалось не всеми обследованными больными. Так, с 2004 года идет уменьшение группы больных, завершивших ИФЛ, к 2007 году эти больные составили 37% от всех больных инвалидов, получивших лечение в стационаре. Одновременно шло нарастание числа больных, прервавших лечение и умерших от прогрессирующего туберкулеза.

Таким образом, медицинские возможности реабилитации инвалидов остаются не до конца использованными. Причинами этого могут служить как низкая приверженность больных к лечению и нерациональное использование реабилитационных мероприятий фтизиатрической службой, снижение преемственности амбулаторного, стационарного и санаторного этапов лечения, а также ограниченное применение хирургических методов лечения. Необходимо определить основные направления совместных действий УФСИН и Минздрава республики для более полного охвата диспансерным наблюдением лиц, заболевших туберкулезом и освобожденных из МЛС. Эффективность лечения больных инвалидов по туберкулезу остается низкой. Серьезной причиной является прерывание лечения больными, обострение СП, непереносимость противотуберкулезных препаратов, удлиняющих сроки химиотерапии, а также формирующих у больного негативное отношение к проводимому лечению. Медицинские мероприятия по реабилитации инвалидов не могут эффективно осуществляться без поддержки государственных и общественных структур, а также психологической коррекции больных с формированием у них приверженности к лечению.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.В. Эпидемиологическая картина туберкулеза в Белоруссии // 4 съезд науч.-мед. ассоц. фтизиатров. – Йошкар-Ола, 1999. – С.8.
2. Васильева А.М., Меметов С.С., Назарец О.В. Туберкулез как медико-социальная проблема // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2003. – № 4. – С.37-40.
3. Ковалева С.И., Корнилова З.Х., Батыров Ф.А. Особенности выявления и лечения туберкулеза у лиц без определенного места жительства // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 6. – С.42-43.

4. Маслаускене Т.П. Актуальные вопросы здравоохранения в работах кафедры туберкулеза Иркутского института усовершенствования врачей // Актуальные проблемы клинической медицины: материалы XII научно-практ. конф., посвящ. 25-летию Иркутского ГИУВа. – Иркутск, 2004. – С.204-205.

5. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация в Российской Федерации и меры по ее стабилизации // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 11. – С.4-9.

6. Перельман М.И. Ситуация с туберкулезом в России и выполнение Федеральной программы по борьбе с ним // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 8. – С.3-5.

**Информация об авторах:** 664075, Иркутск-75, а/я 6, Дамбаева Соелма Дондоповна – аспирант кафедры туберкулеза Иркутского Государственного института усовершенствования врачей, зам. главного врача по лечебной части Кяхтинского противотуберкулезного диспансера Республики Бурятия.

**АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЮНОШЕЙ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ДОПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА**С.Б. Белогоров<sup>1</sup>, В.В. Долгих<sup>2</sup>, Е.Л. Смирнов<sup>3</sup>, О.А. Козлов<sup>3</sup>, В.А. Чичкалюк<sup>1</sup>, Е.И. Тунгусов<sup>3</sup>,  
А.Б. Атаманюк<sup>1</sup>, А.Ю. Тарасов<sup>1</sup><sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, зав. – к.м.н., доц. С.Б. Белогоров, курс психологии и педагогики, зав. – к.м.н., доц. А.Б. Атаманюк; <sup>2</sup>Учреждение РАМН ГУ НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова; <sup>3</sup>Военно-врачебная комиссия 1 отдела военного комиссариата Иркутской области, председатель – О.А. Козлов)

**Резюме.** Проведен анализ заболеваемости и негодности юношей по состоянию здоровья к военной службе за период с 2005 по 2008 гг. Выявлены высокие показатели впервые установленных заболеваний при первоначальной постановке на воинский учет и негодности молодых людей при призыве на военную службу. Установлено, что основную долю в заболеваемости юношей Иркутской области, приводящую к негодности к службе в Вооруженных Силах, составляют психические расстройства и расстройства питания. Выявлено несоответствие показателей проведенной лечебно-профилактической работы среди юношей 15-16 лет и их годности к военной службе.

**Ключевые слова:** военно-врачебная экспертиза, заболеваемость призывников.

**ANALYSIS OF HEALTH STATE OF THE YOUTHS OF PRE-CONSCRIPTION AGE IN THE IRKUTSK REGION**S. B. Belogorov<sup>1</sup>, V.V. Dolgikh, E.L. Smirnov, O.A. Kozlov, V.A. Chichkaljuk<sup>1</sup>, E.I. Tungusov,  
A.B. Atamanjuk<sup>1</sup>, A.J. Tarasov  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The analysis of morbidity and unfitnes to military service of young men on their health state has been carried out from 2005 until 2008. There have been established the high indices of diseases established for the first time during primary military registration and unfitnes of young men to military service. It has been established, that psychic disorders and nutritional ones amount to the greatest share of diseases of young men in the Irkutsk region, leading to unfitnes to service in Armed forces. The discrepancy of indices of conducted treatment-and-prophylactic work among young men of 15-16 years and their fitness to military service has been revealed.

**Key words:** Military-medical examination, diseases of recruit.

Экономический, социальный и политический кризис последних десятилетий сопровождается накоплением крупных, нерешенных проблем в области охраны здоровья населения. Одной из них является «депопуляция», т.е. почти повсеместное уменьшение численности народонаселения в Российской Федерации, представляющее прямую угрозу для национальной безопасности, будущего нации, её экономического, трудового и оборонного потенциала [2,7,10,11].

Проблема здоровья подростков призывного возраста важна не только для военных ведомств, обеспечивающих обороноспособность и безопасность страны, а в более широком аспекте – это проблема обеспечения будущего производственного потенциала России, здоровья и перспективы нации в целом [1,5,8]. Особое значение проблема здоровья подростков приобрела в последние годы, т.к. показатели состояния здоровья допризывной молодежи продолжают ухудшаться – годность к службе в Вооруженных Силах России за последнее время не превышает 50-70% [4,14].

Целью настоящей работы явилось исследование состояния здоровья подростков и юношей призывного возраста Иркутской области, охвата и качества проводимой среди них диспансерной работы за период 2005-2008 гг.

**Материалы и методы**

Исследование проводилось по результатам работы призывных комиссий районов и городов Иркутской области с 2005 по 2008 годы.

И з у ч а л и с ь результаты медицинского освидетельствования молодых людей при первоначальной постановке на воинский учет, структура заболеваемости, приведшая к ограничению годности к военной службе и уровень медицинского обеспечения юношей 15-16 лет.

**Результаты и обсуждение**

Иркутская область по показателю негодности юношей к военной службе по состоянию здоровья при первоначальной постановке на воинский учет (за исключением временной не-

Таблица 1

Негодность граждан к военной службе по состоянию здоровья, при медицинском освидетельствовании во время проведения первоначальной постановки на воинский учет (%)

Территория	Годы			
	2005	2006	2007	2008
Российская Федерация	33,6	33,5	33,1	32,6
Сибирский военный округ	35,9	35,6	35,3	34,9
Иркутская область	40,5	42,5	42,1	40,5

годности) занимает ведущее место не только по сравнению с Сибирским военным округом (СибВО), включающим территории 10 субъектов РФ, но и по сравнению с Российской Федерацией (РФ) в целом (табл. 1).

Заболевания, внесшие наибольший вклад в структуру заболеваемости и послужившие причиной ограничения годности юношей к военной службе, представлены в таблице 2. Видно, что первое ранговое место занимают психические

Таблица 2

Заболевания, имеющие наибольший удельный вес и явившиеся причиной негодности и ограниченной годности к военной службе при проведении первоначальной постановки граждан на воинский учет (%)

Классы заболеваний	Годы							
	2005		2006		2007		2008	
	СибВО	Ирк. обл.						
Психические расстройства	30,0	39,3	27,4	38,8	31,7	38,3	31,8	39,4
Болезни костно-мышечной системы	17,9	16,8	19,6	15,7	16,1	15,4	16,4	15,0
Болезни нервной системы	9,4	3,8	9,4	6,3	9,5	6,5	9,3	7,3

расстройства. При этом психические расстройства не только доминируют в структуре заболеваемости, но и значительно преобладают по сравнению с аналогичными данными по СибВО.

Учитывая статус первоначальной постановки на воинский учет и, соответственно, временную негодность к военной службе, мы констатируем ведущее место показателя «Недостаточность питания», который значительно превосходит аналогичный показатель в СибВО (табл. 3).

при первоначальной постановке на воинский учет в отношении их ежегодно проводятся медицинские осмотры, обследования (наблюдения), а также лечебно-оздоровительные мероприятия и профилактические прививки. Организация и проведение медицинских осмотров, обследований (наблюдения)

Таблица 3

Заболевания, имеющие наибольший удельный вес и явившиеся причиной негодности, ограниченной годности и временной негодности к военной службе при проведении первоначальной постановки граждан на воинский учет (%)

Патологические состояния	Годы							
	2005		2006		2007		2008	
	СибВО	Ирк. обл.						
Недостаточность питания	25,6	34,7	32,2	38,2	35,3	42,4	32,6	38,4
Психические расстройства	31,1	27,6	24,3	23,1	22,9	22,8	23,1	22,3
Болезни костно-мышечной системы	14,2	14,7	14,2	12,0	12,8	11,6	14,5	14,5

Обсуждая полученные результаты, необходимо учесть тот факт, что рождение и развитие изучаемого контингента юношей пришлось на тяжелый начальный период социально-экономических реформ, проводимых в РФ, что, несомненно, сказалось и на уровне лечебно-профилактической работы, и, соответственно, на состоянии здоровья молодых людей.

Так, исходя из данных, представленных в таблице 4, можно полагать, что за исследуемый период от 54,6 до 60,4% молодых людей, у которых впервые выявлены заболевания при первоначальной постановке на воинский учет, не подвергались медицинским осмотрам до 15-16-летнего возраста.

По данным В.В. Куликова и соавт. (2007), при первоначальной постановке на воинский учет от призыва на военную службу в связи с психическими расстройствами ежегодно освобождается более 65 тыс. человек [6]. В исследованиях, проведенных ранее, нами показано, что в структуре психических расстройств молодых людей призывного возраста Иркутской области доминируют умственная отсталость (37,9%), расстройства личности (27,2%) и психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (9,03%) [3].

Исследованиями Г.В. Осипова и соавт. (1998), показано, что за годы либеральных реформ произошло выраженное снижение потребления, ухудшение структуры и качества питания большей части граждан. Уровень потребления продуктов питания в России составил по отношению к передовым странам 59%, а по отношению к медицинской норме – 63%. Ухудшение произошло не только по количественным, но и по качественным параметрам: основное сокращение потребления пришлось на наиболее ценные продукты, содержащие белок и витамины [9].

С 1990 по 1999 г. потребление основных продуктов питания на душу населения в Иркутской области снизилось следующим образом: мяса и мясопродуктов – на 29,7%, молока и молочных продуктов – на 54,2%, яиц – на 43,2%, сахара – на 52,2%, рыбы и рыбопродуктов – на 36,8% [13].

Можно полагать, что снижение потребления, ухудшение структуры и качества питания большинства населения Иркутской области оказали существенное влияние на состояние здоровья исследуемого контингента юношей. Так, в период с 2005 по 2008 г. в категорию лиц с недостаточностью питания были включены от 34,7 до 42,4% молодых людей, признанных временно не годными к военной службе (табл. 3). Следует отметить, что диагноз «Недостаточность питания» используется только при освидетельствовании военно-врачебными комиссиями и не применяется при проведении лечебно-профилактических осмотров учреждениями гражданского здравоохранения. Тем не менее, юноши, признанные временно негодными к военной службе по категории «Недостаточность питания», требуют дополнительного питания и диспансерного наблюдения до момента призыва в Вооруженные Силы.

Согласно «Положению о военно-врачебной экспертизе», утвержденного постановлением Правительства РФ от 25.02.2003 г., до медицинского освидетельствования граждан

лечебно-оздоровительных мероприятий и профилактических прививок возлагаются на территориальные органы управления здравоохранением и учреждения государственной и муниципальной систем здравоохранения [12].

Результаты проведения профилактических медицинских осмотров, лечебно-оздоровительных мероприятий и диспансерного контроля среди юношей 15-16 лет в СибВО и Иркутской области за исследуемый период, представлены в таблице 4. Видно, что в динамике наблюдения охват юношей профилактическими медицинскими осмотрами в Иркутской области несколько уступает аналогичному показателю по СибВО, а под диспансерное наблюдение в Иркутской области попадает меньшее количество молодых людей. Несмотря на это, при проведении медицинского освидетельствования при первоначальной постановке на воинский учет ежегодно у более 54,6% юношей впервые выявляются заболевания (табл. 4).

Таблица 4

Впервые выявленные заболевания у граждан при проведении первоначальной постановки на воинский учет (%)

Территория	Годы			
	2005	2006	2007	2008
Сибирский военный округ	30,8	30,8	29,3	27,9
Иркутская область	58,1	60,4	56,3	54,6

Вышеприведенные данные свидетельствуют о формальном походе к лечебно-профилактической работе и лечебно-оздоровительным мероприятиям среди подростков и юношей лечебными учреждениями Иркутской области.

По нашему мнению, возможные причины сложившейся ситуации кроются в следующем: во-первых, система обязательного медицинского страхования снизила основной принцип диспансеризации – бесплатность и доступность медицинской помощи; во-вторых, органы управления здравоохранением и военные комиссариаты Иркутской области проводят недостаточный контроль над деятельностью лечебно-профилактических учреждений здравоохранения по вопросам своевременности, полноты и качества проводимых плановых профилактических медицинских осмотров и диспансерного контроля в целом.

Таким образом, негодность к военной службе по состоянию здоровья юношей Иркутской области при первоначальной постановке на воинский учет приобретает в настоящее время угрожающий характер. Основной причиной негодности к военной службе являются психические расстройства, а основной причиной временной негодности – недостаточность питания.

Высокие значения показателя впервые выявленных заболеваний при первоначальной постановке молодых людей призывного возраста на воинский учет, отражают низкий уровень проводимой лечебно-профилактической работы среди подростков и юношей Иркутской области.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Ю.А., Жмакин И.А., Жданов С.В. и др. Особенности внесемейного микросоциального окружения подростков призывного возраста с органическими карди-

алгиями // Проблемы городского здравоохранения: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.И. Вишнякова. – Вып. 10. – СПб., 2005. – С.105-108.

2. Баранов А.А. Здоровье детей в России в опасности //

Мед. сестра. – 1999. – №3. – С.2-4.

3. Белогоров С.Б., Долгих В.В., Смирнов Е.Л. и др. Заболеваемость и негодность к военной службе призывников Иркутской области // Вестник РВМА. – 2008. – №1(прилож.). – С.304-307.

4. Голованов А.В., Ахмедов М.Р. Актуальные проблемы здоровья подростков // Проблемы городского здравоохранения: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.И. Вишнякова. – Вып. 11. – СПб., 2006. – С.282-285.

5. Гончаренко В.Л. Здоровье подростков: основные проблемы и пути решения // Эколого-социальные вопросы защиты и охраны здоровья молодого поколения на пути в XXI век: Материалы IV междунар. конгр. – СПб., 1998. – С.24-26.

6. Куликов В.В., Русанов С.Н., Токарев В.Д., Столяров С.Б. Психическое здоровье лиц призывного возраста // Воен.-мед. журн. – 2007. – №2. – С.8-12.

7. Лисицын Ю.П., Акоюн А.С. Панорама охраны здоровья, реструктуризация медицинской помощи и нерешенные вопросы приватизации в здравоохранении. – М., 1998. – 256 с.

8. Орел В.И., Ким А.В., Гурьева Н.А. Состояние здоровья

юношей-допризывников как критерий качества подготовки молодежи к военной службе // Мат. научно-практ. конф. – Оренбург, 2004. – С.115-117.

9. Осипов А.Г. Социально-гигиенические аспекты здоровья сельской молодежи (по материалам Алтайского края): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 17 с.

10. Осипов Г.В., Левашов В.К., Локосова В.В. Социальная и социально-политическая ситуация в России в 1998 году. – М.: РИЦ ИСПИ РАН, 1999. – 338 с.

11. Погорелов Я.Д. Демографические процессы в здравоохранении // Бюлл. НИИ социал. гигиены, экономики и организации здравоохранения им. Н.А. Семашко. – 1997. – №1. – С.126-190.

12. Положение о военно-врачебной экспертизе. – М., 2003. – 320 с.

13. Уровень жизни населения Иркутской области / Иркутский областной комитет государственной статистики. – Иркутск, 2000. – 90 с.

14. Ядчук В.Н., Клепиков А.Н., Работкин О.Г. и др. Медицинское обеспечение подготовки граждан к военной службе // Военно-мед. журн. – 2003. – № 6. – С.20-23.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Тел. (3952) 24-36-12, E-mail: belogorof110@mail.ru, Белогоров Сергей Борисович – доцент, к.м.н., заведующий кафедрой; Долгих Владимир Валентинович – д.м.н., профессор, зам. директора УРАМН «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН»; Смирнов Евгений Львович – врач-хирург; Козлов Олег Александрович – начальник военно-врачебной комиссии; Чичкалюк Валерий Александрович – доцент, к.м.н.; Атаманюк Александр Болеславович – доцент, к.м.н., заведующий курсом; Тунгусов Евгений Иннокентьевич – к.м.н., заведующий неврологическим отделением 325 военного клинического госпиталя; Тарасов Александр Юрьевич – ст. преподаватель.

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ПОГОРЕЛОВА И.Г., БУЛНАЕВА Г.И. – 2009

### К ВОПРОСУ О РЕГИОНАЛЬНЫХ ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ ФОРМИРОВАНИЯ АДАПТАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ 1 КУРСА

*И.Г. Погорелова, Г.И. Булнаева*

(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. Игнатьева, курс лечебной физкультуры и врачебного контроля, зав. – к.м.н., доц. Г.И. Булнаева)

**Резюме.** В статье рассмотрены основные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы студентов 1 курса Иркутского государственного медицинского университета, приехавших из различных регионов, определен уровень их адаптационного потенциала, обсуждаются вопросы различия в функциональной готовности к обучению в вузе.

**Ключевые слова:** адаптация, адаптационный потенциал, готовность к обучению.

### ON THE REGIONAL FEATURES OF ADAPTATION STATE FORMATION IN THE FIRST-YEAR STUDENTS

*I.G. Pogorelova, G.I. Bulnaeva*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The article is devoted to the discussion of the main indices of the cardiovascular system activity in the first-year students of Irkutsk State Medical University, who arrived from different regions. The level of adaptation potential in these students has been determined, the differences in functional readiness for studying at the University have also been discussed.

**Key words:** adaptation, adaptation potential, readiness for studying.

Проблема сохранения и укрепления здоровья студенческой молодежи в настоящее время привлекает внимание исследователей различных научных направлений, что обусловлено большой численностью данной возрастной группы; снижением качества жизни и здоровья молодежи, определяющим значением уровня здоровья молодежи для здоровья

общества в целом.

Необходимо отметить, что хотя изучению состояния здоровья детского населения и формирующих его факторов посвящено огромное количество работ, большинство их ограничено подростковым возрастом (14-17 лет). В то же время, поступив в ВУЗ, бывший школьник оказывается в новых со-

циальных, психофизиологических, а зачастую и природно-климатических условиях, подвергается воздействию иных неблагоприятных факторов окружающей среды.

Вместе с тем, начало обучения в вузе, тем более медицинском, даже при благоприятных условиях, связано с большими интеллектуальными и психосоматическими перегрузками. Адаптация к новым, специфичным для высшей школы средовым факторам, представляет сложный многоуровневый социально-психологический процесс и сопровождается значительным напряжением компенсаторно-приспособительных систем организма, что в сочетании с постоянным умственным и психофизиологическим напряжением, а также нарушением режима труда, отдыха и питания может привести к развитию целого ряда заболеваний [1,5].

В ряде исследований [2,6] было показано, что в первые годы обучения резкий переход вчерашних школьников к новым специфичным условиям труда и жизни вызывает активную мобилизацию, а затем истощение физических резервов и компенсаторно-приспособительных систем организма студентов, свидетельствующее о переутомлении, особенно ярко проявляющееся у студентов 1 курса. Длительность и успешность процесса адаптации во многом зависит от функциональной готовности, которая определяется достигнутым уровнем биологического развития психофизиологических, в том числе профессионально значимых, функций и качеств подростка. Таким образом, исследование уровня адаптации у студентов первого курса является чрезвычайно актуальным в настоящее время.

В связи с этим целью исследования состояла в определении адаптационных параметров сердечно-сосудистой системы и их сравнительного анализе у студентов 1 курса Иркутского государственного медицинского университета (ИГМУ) в зависимости от региона проживания.

### Материалы и методы

В качестве объекта исследования были определены студенты 1 курса Иркутского государственного медицинского университета 17-18 лет, являющиеся жителями Иркутской области, Забайкальского края, Республик Бурятия и Саха.

Обследование проводилось сотрудниками курса лечебной физкультуры и врачебного контроля ИГМУ. Всего обследовано 669 студентов, из них девушки составляли 68,8%, юноши – 31,2%. Из числа обследованных 479 (71,6%) являлись жителями Иркутской области, 113 (16,9%) – Республики Бурятия, 42 (6,3%) – Забайкальского края и 35 (5,2%) человек – Республики Саха.

Среди студентов 1 курса, приехавших из изучаемых регионов преобладали девушки (от 66,8% из Иркутской области до 77,5% из Забайкальского края). Необходимо отметить, что наибольший удельный вес среди обследуемого контингента составляют городские жители (73,1%). Однако, если из Иркутской области и Республики Бурятия городских студентов 78,5 и 62,8% соответственно, то среди прибывших из Забайкальского края и Республики Саха этот показатель составил 45,0% и 45,7% соответственно.

В ходе медицинского обследования у студентов определялись: основные антропометрические показатели (длина и масса тела), частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АДС и АДД).

Для количественной оценки индивидуального здоровья испытуемых использована методика расчета адаптационного потенциала системы кровообращения по Р.М. Баевскому, которая, по мнению ряда авторов, имеет достаточную степень надежности (индекс надежности составляет 0,82) и обладает достаточно высокой чувствительностью (более 90%) [3,4]

$АП = 0,011ЧСС + 0,014АДС + 0,008АДД + 0,014КВ + 0,009МТ - 0,009Р - 0,27$ ,

где: ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин); АДС – артериальное давление систолическое, мм рт.ст.; АДД – артериальное давление диастолическое, мм рт.ст.; КВ – календарный возраст, годы; МТ – масса тела, кг; Р – рост, см.

Степень адаптации определяли в зависимости от величины АП: удовлетворительная адаптация – 2,1 балла и ниже;

напряжение механизмов адаптации – 2,11-3,2; неудовлетворительная адаптация – 3,21-4,3; срыв адаптации – 4,3 балла и выше.

Данные представляли в виде средних величины (М), стандартной ошибки среднего (m), указывали максимум (max) и минимум (min) выборки, использовали относительные величины. Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием критерия Крискала-Уоллеса и z-критерия. Различия значимы при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных значений адаптационного показателя в баллах (табл. 1), свидетельствует о более высоком напряжении адаптационных механизмов у юношей-горожан, наблюдаемом во всех изучаемых регионах. При этом более высокие значения АП, свидетельствующие о напряжении адаптации, регистрируются у юношей-горожан из Республики

Таблица 1

Значение адаптационного потенциала

Регион проживания	Адаптационный потенциал, баллы (M+m; min-max)			
	юноши		девушки	
	город	село	город	село
Иркутская область	2,056±0,021 (0,87-2,8)	2,037±0,051 (1,5-2,42)	1,941±0,018 (1,12-2,86)	1,975±0,029 (1,26-2,8)
Забайкальский край	2,109±0,06 (1,6-2,8)	2,089±0,02 (1,5-2,4)	2,054±0,065 (1,7-2,5)	1,857±0,045* (1,6-2,18)
Республика Бурятия	1,995±0,081 (1,56-2,94)	2,07±0,043 (1,8-2,347)	1,868±0,035 (1,35-2,47)	1,918±0,055 (1,3-2,371)
Республика Саха	2,176±0,02 (1,55-2,5)	2,068±0,13 (1,5-2,35)	1,952±0,04 (1,7-2,49)	1,789±0,074* (1,0-2,56)

Примечание: \* - различия значимы в сравнении с АП городских жителей.

Саха и Забайкальского края. У девушек процессы адаптации протекают более благоприятно, показатели адаптационного потенциала не превышают порогового значения во всех регионах, за исключением Забайкальского края. Наиболее успешно процессы адаптации протекают у девушек – сельчан Забайкальского края и Республики Саха по сравнению с горожанами, о чем свидетельствуют значимо низкие значения АП. Тогда как у девушек из сельской местности Иркутской области и Республики Бурятия определяется более выраженная степень напряжения адаптационно-компенсаторных механизмов по сравнению с городскими жителями.

При анализе распределения количества студентов из различных регионов по степени адаптации (табл. 2) установлено, что у 71,3% студентов 1 курса ИГМУ определяется удовлетворительная степень адаптации. Наибольшее количество студентов с адаптационным потенциалом, не превышающим пороговый, отмечено среди жителей Республики Бурятия (74,4%), наименьшее – среди приехавших из Республики Саха (Якутия) (59,0%). Также отмечаются некоторые различия в степени адаптации у городских и сельских жителей: удовлетворительный уровень адаптации определен у 72,3% горожан и 68,9% сельчан.

При оценке уровня адаптационного потенциала в зависимости от пола установлено, что студенты-юноши характеризуются несколько худшим его значением по сравнению с девушками. Так, количество студентов-юношей, обладающих удовлетворительной адаптацией, составляет лишь 63,6% против 74,0% девушек. При этом наблюдаются значительные различия в уровнях адаптации среди горожан и сельчан. В частности, наибольшее число студентов-юношей с напряженной адаптацией отмечено среди сельских жителей (44,2%), тогда как девушек-сельчан с аналогичным уровнем адаптации только 29,4%.

При сравнительном анализе уровня адаптации среди городских и сельских жителей, изучаемых регионов, установлено, что наиболее благоприятная картина отмечается в Забайкальском крае среди сельских жителей (83,3% с удовлетворительной адаптацией), тогда как в других регионах количество сельчан с удовлетворительной адаптацией колеблется от 56,5% в республике Саха до 68% в Иркутской области.

Во всех изучаемых регионах отмечается значимо большее число девушек с удовлетворительной степенью адаптации по сравнению с юношами. При этом, если число девушек с удовлетворительной степенью адаптации во всех регионах

Таблица 2

Распределение студентов 1 курса по величине адаптационного потенциала, %

Регионы		Количество студентов, %					
		юноши		девушки		оба пола	
		удовл. адаптация	напряж. адаптация	удовл. адаптация	напряж. адаптация	удовл. адаптация	напряж. адаптация
Иркутская область	всего	65,4	34,6	74,8	25,2	71,7	28,3
	город	65,9	34,1	76,6	23,4	72,8	27,2
	село	61,9	38,1	69,5	30,5	68,0	32,0
Забайкальский край	всего	40,0	60,0	71,0	29,0	66,7	33,3
	город	33,3	66,7	53,3	46,7	50,0	50,0
	село	50,0	50,0	87,5	12,5	83,3	16,7
Республика Бурятия	всего	69,7	30,3	73,7	26,3	74,4	25,6
	город	78,9	21,1	76,9	23,1	77,5	22,5
	село	58,1	42,9	67,9	32,1	64,3	35,7
Республика Саха	всего	30,0	70,0	69,0	31,0	59,0	41,0
	город	25,0	75,0	75,0	25,0	62,5	37,5
	село	33,3	66,7	64,7	35,3	56,5	43,5
Всего	всего	63,6	36,3	74,0	26,0	71,3	28,7
	город	65,8	34,2	75,5	24,5	72,3	27,7
	село	56,8	44,2	71,2	29,4	68,9	31,1

примерно находится на одном уровне и колеблется от 69% в Республике Саха до 74,8% в Иркутской области, то среди юношей наблюдаются значительные отличия: от 30% в Республике Саха до 69,7% в Республике Бурятия.

При оценке полученных результатов выявлено, что наиболее неблагоприятная картина отмечается среди студентов, приехавших из Республики Саха, при этом наибольшую тревогу вызывают юноши-горожане, среди которых лишь у 25% отмечен удовлетворительный уровень адаптации. У девушек, приехавших из этой республики, более благоприятная ситуация и наибольшего внимания требуют девушки-сельчане (35,3%), имеющие напряженную адаптацию.

Неоднозначная картина сложилась у студентов Забайкальского края. Так, выявлено напряжение адаптации у 46,7% девушек и 66,7% юношей-горожан, тогда как у сельчан этот показатель составил 12,5% у девушек и 50,0% среди юношей.

В Республике Бурятия при анализе показателей выявлено примерно равное количество юношей и девушек горожан с

удовлетворительной степенью адаптации (78,9% и 76,9% соответственно), в то время как у сельчан определяется значимо большее число студентов юношей с напряженной адаптацией по сравнению с девушками.

У студентов Иркутской области более благоприятная ситуация характерна для девушек (74,8% имеют удовлетворительную адаптацию), при этом у 30,5% девушек-сельчан характеризуется напряжение адаптационных механизмов. У юношей ситуация более тревожная – лишь 65,4% имеют удовлетворительный уровень адаптации, при этом среди сельчан это значение ниже (61,9%).

Таким образом, существуют различия в уровне адаптации у студентов 1 курса, приехавших из различных регионов. Наиболее благоприятная ситуация отмечается у студентов из Иркутской области и Республики Бурятия. Наибольшую тревогу вызывают студенты из Республики Саха. Определены значимые различия в уровне адаптации в зависимости от пола и условий проживания, наиболее приспособлены к обучению в вузе жители городских поселений. Для успешной адаптации к обучению в вузе, предупреждению неблагоприятных изменений в состоянии здоровья рекомендуется: введение в программу медицинского осмотра студентов 1 курса определение адаптационного потенциала; выделение в группу риска, студентов с напряженной и неудовлетворительной адаптацией; разработку для них индивидуальных оздоровительных программ.

эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья // Физиол. человека. – 1998. – Т 24. №3. – С.79-85.

5. Корденко А.Н., Соколова Н.В., Ушаков И.В. Влияние условий обучения в институте на некоторые физиологические показатели студентов // Физиол. и психол. мотивации: Межрегион. сб. науч. работ. – Вып. 2. – Воронеж, 1998. – С.100.

6. Севрюкова Г.А. Адаптивные изменения функционального состояния и работоспособность студентов в процессе обучения // Гиг. и сан. – 2006. – №1. – С.72-74.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимова М.Ю., Альбицкий В.Ю., Галлямова Ю.А., Созинов А.С. Здоровье молодежи – Казань: Медицина, 2007. – 220 с.

2. Артеменков А.А. Изменение вегетативных функций у студентов при адаптации к умственным нагрузкам // Гиг. и сан. – 2007. – №1. – С.62-64.

3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.

4. Безматерных Л.Э., Куликов В.П. Диагностическая эф-

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, E-mail: pogorelova\_irine@mail.ru, Погорелова Ирина Геннадьевна – к.м.н., доцент, Булнаева Галина Иосифовна – к.м.н., доцент, зав. курсом.

© СТОМ Д.И., БОЯРОВА Н.А., БАЛАЯН А.Э., ДАГУРОВ А.В., САКСОНОВ М.Н. – 2010

#### НЕКОТОРЫЕ ПУТИ ВЛИЯНИЯ ГУМАТОВ НА ОРГАНИЗМ

Д.И. Стом, Н.А. Боярова, А.Э. Балаян, А.В. Дагуров, М.Н. Саксонов

(Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. А.И. Смирнов, Научно-исследовательский институт биологии при Иркутском государственном университете, директор – к.б.н. Н.И. Гранина, лаборатория водной токсикологии, зав. – д.б.н., проф. Д.И. Стом)

**Резюме.** Анализировали эффекты препаратов гуматов и углеводородокисляющих микроорганизмов на агрегатное состояние эмульсий растительного масла, маргарина и свиного жира. Показано, что определённые концентрации гуматов наряду с суспензиями алканотрофных микроорганизмов и растворами поверхностно-активных веществ уменьшают средний диаметр и количество крупных капель эмульсий жиров.

**Ключевые слова:** гуминовые вещества, олеофильные продукты, микроорганизмы, гидрофобные вещества, эмульсии, дисперсность.

#### SOME WAYS OF HUMATES INFLUENCE ON ORGANISM

I. Stom, N.A. Boyarova, A.E. Balayan, A.V. Dagurov, M.N. Saxonov

(Scientific Research Institute of Biology at Irkutsk State University)

**Summary.** Effects of humates samples and hydrocarbon oxidizing microorganisms on aggregate state of plant oil emulsions, margarine and seam were analysed. Several concentrations of humates as well as alcanotrophic microorganisms suspensions and detergents solutions are shown to decrease the average size and number of large drops of fat emulsions.

**Key words:** humates, oleophilic products, microorganisms, hydrophobic substances, emulsions, dispersity.

В литературе имеются указания на то, что гуматы снижают негативное действие некоторых ядов [1,9,10]. Известно, что микроорганизмы, в частности нефтеокисляющие, способны вырабатывать биосурфактанты – биологические поверхностно-активные вещества, способствующие интенсификации процессов детоксикации гидрофобных загрязнителей [7]. По мнению некоторых исследователей, детоксикация ядов и ряд других биологических эффектов, вызываемых гуматами, связаны с их поверхностно-активными свойствами [3,5,6]. Цель данного сообщения – проверка взаимосвязи биологических эффектов гуматов с их поверхностно-активными свойствами.

### Материалы и методы

Для проведения исследований брали вегетативные клетки непатогенного штамма *Yarrowia lipolytica*. Эта культура входит в состав углеводородокисляющего микробиологического препарата «Деворойл». Препарат разработан в Институте микробиологии РАН и Научно-производственном предприятии «Биотехинвест» [2]. Нефтеокисляющие штаммы культивировали на синтетической среде №1 для углеводородокисляющих микроорганизмов следующего состава:  $\text{KNO}_3$  – 0,40%;  $\text{MgSO}_4$  – 0,08%;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 0,06%;  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  – 0,14%; водопроводная вода; pH 7,2 [4].

В работе использовали следующие гидрофобные вещества: рафинированное подсолнечное масло («Злато»), маргарин «Домашний», свиной жир. Непосредственно перед опытами маргарин и свиной жир предварительно плавил, нагревая их на водяной бане до 42°C и 85°C соответственно. Для более четкого отличия гидрофобной фазы от гидрофильной растительное масло, жир и маргарин подкрашивали красителем «Судан-IV».

Источником гуминовых веществ служил коммерческий препарат гумата калия – «Powhumus» (Humintech Ltd., Германия). Его производят по стандартной технологии мокрой щелочной экстракцией из окисленного угля (леонардита).

Эффекты гуминовых веществ сопоставляли с действием такого типичного неионогенного поверхностно-активного вещества как «Tween-20» и суспензий углеводородокисляющих микроорганизмов. Влияние гуматов, ПАВ и суспензий клеток *Y. lipolytica* на капли эмульсий определяли, смешивая олеофильные вещества и суспензии микроорганизмов (титр  $\sim 10^7$  КОЕ/мл) в соотношении 1:4. Затем смесь 2 минуты эмульгировали на магнитной мешалке и отстаивали 10 минут. Микроскопирование проводили при увеличении 10×40. Диаметр капель в эмульсиях липидов определяли при помощи окулярмикрометра.

Все эксперименты проводили не менее чем в 5 независимых опытах с 3 параллельными измерениями в каждом. Для статистической обработки полученных данных пользовались общепринятыми методами [8] с применением пакета программ Statgraf 3.0 и Excel 2003. Значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Выводы сделаны при вероятности безошибочного прогноза  $p \geq 0,95$ .

### Результаты и обсуждение

На первом этапе исследовали влияние гуминовых веществ и углеводородокисляющих микроорганизмов на агрегатное состояние эмульсий липофильных продуктов. Анализ результатов экспериментов выявил сходный характер эф-

фектов, вызываемых присутствием гумата «Powhumus» (1 г/л) и суспензии *Y. lipolytica* ( $\sim 10^7$  КОЕ/мл). При микроскопировании было хорошо видно, что в обоих случаях происходило уменьшение количества крупных и увеличение числа мелких капель эмульсий растительного масла. Материалы, приведённые в таблице 1 и на рисунке 1, наглядно демон-

Таблица 1

Влияние растворов 1 г/л «Powhumus» и суспензии *Y. lipolytica* ( $\sim 10^7$  КОЕ/мл) на усреднённый диаметр капель эмульсии 1 мл/л растительного масла

Время экспозиции, ч	Средний диаметр одной капли эмульсии растительного масла, мкм		
	Вода (контроль)	Гумат	Суспензия <i>Y. lipolytica</i>
1/3	8,6±1,9	5,7±0,6	5,7±0,5
1	9,2±1,9	4,5±0,5	3,9±0,3
3	11,3±2,6	4,6±0,6	9,4±3,1
24	11,6±2,7	3,8±0,9	5,8±0,7

стрируют рост количества капель эмульсий растительного масла с более маленьким диаметром и уменьшение числа

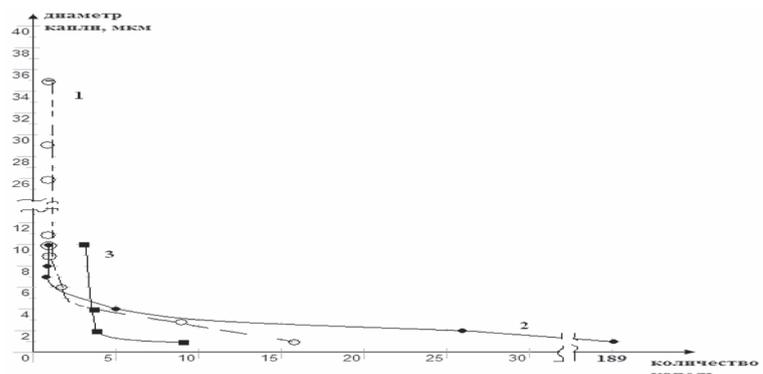


Рис. 1. Влияние раствора 1 г/л «Powhumus» и суспензии *Y. lipolytica* ( $\sim 10^7$  КОЕ/мл) на количество и диаметр капель эмульсии 1 мл/л растительного масла непосредственно после эмульгирования: 1 – контроль (растительное масло + вода); 2 – растительное масло + «Powhumus»; 3 – растительное масло + суспензия *Y. lipolytica*.

капель с большим диаметром, и, соответственно, снижение средних диаметров, объемов и площадей поверхности ка-

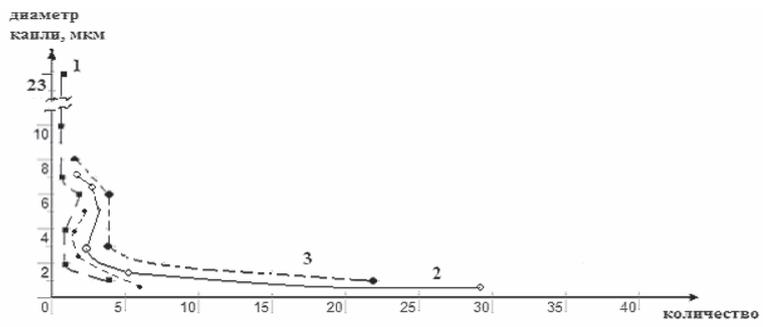


Рис. 2. Влияние раствора 1 г/л «Powhumus» и суспензии *Y. lipolytica* ( $\sim 10^7$  КОЕ/мл) на количество и диаметр капель эмульсии 1 мл/л растительного масла через 24 часа после эмульгирования: 1 – контроль (растительное масло + вода); 2 – растительное масло + «Powhumus»; 3 – растительное масло + суспензия *Y. lipolytica*; 4 – растительное масло + суспензия *Y. lipolytica* + «Powhumus».

пель эмульсий растительного масла под действия растворов 1 г/л гумата и суспензии углеводородокисляющих микроорганизмов ( $\sim 10^7$  КОЕ/мл).

Непосредственно после эмульгирования в присутствии

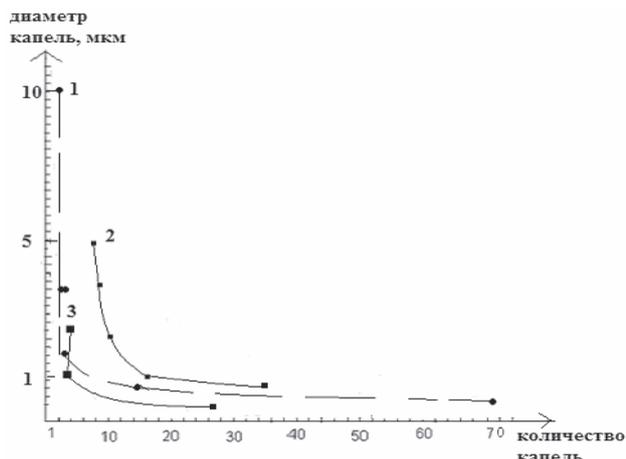


Рис. 3. Влияние раствора 1 г/л «Powhumus» на количество и диаметр капль эмульсии свиного жира (1 мл/л) через 24 часа после эмульгирования: 1 – контроль (свиной жир + вода); 2 – свиной жир + гумат; 3 – свиной жир + суспензия *Y.lipolytica*.

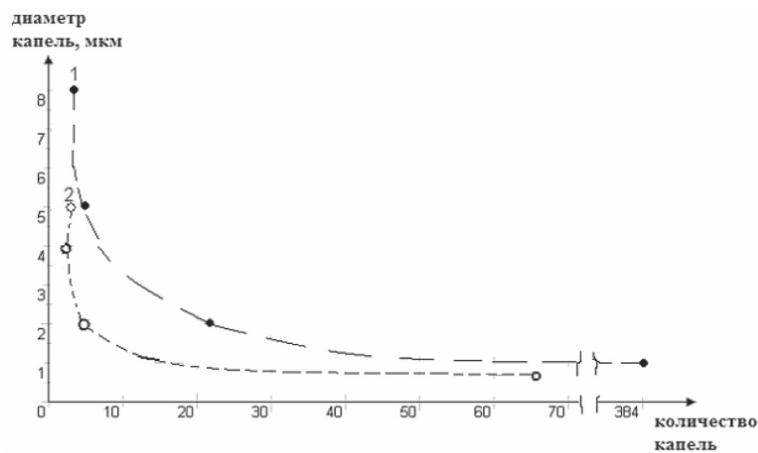


Рис. 4. Влияние раствора 1 г/л «Powhumus» и на количество капль 1мл/л маргарина разного диаметра непосредственно после эмульгирования: 1 – контроль (маргарин + вода); 2 – маргарин + гумат.

гумата отмечено и падение среднего диаметра капль эмульсии свиного жира. Например, при добавлении «Powhumus» в концентрации 1 г/л усреднённый диаметр капль эмульсии свиного жира снижался с  $28,3 \pm 3,2$  мкм в контроле до  $12,4 \pm 1,4$  мкм. При уменьшении содержания гумата до 0,1 и 0,5 г/л диаметр капль составлял –  $19,8 \pm 4,2$  и  $13,6 \pm 2,8$  мкм соответственно. Данные по влиянию раствора 1 г/л «Powhumus» и суспензии *Y. lipolytica* на эмульсии свиного жира приведены на рисунке 3. Из него следует, что через 24 часа после эмульгирования гумат «Powhumus» и углеводородразрушающие микроорганизмы инициировали падение количества капль эмульсии свиного жира с большим диаметром.

Уменьшение среднего диаметра капль эмульсии свиного жира шло также и под действием «Tween-20». Наибольший эффект проявлялся при добавлении ПАВ в концентрации 1 мл/л. При этом средний диаметр капль эмульсии уменьшался с  $28,3$  мкм (в контроле) до  $10,05$  мкм.

Результаты опытов с эмульсиями маргарина оказались схожими с материалами экспериментов, полученными в варианте со свиным жиром. Через 20 минут после эмульгирования в растворе, содержащем 1 г/л препарата «Powhumus», усреднённый диаметр капль маргарина составлял  $3,9 \pm 0,4$  мкм, а в воде –  $7,8 \pm 1,8$  мкм, т.е. в контроле средний диаметр капль был ровно в два раза, крупнее, чем в присутствии гумата (рис. 4).

Таким образом, гуматы при определённых концентрациях способны, действуя подобно культурам углеводородразрушающих микроорганизмов и ПАВ, диспергировать гидрофобные вещества, инициируя уменьшение среднего диаметра капль эмульсии жиров (животного жира, растительного масла и получаемых из них продуктов – маргарина).

Авторы признательны И.А. Борзенкову за предоставление культур *Yarrowia lipolytica*, B.Stern «Humintech GmbH, Германия» за препарат «Powhumus», а Ю.В. Макушеву – за «Гумат-80».

Работа выполнена при финансовой поддержке Аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 гг.)» (проект РНП.2.2.2.3/8061) и совместно российско-китайского гранта РФФИ - ГФЕНа № 06-04-39003.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокова Т.И., Грачева О.Г. Влияние различных детоксикантов на остаточное содержание свинца в тканях цыплят // Сибирский экологический журнал. – 2000. – № 3. – С.257-261.
2. Борзенков И.А., Ибатуллин Р.Р., Милехина Е.И. и др. Использование микроорганизмов при ликвидации нефтяных загрязнений почв // Конф. «Интродукция микроорганизмов в окружающую среду». – М., 1994. – С.14-15.
3. Дагуров А.В., Стом Д.И., Вятчина О.Ф. и др. О механизме антидотного действия гуматов по отношению к нефтепродуктам // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6. – С.143-146.
4. Практикум по микробиологии / Под ред. А.И. Нетрусова. – М.: Академия, 2005. – 604 с.
5. Стом Д.И., Дагуров А.В. Комбинированное действие нефтепродуктов и «Гумата» на дафний // Сибирский экологический журнал. – 2004. – №1. – С.35-40.

6. Стом Д.И., Таран Д.О., Потапов Д.С. Влияние гумата «Powhumus» на токсичность тяжелых металлов и ароматических углеводородов // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 6. – 170-172.
7. Kuyukina M.S., Ivshina I.B., Litvinenko L.V., et al. Biosurfactant enhanced crude oil mobilization in a soil system: laboratory simulation and mathematical modeling // Proc. Second European Bioremediation Conference. – Chania, Greece, 2003. – P.83-86.
8. Piegorsch W.W., Bailer A.J. Statistics for Environmental Biology and Toxicology (Interdisciplinary Statistics). London: Chapman & Hall, 1997. – 579 p.
9. Shermer C.L., Maciorowski K.G., Bailey C.A., et al. Caecal metabolites and microbial populations in chickens consuming diets containing a mined humate compound // J. Sci. Food Agric. – 1998. – Vol.77. – P.479-486.
10. Steinberg C.E.W. Ecology of humic substances in freshwaters. Berlin: Springer, 2003. – 332 p.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск-3, ул. Ленина, 3, а/я 24, т. (3952)34-34-37, факс (3952)34-00-07, E-mail: adagurov@mail.ru, stomd@mail.ru, Научно-исследовательский институт биологии при Иркутском государственном университете; Стом Дэвард Иосифович – д.б.н., профессор кафедры зоологии беспозвоночных Иркутского государственного университета; Боярова Надежда Анатольевна – студентка биолого-почвенного факультета; Балаян Алла Эдуардовна – к.б.н., в.н.с.; Дагуров Алексей Владимирович – к.б.н., с.н.с.; Саксонов Михаил Наумович – к.б.н., в.н.с.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© РАЗУВАЕВА Я.Г., НИКОЛАЕВ С.М., КАБАЧУК Н.В., НАГАСЛАЕВА О.В. – 2010

## ВЛИЯНИЕ СОПЛОДИЙ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*HUMUS LUPULUS L.*) НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БЕЛЫХ КРЫС

Я.Г. Разуваева, С.М. Николаев, Н.В. Кабачук, О.В. Нагаслаева

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

**Резюме.** Введение белым крысам экстракта шишек хмеля в дозах 200 и 300 мг/кг снижает уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и повышает ориентировочно-исследовательское поведение в тесте «открытое поле». Исследуемый экстракт в дозе 200 мг/кг стимулирует когнитивные функции у крыс, что выражается в улучшении выработки и сохранности условного рефлекса пассивного избегания.

**Ключевые слова:** экстракт шишек хмеля, «открытое поле», УРПИ.

## INFLUENCE OF HOP STROBILES (*HUMUS LUPULLUS L.*) ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE NERVOUS SYSTEM IN RATS

Ya.G. Razuvaeva, S.M. Nikolaev, N.V. Kabachuk, O.V. Nagaslaeva

(Institute of General and Experimental Biology of SB RAS)

**Summary.** The administration of the hop strobile extract in the dose of 200 and 300 mg/kg to white rats decreases the level of anxiety, relaxes the passive-defensive reaction and increases orientation and investigative behavior in the «open field» test. The given extract in the dose of 200 mg/kg stimulates cognitive functions in rats improving the development and preservation of the conditional reflex of passive avoidance.

**Key words:** hop strobile EXTRACT, «open field», conditional reflex of passive avoidance.

Хмель обыкновенный (*Humulus lupulus L.*) – многолетняя двудомная травянистая лиана, произрастающая на всей территории России, кроме Крайнего Севера и широко применяющийся в научной и народной медицине [1,2,4,6]. Соплодия хмеля в России разрешены к использованию в качестве анальгезирующего, противоязвенного, седативного и снотворного средств [1,4]. Он входит в состав таких препаратов, как урлесан, валокордин и валоседан [5], а также в состав различных сборов [4]. В Институте общей экспериментальной биологии разработан сухой экстракт шишек хмеля обыкновенного (ЭШХ), полученный путем последовательной экстракции разными типами экстрагентов.

Целью исследования явилось определение влияния ЭШХ на функциональное состояние нервной системы у белых крыс.

### Материалы и методы

Исследования проведены на 50 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой тела 160-180 г. Животные были разделены на 5 групп, в каждую входило по 10 животных обоего пола в равных соотношениях. Животным I-III опытных групп в течение 5 дней до проведения экспериментов вводили внутривенно ЭШХ в дозах 100, 200 и 300 мг/кг соответственно. Крысы четвертой опытной группы получали препарат сравнения – экстракт валерианы (ЭВ) в дозе 120 мг/кг, животные контрольной группы – очищенную воду в эквивалентном объеме по аналогичной схеме введения. Тестирование животных в экспериментальных установках проводили через 1 час после последнего введения исследуемых средств.

Влияние ЭШХ и ЭВ на спонтанную двигательную активность, на ориентировочно-исследовательское поведение и эмоциональность животных изучали с помощью теста «открытое поле». За поведением крыс в экспериментальной установке наблюдали в течение 3 минут [3]. Регистрировали горизонтальную активность (число пересеченных центральных и периферических квадратов), вертикальную активность (число подъемов на задние лапы), число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), количество животных, посетивших центральные квадраты, и латентный период захода в центральные квадраты. Эмоциональное состояние животных определяли по количеству дефекационных шариков, грумингу (число умываний). Об общей двигательной активности судили по сумме вертикального, горизонтального компонентов и норковому рефлексу [3].

Влияние ЭШХ и ЭВ на процессы обучения и памяти у интактных животных исследовали по выработке и сохранности условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [3]. Во время обучения крысу помещали в освещенный отсек 2-х секционной камеры. Как правило, через некоторое время после начала сеанса обучения, называемое латентным периодом, все животные предпочитали темный отсек и проводили в нем большую часть времени. Регистрировали время перехода в темную половину установки (латентный период) и суммарное время пребывания в темном и светлом отсеках в течение 200 с наблюдения. Сразу после перехода, животных подвергали двукратному не избегаемому электрошоковому раздражению переменным током (20-30 мА, 1с, 50 Гц), силу которого подбирали индивидуально. Латентный период и время проведения в темном отсеке регистрировали до обучения и через 1 час, 24 часа и 7 суток после выработки рефлекса.

Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считались существенными при  $p \leq 0,05$  [7].

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что помещение белых крыс, получавших ЭШХ в дозах 200 и 300 мг/кг и ЭВ в дозе 200 мг/кг, в незнакомые условия приводило к увеличению общей двигательной активности в 1,6; 2,8 и 2,1 раза соответственно (табл. 1) по сравнению с таковым показателем у животных контрольной группы. При этом введение крысам ЭШХ в данных дозах и ЭВ значительно увеличивало количество посещений животными не только периферических, но и центральных квадратов. Латентный период захода в центральные квадраты у крыс, получавших ЭШХ в дозах 200 и 300 мг/кг и ЭВ, был ниже такового этого показателя у животных контрольной группы на 22, 35 и 26% соответственно. При этом 50% животных, получавших ЭШХ в дозе 300 мг/кг и ЭВ в дозе 120 мг/кг, посетили центральные квадраты, тогда как у животных контрольной группы этот показатель составил 30%. У животных, получавших ЭШХ и ЭВ, на фоне повышения горизонтальной активности наблюдалось существенное увеличение вертикальной активности и норкового рефлекса (табл. 1).

Повышение ориентировочно-исследовательской активности у белых крыс II-IV опытных групп можно объяснить снижением у них уровня эмоциональности (табл. 1). Так, у

Влияние экстракта шишек хмеля и экстракта валерианы на ориентировочно-исследовательское поведение и эмоциональную реакцию у белых крыс в тесте «открытое поле»

Показатели		Группы животных				
		контрольная (H <sub>2</sub> O)	опытная I (ЭШХ, 100 мг/кг)	опытная II (ЭШХ, 200 мг/кг)	опытная III (ЭШХ, 300 мг/кг)	опытная IV (ЭВ)
Общая двигательная активность		15,8±3,51	13,9±2,68	23,5±4,23	36,0±6,29*	33,1±4,12*
Горизонтальная активность	Количество центральных квадратов	2,0±1,23	2,0±0,72	2,6±1,03	5,3±1,54	2,5±0,82
	Количество периферических квадратов	9,3±2,90	8,8±1,75	12,5±2,89	16,4±2,89	18,0±1,54*
Количество животных, посетивших центральные квадраты, %		30	30	40	50	50
Латентный период захода в центральный квадрат, сек		113,0±6,84	85,6±5,67	89,0±10,30	85,6±9,3	83,8±12,30
Вертикальная активность		3,1±0,62	3,2±0,61	4,7±0,92	7,4±1,54*	5,7±1,34*
Норковый рефлекс		1,4±0,41	-	3,3±1,03	7,1±1,44*	4,8±0,10*
Количество дефекационных шариков		3,7±0,51	2,0±0,41*	2,3±0,51*	2,2±0,38*	1,7±0,31*
Количество актов груминга		2,2±0,51	1,8±0,41	1,2±0,10	0,7±0,31*	2,0±0,41

Примечание: здесь и далее \* - значения значимы по сравнению с данными у животных контрольной группы при  $p \leq 0,05$ .

животных, получавших ЭШХ в дозах 200 и 300, отмечали уменьшение количества дефекационных шариков в среднем на 38% и количества актов груминга в 1,8 и 3,1 раза соответственно по сравнению с таковыми показателями у контрольных животных. На фоне введения препарата сравнения – ЭВ у крыс наблюдали снижение количества дефекационных шариков в 2,2 раза по сравнению с таковыми показателями у животных контрольной группы. Следовательно, введение животным ЭШХ в дозах 200 и 300 мг/кг и ЭВ вызывает у крыс ускорение процессов адаптации и снижение тревожно-оборонительной реакции.

Введение ЭШХ в дозе 100 мг/кг не оказывало значимого влияния на показатели поведения у белых крыс в тесте «открытое поле» (табл. 1).

Для оценки влияния веществ на процессы обучения и памяти в норме и при патологии используется широкий набор моделей. Наиболее часто применяют метод условной реакции пассивного избегания. Основным преимуществом этого метода является быстрая выработка рефлекса (обучение с одной пробы) и возможность дифференцированно воздействовать на различные фазы памяти [3]. Крысы по характерному для грызунов норковому рефлексу предпочитают большую часть времени проводить в темном отсеке камеры, чем в светлом. Курсовое введение животным ЭШХ во всех исследуемых дозах и ЭВ в дозе 120 мг/кг не оказывало влияния на данный показатель. Так, животные всех опытных групп до обучения большую часть времени проводили в темном отсеке установки (табл. 2).

При проверке выработки УРПИ установлено (табл. 2), что курсовое введение животным ЭШХ в дозах 100 и 200 мг/кг увеличивало латентный период через 1 час после выработки рефлекса на 15 и 25% соответственно по сравнению с данными у крыс контрольной группы и сокращало общее время пребывания их в темном отсеке.

Результаты проверки сохранности рефлекса показали, что введение белым крысам ЭШХ в дозе 200 мг/кг вызывает

более прочную тенденцию сохранности памятного следа по сравнению с показателями у животных первой, третьей и четвертой опытных групп (табл. 2). Так, у животных второй опытной группы латентный период повышается через 24 часа и 7 суток на 29 и 71%, тогда как у крыс третьей опытной группы – на 12 и 34% соответственно по сравнению с таковым показателем у животных контрольной группы. Введение животным ЭШХ в дозе 100 мг/кг и ЭВ в дозе 200 мг/кг не оказывало влияния на сохранность УРПИ (табл. 2).

Данное влияние ЭШХ на функциональное состояние ЦНС обусловлено предположительно в нем комплексом биологически активных веществ:  $\alpha$ - и  $\beta$ -кислоты, халконы (ксантогумол, изоксантогумол, дезметилксантогумол), флавоны, проантоцианидины и другие [2,4,6]. Установлено, что фракции соплодий, содержащие  $\alpha$ - и  $\beta$ -кислоты, оказывают выраженное седативное и антидепрессивное действие [10,12]. Халконы и проантоцианидины обладают антиоксидантной активностью, ингибируя окисление липопротеидов низкой плотности [8,11], при этом активность ксантогумола превосходит таковую  $\alpha$ -токоферола и изофлавоноида гени-

Таблица 2  
Влияние экстракта шишек хмеля и экстракта валерианы на процессы обучения и памяти у интактных крыс

№ п/п	Группы животных	До обучения	Через 1 час	Через 24 часа	Через 7 суток
1.	Контрольная (H <sub>2</sub> O)	8,1±0,4	145,5±17,5	140,0±19,4	91,0±19,6
2.	Опытная I (ЭШХ, 100 мг/кг)	7,0±0,5	168,5±18,0	133,3±17,5	105,4±20,4
3.	Опытная II (ЭШХ, 200 мг/кг)	7,6±0,4	182,2±16,5*	180,0±18,6*	156,0±20,4*
4.	Опытная III (ЭШХ, 300 мг/кг)	7,1±0,4	156,6±20,4	162,2±19,1	122,4±14,9
5.	Опытная IV (ЭВ)	7,5±0,4	134,0±20,4	132,8±20,4	109,0±20,4
Время пребывания в темной камере, с					
1.	Контрольная (H <sub>2</sub> O)	189,8±1,7	54,5±17,5	60,0±19,4	108,5±19,6
2.	Опытная I (ЭШХ, 100 мг/кг)	187,6±3,4	31,5±18,0	66,6±16,5	77,9±20,4
3.	Опытная II (ЭШХ, 200 мг/кг)	190,1±1,7	6,66±1,2*	20,0±18,6*	44,0±20,4*
4.	Опытная III (ЭШХ, 300 мг/кг)	191,4±1,1	38,8±18,5	32,7±15,9	67,2±20,4
5.	Опытная IV (ЭВ)	190,5±0,9	70,0±18,5	61,3±20,4	89,3±20,4

стеина [9]. На сегодняшний день проантоцианидины хмеля рассматриваются как потенциальные средства для предотвращения таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероза и инсульта [12].

Таким образом, полученные в ходе тестирования в «открытом поле» данные (увеличение вертикальной, горизонтальной активности и норкового рефлекса, снижение количества дефекаций и актов груминга), позволяют заключить, что введение крысам ЭШХ в дозах 200 и 300 мг/кг снижает у них уровень тревожности, ослабляет пассивно-оборонительную реакцию и повышает ориентировочно-исследовательское поведение. Данное влияние сопоставимо с эффектом экстракта валерианы. Введение ЭШХ в дозе 200 мг/кг стимулирует когнитивные функции у крыс, что выражается в улучшении выработки условного рефлекса и сохранности памятного следа в отдаленные после обучения сроки в тесте УРПИ.

Растительные ресурсы. – 2008. – Т.44. Вып.2. – С.132-154.

3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – С.253-263.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб., 2001. – 663 с.
2. Беленовская Л.М., Буданцев А.Л. Компонентный состав и биологическая активность *Humulus lupulus* L. (Cannabaceae): обзор результатов исследований последних десятилетий//

4. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: Учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – СПб., 2004. – 765 с.
5. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2008. – 1206 с.
6. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – Т.1. – СПб.; М., 2008. – 421 с.
7. Сергиенко В.И., Бондаренко И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 256 с.
8. Diaz M.N., Frei B., Vita J.A., Keaney J.F.Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P.408-416.
9. Miranda C.L., Stevens J.F., Ivanov V., et al. Antioxidant and

- prooxidant actions of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro // J. Agric. Food Chem. – 2000 – Vol. 48. № 9 – P.3876-3884.
10. Schiller H., Forster A., Vonhoff C., et al. Sedating effects of Humulus lupulus L. extracts // Phytomed. – 2006. – Vol. 13. № 8. – P.535-541.
11. Stevens J.F., Miranda C.L., Wolters K.R., et al. Identification and in vitro biological activities of hop proanthocyanidins: Inhibition of nNOS activity and scavenging of reactive nitrogen species // J. Agric. Food Chem. – 2002. – Vol. 50. № 12. – P.3435-3443.
12. Zanolini P., Zavatti M., Rivasi M., et al. Evidence that beta-acids fraction of hops reduced central GABAergic neurotransmission // J. Ethnopharmacol. – 2007. – Vol. 109. № 1. – P.87-92.

**Информация об авторах:** Тел.: (3012)433713 E-mail: tatur75@mail.ru; Разуваева Янина Геннадьевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, заведующий Отделом биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Кабачук Наталья Викторовна – аспирант лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Нагаева Ольга Васильевна – к.фарм.н., младший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований ИОЭБ СО РАН

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ПЬЯННИКОВ В.В., АХМЕДОВ В.А., БЕРЕЗНИКОВ А.В., ВАСЬКИНА Т.В. – 2010

### ВЛИЯНИЕ АДЕМЕТИОНИНА НА РЕЗУЛЬТАТЫ АНТИФИБРОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

В.В. Пьянников, В.А. Ахмедов, А.В. Березников, Т.В. Васькина  
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков,  
кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

**Резюме.** Было обследовано 30 больных с изолированным хроническим вирусным гепатитом С и 30 больных с ХГС+ХГВ. Каждая из групп была разделена на две равные подгруппы. Больные первой подгруппы получали терапию по стандартной схеме с применением интерферона и рибавирина, а больным второй подгруппы еще в дополнение к проводимой терапии перорально назначали препарат адеметионин по 400 мг 2 раза в день (гептрал). В группе больных ХГС+ХГВ на фоне включения в схему адеметионина было получено значимое снижение показателей АлАТ, ЩФ, ГГТП, тимоловой пробы ( $p < 0,05$ ). Также значительно улучшались показатели косоугольного внешнего размера правой доли печени по данным УЗИ ( $p < 0,05$ ) и среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии. Таким образом, включение адеметионина в схему терапии при сочетании ХГС и ХГВ приводит к значительному замедлению темпов формирования ФП и поэтому представляется целесообразным в качестве комплексной антифиброзной терапии.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, фиброзирование печени, адеметионин.

### THE INFLUENCE OF ANTIFIBROTIC TREATMENT WITH ADEMETHIONINE ON FIBROTIC PROCESS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

V.V. Pyannikov, V.A. Akhmedov, A.V. Bereznikov, T.V. Vaskina  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** 30 patients with isolated viral hepatitis C and 30 ones with combination of viral hepatitis C+B have been investigated. The patients were divided into 2 groups with 15 patients in each group. The first group received ordinary antiviral treatment with combination of interferon and ribavirin. The second group in addition to usual antiviral treatment received ademethionine (Heptral). In the group of patients with combination of viral hepatitis C+B, who received Heptral, the significant decrease of Alt, GGT, timol probe has been observed ( $p < 0,05$ ). In addition the decrease of liver size ( $p < 0,05$ ) and elastic liver coefficient, that reflected fibrotic processes, have been defined. Combination of usual antiviral treatment with ademethionine of viral hepatitis C+B leads to significant decrease of fibrotic processes in hepatic tissue.

**Key words:** viral hepatitis C, liver fibrosis, ademethionine.

Хронический гепатит (ХГС) отличается длительным субклиническим или малосимптомным течением, что существенно затрудняет его диагностику. Минимальные клинические проявления не исключают обнаружения при морфологическом исследовании ткани печени умеренной и высокой активности патологического процесса. У 20-40% больных ХГС происходит формирование цирроза печени (ЦП), причем в течение длительного времени цирроз остается компенсированным и, как правило, нераспознанным [7]. Темпы формирования ЦП имеют экспоненциальное значение, то есть с увеличением сроков возрастает скорость накопления

внеклеточного матрикса в паренхиме печени детерминирующего прогрессирование фиброза печени (ФП).

В связи с этим актуальной представляется необходимость проведения специфической антифиброзной терапии больным с ХГС. В настоящее время существуют данные об эффективности адеметионина (Гептрал, Abbott, USA) при ФП, ассоциированном с алкогольной болезнью печени у человека [4]. Однако при вирусных гепатитах в доступных литературных источниках влияние адеметионина на ФП не изучалось.

Цель исследования. Оценить влияние адеметионина в

составе комплексной терапии на формирование фиброза печени при изолированном хроническом вирусном гепатите С, а также при хронических вирусных гепатитах смешанной этиологии (С+В).

### Материалы и методы

Под наблюдением находились две группы больных, включающие 30 человек с ХГС и 30 больных с ХГС+ХГВ. Каждая из групп была разделена на две равные подгруппы. Больные первой подгруппы получали терапию по стандартной схеме с применением интерферона и рибавирина, а больные второй подгруппы – еще в дополнение к проводимой терапии перорально препарат адеметионин по 400 мг 2 раза в день (гептрал). Исследование проведено с одобрения этического комитета при Омской государственной медицинской академии. До момента исследования больные не получали стандартных схем этиотропной противовирусной терапии. Средний возраст больных составил – 42,32±2,09 лет (от 23 и до 80 лет). Среди больных в эпидемиологическом анамнезе употребление наркотиков зафиксировано у 14 (23,3%), операции, гемотрансфузии и прочие инвазивные вмешательства – у 34 (56,7%), наличие факторов риска не установлено у 12 (20%) больных. Среди больных каждой подгруппы было по одному – в первые выявленными циррозами печени.

У всех больных изучали в динамике клиническое течение заболевания, биохимические показатели: общий белок, АлАТ и АсАТ, щелочную фосфатазу (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), общий холестерин, общего, прямой и непрямого билирубин, тимоловую пробу.

Инструментальные методы диагностики включали в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и эзофагогастродуоденоскопию (ФГДС) (для исключения выраженной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки). Диагноз хронического вирусного гепатита основывался на наличии маркеров HCV-инфекции (aHCV, aHCVIgM, aHCVcoreNS) и HBV-инфекции (HBsAg, aHBcor, aHBcorIgM, HBeAg, aHBe) и наличия изменений типичных для хронических диффузных заболеваний печени по данным УЗИ. Также всем больным проводилось ПЦР крови, выявляющая наличие РНК HCV.

Всем больным проводилось исследование методом кратковременной эластографии при помощи аппарата "Фиброскан" (Echosens, Франция).

Все вышеизложенные показатели отслеживались в динамике, через 3 месяца после проведения терапии.

Значимость различий средних значений оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона. Различия между качественными признаками оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Все расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием программы SPSS v. 11.5.0 for Windows.

### Результаты и обсуждение

В группе больных с изолированным ХГС биохимический ответ, заключающийся в значимом снижении значений АлАТ с 89,55±13,62 ед/л до 57,55±7,88 ед/л ( $p < 0,05$ ), был получен в

подгруппе больных, не получавших адеметионин дополнительно к основной терапии (табл. 1).

Зато в подгруппе больных ХГС, получавших адеметионин, значимо большее снижение претерпели значения ЩФ с 203,05±10,5 ед/л до 142,94±12,34 ед/л ( $p < 0,05$ ), площади селезенки по данным УЗИ с 36,4±2,15 см<sup>2</sup> до 30,7±1,55 см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) и среднего коэффициента эластичности паренхимы печени с 6,51±0,34 кПа до 5,36±0,24 кПа ( $p < 0,05$ ). На наш взгляд эти факты можно было объяснить снижением выраженности со-

Таблица 1

Биохимические показатели в сравниваемых группах больных ХГС

Показатели	ХГС (ИФН)	ХГС (ИФН+ гептрал)	ХГС (ИФН) после лечения	ХГС (ИФН+ гептрал) после лечения	Норма
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,27±1,16	15,12±2,05	11,22±0,82	13,44±1,68	8,5-20,5
АлАТ (ед/л)	89,55±13,62*	84,01±8,1	57,55±7,88*	65,54±9,6	8-54
АсАТ (ед/л)	43,61±3,66	47,93±5,64	37,31±3,18	37,25±3,92	16-40
ЩФ (ед/л)	191,88±12,46	203,05±10,5**	199,54±12,08	142,94±12,34**	0-315
ГГТП (ед/л)	37,17±6,45	32,01±5,32	35,65±6,06	36,53±7,21	0-45
Глюкоза (ммоль/л)	4,88±0,21	4,83±0,18	4,59±0,14	4,71±0,24	3,3-5,5
Общий белок (г/л)	74,69±0,82	75,07±1,05	74,24±1,35	75,08±1,01	65-85
Тимоловая проба (ед)	6,6±1,00	6,93±1,21	6,44±0,94	5,92±1,24	1-4
Холестерин (ммоль/л)	4,77±0,22	4,49±0,32	5,08±0,3	4,22±0,22	3,7-7,0

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

путствующего стеатоза печени, влияющего, как известно, на показатели ЩФ [2] и данные кратковременной эластографии [6,8].

В группе больных ХГС+ХГВ результаты терапии с применением адеметионина были значимо лучше, чем без его применения. На фоне включения в схему адеметионина было получено значимое снижение показателей АлАТ, ЩФ, ГГТП, тимоловой пробы (табл. 2). Также значимо улучшились показатели косого внешнего размера правой доли печени по данным УЗИ со 138,54±3,49 мм до 126,94±3,08 мм ( $p < 0,05$ ) и среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии с 6,58±0,46 кПа до 5,23±0,26 кПа ( $p < 0,05$ ). Также значимо в подгруппе больных, получавших адеметионин в дополнение к противовирусной терапии, было отмечено повышение количества общего белка, что можно интерпретировать как становление восстановления белоксинтетической функции печени (табл. 2). На фоне проводимой терапии в обеих подгруппах больных ХГС+ХГВ отмечалось значимое снижение значений глюкозы крови, что являлось, безусловно, положительным прогностическим показателем, так как по мере прогрессирования ФП и нарушения функций гепатоцитов отмечается снижение толерантности к глюкозе [5].

Таблица 2

Биохимические показатели в сравниваемых группах больных ХГС + ХГВ

Показатели	ХГС + ХГВ (ИФН)	ХГС + ХГВ (ИФН+ гептрал)	ХГС + ХГВ (ИФН) после лечения	ХГС + ХГВ (ИФН+ гептрал) после лечения	Норма
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,29±2,82	14,39±2,08	12,82±1,01	12,38±1,79	8,5-20,5
АлАТ (ед/л)	102,16±22,49	132,35±21,73*	66,66±12,24	77,99±12,64*	8-54
АсАТ (ед/л)	48,7±5,58	52,74±6,68	39,21±4,91	41,52±4,59	16-40
ЩФ (ед/л)	277,11±49,38*	379,49±41,62**	159,85±25,68*	167,41±18,92**	0-315
ГГТП (ед/л)	83,42±19,12	84,23±18,18*	44,62±8,44	45,79±5,91*	0-45
Глюкоза (ммоль/л)	5,8±0,26**	5,57±0,24**	4,53±0,19**	4,51±0,19**	3,3-5,5
Общий белок (г/л)	73,94±1,41	72,64±1,07*	75,1±1,28	76,27±1,41*	65-85
Тимоловая проба (ед)	4,06±0,46	4,61±0,84*	3,71±0,49	2,53±0,36*	1-4
Холестерин (ммоль/л)	5,5±0,68	5,08±0,3	4,9±0,48	4,39±0,59	3,7-7,0

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Известно, что при сочетании ХГВ и ХГС отмечается более активное формирование ФП [3]. Таким образом, достижение биохимического ответа при применении адеметионина в сочетании с противовирусной терапией (снижение активности АлАТ и уровня ГГТП), уменьшение КВР правой доли печени по данным УЗИ и снижение среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии позволяет рассматривать результат включения в схему терапии адеметионина как замедляющий процесс фиброгенеза в печеночной паренхиме [9].

Вместе с тем, включение в схему терапии адеметионина

при ХГС не выявило каких-либо значительных преимуществ в сравнении со стандартной схемой комбинации интерферона и рибавирина.

Снижение же среднего коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии можно рассматривать как регресс стеатоза печени, как правило, наблюдающегося при ХГС с той или иной выраженностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никулина Е.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2005. – Т.2. №21. – С.3-10.
2. Корнеева О.Н., Дранкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – №4. – С.21-24.
3. Серов В.В., Севергина Л.О., Секамова С.М. и др. Сравнительная морфологическая характеристика вирусных гепатитов В и С // Архив патологии. – 1996. – №5. – С.47-52.
4. Сюткин В.Е. Современные представления о фиброзе печени // Гепатологический форум. – 2007. – №2 – С.3-7.
5. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: практ. руководство / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.

Таким образом, включение адеметионина в схему терапии при ХГС не обладает значительными преимуществами в сравнении со стандартной комбинацией интерферона и рибавирина в отношении антифиброзной терапии. Включение адеметионина в схему терапии при сочетании ХГС и ХГВ приводит к значительному замедлению темпов формирования ФП и поэтому представляется целесообразным в качестве комплексной антифиброзной терапии.

ных путей: практ. руководство / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.

6. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., et al. Reproducibility of transient elastography (TE) in assessing hepatic fibrosis // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. Suppl. 1. – P.687.

7. Pounard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P.825-832.

8. Roulot D., Czernichow S., Le Clesiau H., et al. Influence of metabolic syndrome on liver stiffness in subjects without overt liver disease // Hepatology. – 2006. – Vol. 4. Suppl. 1. – P.812.

9. Serejo F., Marinho R., Costa A., et al. Transient elastography in chronic hepatitis C. Will it modify the assessment and the follow-up of treated patients? // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. Suppl. 1. – P.354.

**Информация об авторах:** 644042, г. Омск 42, Проспект Маркса 37, кв. 126, E mail: v\_akhmedov@mail.ru, Ахмедов Вадим Адильевич - проф., д.м.н.

© КУБАЧЕВ К.Г., КУКУШКИН А.В. – 2010

### ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ПЕЧЕНИ

К.Г. Кубачев, А.В. Кукушкин  
(Александровская больница, г. Санкт-Петербург, гл. врач – В.П. Козлов)

**Резюме.** В статье приводится анализ результатов лечения 388 пострадавших с изолированной (131-33,8%) и сочетанной травмой (257-66,2%) печени. Особо акцентируется внимание на трудностях диагностики повреждения печени при тяжелой закрытой сочетанной травме. Изучены обоснованность применения видеоскопических вмешательств при травме печени, определены показания к их выполнению. Предложен дифференцированный подход к выбору вида хирургического вмешательства при тяжелой изолированной или сочетанной травме печени, показана целесообразность двухэтапных вмешательств. Обоснована тактика лечения при центральных разрывах печени и гемобилии. Показано, что применение малоинвазивных технологий лечения пациентов с повреждениями печени, позволило снизить частоту послеоперационных осложнений и летальность.

**Ключевые слова:** повреждение печени, изолированная и сочетанная травма печени, эмболизация артерий, лапароскопическая диагностика, хирургическое лечение.

### DIAGNOSTICS AND SURGICAL TACTICS IN ISOLATED AND COMBINED HEPATIC TRAUMA

K.G. Kubachoev, A.V. Kukushkin  
(Alexandrovskaya Hospital, Sankt-Peterburg)

**Summary.** The article is devoted to the most difficult problem in urgent surgery - treatment of a victim with isolated and combined hepatic trauma. The treatment results of 388 victims with the opened and closed damages of liver are analyzed. The attention on difficulties in diagnostics of hepatic damage is focused, especially in severe combined closed trauma. Diagnostic possibilities of different instrumental methods are analyzed; optimal diagnostic algorithm is presented. Validity of videoscopic interventions in hepatic trauma is studied, the indications of their implementation are defined. The differentiated approach to the choice of type of surgical intervention in the severe isolated or combined trauma of liver is presented; expedience of two stage intervention is shown. Treatment tactics in central hepatic ruptures and hemobilia is grounded. It is shown that the frequency of postoperative complications and lethality are reduced, according to combination of little invasion and traditional technologies in treatment of patients suffering from hepatic damages.

**Key words:** liver damage, isolated and combined hepatic injury, artery embolization, laparoscopic diagnostics, surgical treatment.

Среди нерешенных проблем хирургии актуальными остаются вопросы диагностики и лечения пострадавших с повреждениями печени. Это обусловлено тем, что, несмотря на значительное расширение арсенала методов инструментальной диагностики и внедрение новых технологий, количество диагностических ошибок и летальность остаются высокими. Трудность диагностики травм печени связана с тяжестью состояния пострадавших, обусловленной совокупностью сочетанных повреждений, шоком, тяжелой кровопотерей, комой, нередко, алкогольным или наркотическим опьянением [1,3,11,10,11].

Частота повреждений печени при проникающих ранениях живота является наиболее высокой, достигая 32-57% в структуре повреждений органов брюшной полости, а при

закрытой травме груди и живота они отмечаются у 20-47% пострадавших [2,3,4,5,8]. Послеоперационная летальность при травме печени остается высокой, составляя 9-34%, и не имеет тенденции к снижению, а различные осложнения отмечаются у 17-35% пациентов. Наряду с тяжестью травмы печени, причинами этого являются поздняя диагностика повреждений, тактические и технические ошибки при выполнении оперативного вмешательства, нередко выражающиеся в неоправданном расширении объема операции. Наиболее трудными для хирургического лечения остаются огнестрельные и колото-резаные раны с длинным раневым каналом, размоложение значительных объемов паренхимы и повреждения, локализующиеся в портальных или кавальных воротах печени [1,6,7,9,11].

Целью исследования явилось улучшение непосредственных результатов лечения пострадавших с травмой посредством оптимизации хирургической тактики.

### Материалы и методы

Мы располагаем опытом лечения 388 пострадавших в возрасте от 17 до 73 лет с изолированной – 131 (33,8%) и сочетанной – 257 (66,2%) травмой печени. Мужчин было 283 (72,9%), женщин – 105 (27,1%). У 189 (48,7%) пострадавших повреждение печени было открытым (колото-резаные раны – у 176, огнестрельные – у 13). Закрытые повреждения отмечены у 199 (51,3%) пострадавших.

Тяжесть состояния пострадавших определялась как характером повреждения печени и других органов, так и степенью кровопотери. В крайне тяжелом состоянии госпитализированы 67 (17,3%), в тяжелом – 138 (35,6%), в состоянии средней тяжести – 129 (33,2%) и в относительно удовлетворительном – 54 (13,9%) пациента. В состоянии шока поступил 241 (62,1%) пострадавший, в том числе I степени – 39 (10%), II – 80 (20,6%), III – 104 (26,8%); коматозное состояние констатировано у 18 (4,6%).

Диагностика открытых повреждений печени не представляет большого труда – локализация раны в зоне проекции органа, клиническая картина кровотечения с соответствующими изменениями параметров гемодинамики и лабораторных показателей дают возможность в большинстве случаев поставить точный диагноз. Значительные сложности для диагностики представляют закрытые повреждения. В таких ситуациях довольно эффективны ультразвуковое исследование живота, пункция брюшной полости с применением методики шарящего катетера и лапароскопия. Сонография является особенно ценным методом благодаря неинвазивности, высокой чувствительности и возможности распознавания подкапсульных разрывов органа при отсутствии внутреннего кровотечения [4,5,11]. С целью диагностики повреждений печени соблюдался определенный диагностический алгоритм, включающий в себя (по нарастающей) УЗИ брюшной полости, лапароцентез с шарящим катетером и перитонеальным лаважом, лапароскопия, компьютерная томография (при подозрении на центральный разрыв печени) и ангиогастрография (при гемобилии).

Лапароцентез выполнен 158 (40,7%) пострадавшим. Ложноотрицательный результат отмечен у 15 (3,9%). У 31 (8,0%) положительный результат получен не сразу, а в течение первых 6 часов при динамическом наблюдении. Чувствительность лапароцентеза составила 90,9%. УЗИ брюшной полости выполнено 281 (72,4%) пострадавшему. Сонографическими маркерами повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства являются наличие жидкости и свертков крови в брюшной полости или забрюшинном пространстве, изменение экоструктуры, размеров и контуров органов, а также подкапсульные жидкостные образования паренхиматозных органов. Чувствительность УЗИ составила 86,6%.

Лапароскопия выполнена 187 (48,2%) пострадавшим. Чувствительность метода при закрытой травме печени составила 97,2%, открытой – 100%. Высокая эффективность и небольшая инвазивность делают это исследование незаменимым при выявлении торакоабдоминальных ранений, разрывов диафрагмы, а также топической диагностике интраабдоминальных повреждений, оценке интенсивности внутреннего кровотечения, объема гемоперитонеума и ее источника. Выявление источника кровотечения является особо ценным качеством лапароскопии, так как кровь в брюшную полость нередко поступает из забрюшинных гематом, плевральной полости, что может явиться причиной ложноположительных результатов других инструментальных исследований и напрасной лапаротомии. Тяжесть состояния, нестабильная гемодинамика, нарушение дыхания, психомоторное возбуждение, необходимость реанимационных мероприятий ограничивают использование для диагностики повреждений внутренних органов компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

### Результаты и обсуждение

Все пострадавшие с изолированной или сочетанной травмой живота госпитализируются в блок критических состоя-

ний (в состав которого входит и операционная) приемного отделения, где наряду с противошоковыми мероприятиями, ведется диагностический поиск. Во главе идеи блока критических состояний состоит постулат, предусматривающий, что все составляющие диагностического комплекса «приходят» к пациенту в этот блок. Касаясь предоперационной подготовки, следует подчеркнуть, что мы рассматриваем операцию как один из главных составляющих противошоковой терапии в программе лечения пострадавшего с травмой печени. Исходя из этого, мы проводили предоперационную подготовку вне зависимости от состояния пациента только на время, необходимое для уточнения диагноза. Чем меньше этот промежуток времени, тем лучше непосредственные результаты лечения этой тяжелой категории пострадавших.

В качестве доступа при травме живота избирали срединную лапаротомию. При локализации повреждений в зоне кавальных ворот или задненижних отделов печени наиболее оптимальным является доступ Петровского-Почечуева-Дермонта. Макроморфологическая характеристика повреждений печени была довольно разнообразной. При закрытой травме повреждения представляли собой звездчатые или щелеобразные разрывы паренхимы различной глубины, ориентированные в разных плоскостях. Чаще травмировались 3, 4, 5 и 6 сегменты. Множественные повреждения (2 и больше) отмечены у 89 пострадавших (всего у 388 пострадавших выявлено 526 повреждений печени). По степени тяжести (по Шапкину В. С.) они распределились следующим образом: I степень – у 232 (44,1%) пострадавших, II – у 169 (32,1%), III – у 87 (16,5%) и IV – у 38 (7,3%). При колото-резаных и огнестрельных ранениях длинные раневые каналы выявлены у 38 раненых. У 17 пациентов повреждения печени локализовывались в зоне портальных или кавальных ворот. Отрыв правой печеночной вены от нижней полой был выявлен у 3, повреждение воротной вены и печеночной артерии в портальных воротах – у 4 пострадавших. Центральные разрывы имелись у 31, повреждение внепеченочных желчных протоков – у 15, желчного пузыря – у 28 пациентов.

Для временной остановки кровотечения эффективными являются прием Прингла (при кровотечении из афферентных сосудов) или обтурация печеночной вены (при ее разрыве) катетером Фогарти. Следует помнить, что прекращение афферентного кровотока более чем на 17 минут приводит к тяжелой гипоксии и гибели гепатоцитов. Кроме того, за это время данная процедура способствует депонированию до 30% объема циркулирующей крови в спланхической системе, что может повлечь за собой катастрофические последствия в условиях гиповолемии и шока. Для предотвращения этого осложнения мы рекомендуем временные портокавальные шунты между легко доступными ветвями воротной вены и диафрагмальной, внутренней подвздошной, кубитальной или другой веной, используя для этого системы для забора крови. Три таких шунта обеспечивают эффективный сброс крови из портального русла в систему полых вен.

Традиционные оперативные вмешательства выполнены у 332 (85,6%) пострадавших. Хирургическая тактика определялась характером повреждения как самой печени, так и других органов. У 198 пациентов рану печени ушивали узловатыми швами. Основными требованиями к швам печени являются не только обеспечение надежного желче- и гемостаза, но и минимизация риска ишемии околоворотных участков паренхимы. С этих позиций наиболее адекватными и безопасными являются узловатые швы и швы Замошина. Чем сложнее шов печени, тем больше зона ишемии паренхимы вокруг шва и выше частота осложнений (вторичный некроз паренхимы, околораневые абсцессы, кровотечение и желчные свищи).

Хирургическая обработка ран печени выполнена у 82 (21,1%) пациентов. Показанием к хирургической обработке являются повреждения с множественными линейными разрывами, проходящими в различных плоскостях, сопровождающиеся полной ишемией прилегающих участков паренхимы или их размоложение. Формирующийся при удалении нежизнеспособных тканей дефект паренхимы тампонируется сальником и адекватно дренируется. Его не следует пытаться ушивать (типа капитонажа), поскольку при этом высок риск повреждения или захвата в лигатуру крупных трубчатых структур печени. Хирургическая обработка и ушивание ран, локализующихся в портальных и кавальных воротах, не выполняется. Методом выбора при таких повреждениях явля-

ется гемостаз и дренирование околораневых пространств. Ревизия этих ран производится только при обоснованном подозрении на повреждение трубчатых структур (профузное кровотечение, истечение желчи).

При центральных разрывах печени и гематоме выполняется ее ревизия доступом по одному из ближайших портальных щелей. При этом производится тщательный гемостаз и желчестаз, тампонирование полости гематомы (без ушивания!) сальником и дренирование. Эффективность желчестазы проверяется введением в гепатикохоледох раствора метиленового синего. Появляющиеся при этом синие точки в раневой плоскости ушиваются X-образными швами. В случае тяжелого состояния пострадавшего допустимо динамическое наблюдение (УЗИ, КТ) за гематомой. Следует помнить, что центральные разрывы и подкапсульные гематомы сопровождаются большим количеством различных осложнений (двухэтапные разрывы, нагноение гематом, порто- и артериобилиарные свищи).

При ранах с длинными каналами и огнестрельных ранениях объем операции должен определяться степенью тяжести пациента. При тяжелых состояниях он должен быть минимальным, подразумевающим только гемостаз, без резекции органа или выполнения восстановительных или реконструктивных операций на протоках и полых органах (при сочетанных травмах), откладывая этот этап операции на 24-36 часов. При кровотечении из длинного канала раны поиск источника кровотечения проводится по одному из ближайших к ране портальных щелей. Известно, что повреждение одной из структур триады Глиссона в 90% случаев сопровождается повреждением и второй структуры. Исходя из этого, определенную информацию о локализации поврежденного сосуда можно получить, выполняя интраоперационную холангиографию. Уровень внутрипеченочного повреждения желчного протока на холангиограммах, как правило, соответствует источнику кровотечения.

Различные виды резекции печени произведены у 24 (6,2%) пострадавших. Показанием к резекции печени являются обширные множественные и глубокие разрывы печеночной паренхимы с нарушением ее кровоснабжения, повреждение сосудисто-секреторной ножки доли или сегмента, отрыв части органа или ее размоложение. При наличии показаний к резекции печени следует оценить следующие два обстоятельства: перенесет ли пострадавший данный объем операции, владеет ли хирург методикой резекции печени? В противном случае целесообразнее, после гемостаза, отложить резекцию печени на 24-36 часов. Резекция сегмента произведена 10, резекция-обработка доли печени – 11, правой половины – 1 и краевая резекция – 2 пострадавшим. Мы отрицательно относимся к наружному дренированию желчного пузыря или внепеченочных желчных протоков при травме печени, поскольку пользы от этой процедуры нет, а частота осложнений возрастает.

У 23 (5,9%) пострадавших, при плоскостных поверхностных повреждениях, произведена коагуляция раневой поверхности печени с последующей аппликацией пластики тахокомба. Разрыв или отрыв желчного пузыря от ложа является показанием к холецистэктомии. При повреждениях внепеченочных желчных протоков у 5 пострадавших произведены восстановительные операции, у 2 сформирован холедохоюноанастомоз на выключенной по Ру петле и у 8 – полный наружный желчный свищ.

Гепатопексия выполнена у 13 (3,4%) пострадавших, в том числе верхняя – у 11 и нижняя – у 2. Показанием к гепатопексии считали корытообразные или множественные неглубокие повреждения верхних и нижнезадних отделов печени. Обязательным условием выполнения этой операции является надежный гемостаз. Гепатопексия осуществлялась по способу Алферова-Бад-Хиари-Николаева (верхняя) и В.С. Шапкина (нижняя). При короткой треугольной связке, с целью создания замкнутого пространства между печенью и диафрагмой используется сальник, который подшивается к диафрагме и печени до треугольной связки. У 98 (25,3%) пострадавших, наряду с травмой печени, отмечались повреждения других органов брюшной полости (чаще всего – селезенки и диафрагмы).

Показанием к выполнению лапароскопических лечебных манипуляций считали изолированные повреждения печени I-II степени тяжести при достаточной экспозиции раны, ге-

моперитонеуме не более 500 мл и отсутствии профузного кровотечения. После диагностической лапароскопии, проведенной у 187 пострадавших, у 56 (30,0%) из них были выполнены лапароскопические вмешательства, в том числе у 23 (41,1%) пострадавших с изолированной и у 33 (58,9%) с сочетанной травмой печени, явившиеся окончательным видом хирургического пособия. Самым частым лапароскопическим лечебным пособием была электро- или аргонно-плазменная коагуляция раневой поверхности. Этими манипуляциями ограничились у 36 пациентов. В 11 случаях зияющую коагулированную раневую поверхность перитонизировали пряжей большого сальника, который фиксировали к капсуле печени или к серповидной связке клипсой или швами. У 9 больных прибегали к лапароскопическому ушиванию ран. У 3 пострадавших с сопутствующим повреждением селезенки выполняли коагуляцию ее дефекта и у 4 – клипирование сосудов большого сальника и брыжейки кишок в зоне их разрывов. Все лапароскопические операции завершали тщательной ревизией, санацией и контрольным дренированием брюшной полости. Осложнений, связанных с эндовидеохирургическими вмешательствами при травмах печени, мы не наблюдали. Летальных исходов в этой группе пострадавших с изолированными повреждениями печени не было. При сочетанной травме в этой группе умерло 4 пациента вследствие тяжести экстраабдоминальных повреждений. Очевидно, что благополучные показатели после эндовидеохирургических вмешательств объясняются, прежде всего, отбором пациентов для лечения таким методом, который приемлем пока лишь при не тяжелых повреждениях печени. В то же время они свидетельствуют, что использование эндовидеохирургической технологии в таких случаях способствует снижению тяжести хирургической агрессии и частоты различных послеоперационных осложнений. Однако сочетанные интраабдоминальные повреждения в большинстве случаев остаются вне возможностей эндовидеохирургического метода.

Эндоваскулярные вмешательства выполнены у 8 пострадавших на 6-25 сутки после травмы. Показанием к их выполнению явились гемобилии – у 7 и вторичное кровотечение из печени – у 1 пострадавшего. Причиной гемобилии служат посттравматические артериобилиарные (94% – 95%) или порто-билиарные свищи. Венобилиарные фистулы наблюдаются крайне редко (из-за низкого давления в печеночных венах). В наших наблюдениях причинами гемобилии служили артериобилиарные свищи. Клиника гемобилии у 7 пациентов проявилась на 5-22 сутки после операции, причем, классическая триада – боли в правом подреберье, желудочно-кишечное кровотечение и желтуха была только у 4 пострадавших; у 3 пациентов имело место только профузное желудочно-кишечное кровотечение, которое трактовалось как осложнение острой язвы желудка. Последующее неоднократное выполнение эндоскопического исследования и визуальный контроль большого дуоденального сосочка позволили заподозрить гемобилию. Патогномичным симптомом гемобилии является наличие в рвотных массах веретенообразных свертков крови (слепки желчных протоков). Методом выбора при гемобилии является селективная ангиогастрография на высоте кровотечения, которую выполняли доступом по Сельдингеру через правую бедренную артерию. После выявления поврежденной ветви печеночной артерии производили ее эмболизацию 2-4 спиральями Гиантурко. У всех 7 пострадавших причиной гемобилии явились артериобилиарные фистулы.

Различные осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 115 (29,6%) пациентов. Из них в повторном оперативном вмешательстве нуждались 13 (7%) пострадавших. Умерло 55 (14,2%) пострадавших, в том числе с сочетанной травмой – 52 и изолированной – 3.

Таким образом, диагностический алгоритм при подозрении на травму печени предполагает выполнение УЗИ, лапароцентеза и лапароскопии. Он позволяет сократить сроки дооперационной диагностики и, в ряде случаев, выполнить эндовидеохирургические вмешательства, способствующие снижению тяжести хирургической агрессии. Ангиогастрография показана при гемобилии и вторичном кровотечении из раны печени на высоте кровотечения. Селективная эмболизация ветвей печеночной артерии является наиболее эффективным и малотравматичным методом лечения гемобилии. При тяжелом состоянии пострадавшего

оперативное вмешательство должно предполагать остановку кровотечения и устранение повреждений полых органов и

диафрагмы, откладывая резекцию печени и реконструктивные вмешательства до выведения из шока.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И., Цхай В.Ф. Лечение травматических повреждений печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2001. – Т. 6. №1. – С.36-39.
2. Абакумов М.М., Владимирова Е.С., Белозеров Г.Е. Хирургическая тактика у пострадавших с травмой внутри- и внепеченочных желчных протоков // *В кн.: Новые технологии в хирургической гепатологии. Материалы II конференции хирургов-гепатологов*. – СПб., 1995. – С.80-82.
3. Борисов А.Е., Левин Л.А., Кубачев К.Г., Пешехонов С.И. Лапароскопические вмешательства при травмах печени. Материалы всероссийской конференции хирургов. – Красноярск, 2004. – С.53-55.
4. Бирюков Ю.В., Волков О.В., Калиашивили Г.И. и др. Консервативное лечение поверхностных повреждений печени // *В кн.: Новые технологии в хирургической гепатологии. Материалы II конференции хирургов-гепатологов*. – СПб., 1995. – С.93-94.
5. Васютков В.Я., Чирков Р.Н. Сочетанные повреждения печени и поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии. Материалы X юбилейной международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. – 2003. – Т. 8. №2. – С.136.

6. Десятерик В.И., Михно С.П., Полищук Л.Н. и др. Диагностика и хирургическая тактика при травмах печени // *Анналы хирургической гепатологии. Материалы X юбилейной международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. – 2003. – Т. 8. №2. – С.139.
7. Ибадильдин А.С., Нокербекова Б.М., Шарунов Г.И. Результаты хирургического лечения травм печени // *Анналы хирургической гепатологии. Материалы X юбилейной международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. – 2003. – Т. 8. №2. – С.145-146.
8. Мариев А.И., Ревской А.К. Хирургия травм печени. – Томск, Изд-во Томского университета, 1993.
9. Нестеренко Ю.А., Михайлулов С.В., Черняков А.В. Хирургическая тактика при травмах печени // *Анналы хирургической гепатологии. Материалы X юбилейной международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. – 2003. – Т. 8. №2. – С.153.
10. Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г., Фаязов Р.Р. Мининвазивные и органосохраняющие операции при травмах печени // *Хирургия*. – 2002. – №4. – С.29-33.
11. Jacobson L. The use an absorbable mesh wrap in the management of major liver injuries // *Surgery*. – 1992. – Vol. 111. – P.455-461.

**Информация об авторах:** E-mail: dani@hotmail.ru, сл. тел: 583-16-21; Кубачев Кубач Гаджиевич – зам. гл. врача по хирургии, Кукушкин А.В. – докторант МАПО.

© МАШАНСКАЯ А.В., ПРОХОРОВА Ж.В., КИРГИЗОВА О.Ю., АБРАМОВИЧ С.Г. – 2010

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КВЧ-ПУНКТУРЫ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.В. Машанская, Ж.В. Прохорова, О.Ю. Киргизова, С.Г. Абрамович  
(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Абрамович)

**Резюме.** В результате проведенного открытого проспективного сравнительного исследования было установлено, что включение психофизиологического метода БОС-терапии в дополнение к КВЧ-пунктуре повышает эффективность программы комплексного лечения подростков с эссенциальной артериальной гипертензией на 14,6%, способствует нормализации вегетативного гомеостаза и биоэлектрической активности головного мозга.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, биологическая обратная связь, электромагнитные волны крайневысокочастотного диапазона, акупунктура.

### EXPERIENCE OF APPLICATION OF KVCH-PUNCTURE AND PSYCHOPHYSIOLOGIC METHOD OF BIOLOGICAL FEEDBACK IN TREATMENT OF TEENAGERS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

A. V. Mashanskaya, Zh. V. Prokhorova, O. Yu. Kirgizova, S. G. Abramovich  
(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

**Summary.** It the result of the conducted research there has been established that including of psychophysiological method of BOS-therapy in addition to KVCH-puncture 14,6% raises efficiency of the program of the complex treatment of teenagers with essential arterial hypertension, promotes the normalization of vegetate homeostasis and bioelectrical activity of brain.

**Key words:** essential arterial hypertension, biological feedback, extremely high-frequency wave therapy, acupuncture.

Артериальная гипертония занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистой патологии у взрослых и является основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти населения в большинстве экономически развитых стран [3,10]. Для решения этой важной медико-социальной проблемы необходимо привлечение различных специалистов, в том числе педиатров, поскольку истоки этого заболевания часто находятся в детском возрасте. Одним из ведущих этиологических факторов эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) в подростковом возрасте считается хронический эмоциональный стресс, в развитии данной патологии всё большее внимание уделяется изучению роли психологических факторов [6].

В современной клинической медицине существует устойчивая тенденция противопоставления медикаментозной терапии и лечебных физических факторов, как менее эффективных. Между тем в России в последние десятилетия

накоплен большой опыт по использованию физиотерапии у больных с ЭАГ, при этом методология многих публикаций отвечает принципам доказательной медицины [1,9].

В настоящее время в лечении ЭАГ у подростков применяются различные природные и преформированные лечебные физические факторы, способные оказать позитивное влияние на ключевые звенья патогенеза данного заболевания: функциональное состояние центральной нервной системы, морфо-функциональный статус микрососудов, вегетативный баланс [4,5]. Этими свойствами обладают электромагнитные излучения крайне высокочастотного (КВЧ) диапазона, особенно, при использовании методики воздействия на точки акупунктуры [2,8].

Данные ряда исследований показывают возможности оптимизации методик психофизиологического лечения за счёт согласования параметров процедур с биоритмами человека с помощью биологической обратной связи (БОС).

БОС – поведенческий метод адаптивного биоуправления с использованием обратной связи, одной из задач которого является овладение и развитие навыков саморегуляции функциональных состояний. Принцип метода состоит в «возврате» больному на экран компьютерного монитора текущих значений его физиологических показателей, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, мышечная активность, температура, частота дыхательного цикла, электрическое сопротивление кожи, электрическая активность головного мозга и др.

Исследований по изучению эффективности комплексно-воздействия БОС-терапии и КВЧ-пунктуры на клинико-функциональное состояние центральной нервной системы и психологический статус подростков с ЭАГ не проводилось.

Целью работы явилась разработка программы лечебно-диагностических мероприятий с применением БОС-терапии и КВЧ-пунктуры, направленных на коррекцию артериального давления у подростков с ЭАГ.

### Материалы и методы

В открытом проспективном сравнительном исследовании приняли участие 87 молодых людей, страдающих ЭАГ I стадии, которые методом случайной выборки были разделены на две группы. Первая (основная) группа была представлена 59 больными (34 девушки и 25 юношей) в возрасте от 15 до 18 лет, средний возраст  $16,0 \pm 1,5$  года. Во вторую группу (сравнения) были включены 28 больных сопоставимого пола в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст  $15,6 \pm 1,3$  года). Длительность заболевания в обеих группах колебалась от 1 до 7 лет. Критерии включения: значения артериального давления (АД) при 3-х кратном традиционном измерении (по методу Н.С. Короткова) равные или более 90 перцентиля для соответствующего возраста, пола и перцентиля роста [7]. Диагноз верифицировался на основании данных клинических, лабораторных и функциональных исследований, психологического обследования.

Представители 1 группы получали комбинированную терапию, включающую БОС-терапию и КВЧ-пунктуру. Больные 2 группы получали только курс лечения КВЧ-пунктуры по той же методике, что и в основной группе.

БОС-терапию осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса «БОСЛАБ» (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/03010300/0230-00 от 28.04.2000 г., сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ79.В55020), разработанного в Институте молекулярной биологии и биофизики СО РАН (г. Новосибирск). Проведение процедуры БОС-терапии происходило следующим образом: больной сидел в функциональном кресле с прикрепленными датчиками, регистрирующими физиологические параметры. Каждый сеанс состоял из температурно-миографического (Т-ЭМГ) и альфа-тренинга. Продолжительность сеанса Т-ЭМГ тренинга составляла 15 мин, альфа-тренинга – 20 мин. Больной следил за динамикой показателей на экране монитора, старался произвольно регулировать их и изменять в заданном направлении. Об успешности усилий больного сообщал сигнал биологической обратной связи на экране монитора. Курс лечения составил 20 ежедневных лечебных сессий.

Через 2 часа после БОС-терапии проводились сеансы КВЧ-пунктуры. Для лечебного воздействия использовался аппарат для КВЧ-терапии с индивидуальным подбором излучающей частоты «Стелла-2» (регистрационное удостоверение № ФС 022а3756/0329-04 от 09.08.2004 г., сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ79.В04382, ООО «Спинор», г. Томск). Рупор аппарата устанавливали над акупунктурной точкой (АТ). Больной находился в положении лежа на спине и на животе, АТ последовательно облучали по следующей схеме:

- 1 день – МС 6, Рр 6, Т 14, Е 36, АР 55;
- 2 день – R 6, Т 20, R 2, TR 14, АР 100;
- 3 день – V 62, F 2, F 3, T 4, GI 10, АР 28;
- 4 день – GI 11, P 7, GI 4, T 24, АР 34;
- 5 день – TR 5, J 12, J 15, МС 6, АР 22.

КВЧ-пунктура осуществлялась на частоте 60,9 ГГц с экспозицией по 2 минуты на каждую АТ. Данную схему в курсе лечения повторяли 4 раза, всего – 20 ежедневных процедур.

Обследование больных включало: анализ клинических данных по стандартизированным картам, офисное измере-

ние АД, изучение данных компьютерной электроэнцефалографии (КЭЭГ), кардиоинтервалографии (КИГ). На протяжении курса лечения у больных обеих групп производился мониторинг психологического статуса по проективным тестам: цветовым выборам Люшера, уровню тревожности (тест Спилберга-Ханина, В.А. Сонина), шкале депрессии Бэка. Применялась шкала Г. Айзенка для определения чувствительности к стрессовому воздействию.

Статистическую обработку результатов проводили путём вычисления среднего значения исследуемых величин и средней ошибки для каждого показателя. Оценка значимости различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, Манна-Уитни и Вилкоксона. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате проведённого лечения отмечался регресс клинической симптоматики в обеих группах больных, однако наиболее значительные результаты имели место при комплексном лечении с использованием БОС-терапии и КВЧ-пунктуры. Это выражалось в уменьшении выраженности симптомов астении (дневная сонливость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность, слезливость, вспыльчивость, колебания настроения) с 89,8% до 38,9% ( $p < 0,01$ ). В группе сравнения динамика этих проявлений была менее значима (с 89,3% до 67,8%;  $p < 0,05$ ). Кроме того, в результате курсового лечения у большинства больных первой группы уменьшилась (с 98,3% до 33,8%;  $p < 0,001$ ) выраженность болевых ощущений (цефалгий, кардиалгий), исчезла эмоциональная лабильность, снизился уровень депрессии и тревоги, нормализовался сон. У подростков с ЭАГ из группы сравнения снижение частоты обнаружения данных клинических проявлений оказалась статистически незначимой (с 92,8% до 85,7%;  $p > 0,05$ ).

После курсового лечения комбинированной методикой, включающей БОС-терапию и КВЧ-пунктуру, выявлено значимое снижение показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). В основной группе обследованных исходное САД составило  $132,6 \pm 0,7$  мм рт.ст., к концу курса лечения оно снизилось до  $122,8 \pm 1,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), т.е. на 7,4%. У больных этой группы ДАД после лечения уменьшилось с  $75,8 \pm 0,7$  до  $68,6 \pm 0,7$  мм рт.ст., т.е. на 9,5% ( $p < 0,001$ ). В группе контроля гипотензивный эффект был менее выражен: динамика САД и ДАД до и после лечения составила, соответственно, 2,1% ( $p > 0,05$ ) и 1,9% ( $p > 0,05$ ).

Учитывая, что одним из ведущих синдромов ЭАГ является психо-вегетативный, наиболее значимо эффективность проводимого лечения показывают результаты, позволяющие оценить состояние регуляторных систем при внешних воздействиях. При анализе КИГ зафиксирована нормализация показателей вегетативной реактивности у 29 больных 1 группы (49,2%;  $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения подобного не наблюдалось (табл. 1). В результате применения комбинированной методики БОС-терапии и КВЧ-пунктуры почти у каждого второго больного отмечено снижение гиперсимпатикотонии, во 2 группе позитивные сдвиги имели место лишь у 10,7% больных.

Таблица 1  
Физиологическая интерпретация показателей математического анализа ритма сердца до и после лечения

Типы вегетативной реактивности	Группы больных	До лечения (%)	После лечения (%)
Асимпатикотонический	1	1,7	1,7
	2	3,6	7,1
Нормальный	1	22,0	71,2*
	2	17,8	25,0
Гиперсимпатикотонический	1	76,3	27,1*
	2	78,6	67,9

Примечание: \* – различия между показателями, до и после лечения значимы при  $p < 0,05$ .

Оценка результатов КЭЭГ проводилась в два этапа: качественная визуальная характеристика паттернов и количественная статистико-математическая обработка данных. На

первом этапе анализа данных функциональных исследований до и после лечения подростков с ЭАГ I группы обнаружены положительные сдвиги: регресс медленной пароксизмальной активности (у 18% больных), появление регулярного альфаритма (у 25,6% больных). При исследовании спектральной плотности мощности, решалась задача определения соотношения различных ритмических составляющих в сложной структуре ЭАГ и определения их индивидуальной выраженности. Выявлено значимое уменьшение индекса мощности Q-ритма ( $p < 0,001$ ), что указывает на гармонизацию потоков синхронизирующих и десинхронизирующих влияний между корой и подкорковыми образованиями. В группе сравнения отмечена однонаправленность изменений КЭЭГ, что и в основной группе, однако статистически значимой динамики показателей обнаружено не было.

По результатам психологического обследования у 80% больных I группы снизился уровень тревожности, уровень психоэмоционального напряжения и депрессии, повысилась самооценка. На фоне проводимой терапии выявлены статистически значимые изменения показателей нейротизма в сторону эмоциональной устойчивости, что отражает сохранение организованного поведения, ситуативной целенаправленности в обычных и стрессовых ситуациях и свидетельствует о позитивных сдвигах в психоэмоциональном

состоянии. В группе сравнения позитивные сдвиги психологического статуса наблюдались лишь у каждого четвертого больного.

Таким образом, включение психофизиологического метода БОС-терапии в дополнение к КВЧ-пунктуре повышает эффективность программы комплексного лечения подростков с ЭАГ и способствует нормализации вегетативного гомеостаза и биоэлектрической активности головного мозга.

При использовании предложенной нами методики появляется возможность избирательного воздействия на звенья регулирующих систем с учетом их индивидуальных особенностей. Воздействие электромагнитными волнами КВЧ-диапазона на БАТ улучшает восстановительные процессы в организме, устраняет симптомы дисфункции вегетативной нервной системы, нормализует психоэмоциональный статус. Современные компьютерные технологии предоставляют реальную возможность наблюдать за мониторируемыми параметрами в процессе тренинга и устойчиво фиксировать приобретенные навыки с целью их использования в повседневной деятельности. Метод биологической обратной связи позволяет учитывать индивидуальные особенности личности, дозировано подбирать каждому больному нагрузку для тренировки и контролировать эффективность ее выполнения в ходе лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г., Холмогоров Н.А., Федотченко А.А. Немедикаментозная терапия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: современные технологии, оценка качества и эффективности санаторно-курортного лечения. – Иркутск: ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2008. – 310 с.
2. Азов Н.А., Азова Е.А., Анисимов С.И., Корнаухов А.В. Применение низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ в педиатрии // Вест. Нижегородского университета. – 2001. – №2. – С.111-121.
3. Гогин Е.Е. Задачи оптимизации базисной (патогенетической) и симптоматической терапии артериальной гипертензии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №3. – С.4-10.
4. Зубкова С.М., Бозолов В.М. Физиологические основы трансцеребральной электротерапии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2007. – №3 – С.3-13.
5. Киргизова О.Ю., Неретина Е.В. Основы восстановительной медицины в педиатрии. – Иркутск: НЦ РВХ ВСНЦ

СО РАМН, 2008. – 224 с.

6. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.И. Проблемы психосоматической патологии детского возраста. – Новосибирск: Наука, 2005. – 221 с.
7. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Агапитов Л.И. Оценка суточного ритма артериального давления у детей и подростков: Пособие для врачей. – СПб., 2000 – 10 с.
8. Машанская А.В. Клинико-функциональная оценка эффективности КВЧ-пунктуры в реабилитации подростков с синдромом вегетативной дистонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 19 с.
9. Филатова Е.В., Верещагина В.М., Оганесян М. Критерии оценки адаптационных возможностей больных при физиовоздействиях // Материалы первого Всероссийского съезда врачей восстановительной медицины. – М., 2007. – С.288-289.
10. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. №1. – P.11-19.

**Информация об авторах:** 664046, г. Иркутск, ул. Дальневосточная д. 57-А, кв. 53, раб. тел. 390630, ale-mashanskaya@yandex.ru, Машанская Александра Валерьевна – ассистент кафедры физиотерапии и курортологии ГОУ ДПО ИГИУВ Росздрава, кандидат медицинских наук.; Прохорова Жанна Владимировна – младший научный сотрудник нейрорепаративной лаборатории ГУ НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН; Киргизова Оксана Юрьевна – доцент кафедры физиотерапии и курортологии ГОУ ДПО ИГИУВ Росздрава, доктор медицинских наук; Абрамович Станислав Григорьевич – зав. кафедрой физиотерапии и курортологии ГОУ ДПО ИГИУВ Росздрава, профессор, доктор медицинских наук.

© ХАРЛАНЦЕВА А.В., ЧЕРНОВ А.И., КУЙДИН И.Ю., СТУКАЛИНА Л.В., МАРТЫНОВ С.А., ХИРНЕТКИНА А.Ф. – 2010

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РИНОЛИТА У ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА

А.В. Харланцева, А.И. Чернов, И.Ю. Куйдин, Л.В. Стукалина, С.А. Мартынов, А.Ф. Хирнеткина  
(МУЗ «Городская больница №6» г. Иркутска, гл. врач – к.м.н. С.Н. Панов, ЛОР-отделение, зав. – А.И. Чернов)

**Резюме.** В статье представлен редкий случай обнаружения и удаления ринолита у взрослого пациента, ядром которого являлась пуговица.

**Ключевые слова:** ринолит, инородные тела носа, гнойный насморк.

## RARE CASE OF RHINOLITH IN ADULT PATIENT

A. V. Kharlantseva, A. I. Chernov, I. U. Kuidin, L. V. Stukalina, S. A. Martinov, A. F. Khyrnetkina  
(Irkutsk Municipal Hospital №6)

**Summary.** In the article a rare case of detection and removal of rhinolith in adult patient, where a button was a nucleus, has been presented.

**Key words:** rhinolith, nasal foreign body, purulent rhinitis.

Иноородные тела носа встречаются часто, особенно в практике детского оториноларинголога, но ринолиты – все-

гда редкая находка. Ринолит – камень, образующийся в носовой полости в результате отложения солей, выпадающих

из носового секрета, слезных желез [1,2,3]. Составляющими ринолитов являются: фосфат кальция (44,7%), карбонат кальция (20,69%), фосфат магния (19,46%), органические элементы (13,2%) и вода (2,5-4,95) [4,5]. Он бывает самой разнообразной величины и формы, плотной, хрупкой или рыхлой консистенции, с гладкой или неровной поверхностью, что объясняет возникновение при этом кровотокачащих грануляций. Инородные тела полости носа наиболее часто обнаруживаются в нижнем и среднем носовых ходах.

Патогенез ринолитиаза недостаточно изучен [1,4,5]. В настоящее время выделяют две теории:

1. Экзогенная – бессимптомно находящееся инородное тело (вата, фрагмент пластика или металла, plombировочный материал, косточки фруктов, орехи и т.п.).

2. Эндогенная – скопление солей вокруг густого назального секрета, сгустка крови, атипично расположенного зуба, продуктов клеточного лизиса и некроза слизистой оболочки и др.

Образованию ринолитов могут способствовать анатомо-физиологические особенности полости носа: сужение носовых ходов, деформация носовой перегородки, увеличение носовых раковин и т.п. [1,2,3,4].

Симптомы ринолита неспецифичны [1,4,5]. Они вызывают, как правило, длительное одностороннее затруднение носового дыхания и насморк слизисто-гнойного характера. При длительном пребывании инородного тела в носовой полости возможны воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух, дистрофические и атрофические изменения слизистой оболочки, перфорации стенок носовой полости, носовые кровотечения, неврологические лицевые боли, орбитальные и внутричерепные осложнения.

Учитывая редкость данной патологии, представляем клиническое наблюдение пациента с выявленным ринолитом, ядром которого являлась пуговица.

*ВЛОР-отделение МУЗ «Городская больница №6» 17.12.2008. поступил пациент Т., 22 лет, уроженец Таджикистана, с диагнозом: Острый двусторонний верхнечелюстной синусит.*

*При поступлении пациент предъявлял жалобы на наличие гнояного отделяемого из носа, затруднение носового дыхания больше с левой стороны.*

*Из анамнеза: указанные жалобы беспокоят с детства. Неоднократно принимал лечение по месту жительства (Таджикистан), которое всегда носило кратковременный характер. Ни с чем заболевание свое не связывал.*

*При передней риноскопии в нижнем носовом ходе слева определялось образование серо-желтого цвета, округлой формы, с неровной поверхностью, плотной консистенции, малоподвижное. Левый общий носовой ход заполнен гнояным секретом, правый общий носовой ход сужен за счет деформации носовой перегородки. Слизистая оболочка носовой полости отечна, гиперемирована. Остальные ЛОР-органы без изменений. Общий анализ крови и мочи без воспалительных изменений.*

*19.12.2008 г. - с целью определения размера, структуры и границ образования пациенту была выполнена компьютерная томограмма околоносовых пазух (рис. 1) определялись следующие изменения: утолщение слизистой оболочки полости носа слева, неоднородное содержимое в левой верхнечелюстной пазухе, в левом носовом ходе гиперденсивное поле с четкими контурами, размером 33x18 мм, деформация носовой перегородки вправо. Заключение: инородное тело носа, признаки верхнечелюстного синусита.*

*23.12.2008 г. под местной анестезией (раствор лидокаина 10%) из левой половины носа фрагментарно удален ринолит, темно-желтого цвета, размером 3x2 см, ядром его являлась пуговица (рис. 2). Послеоперационный период без особенностей.*

*25.12.2008 г. в связи с наличием изменений в левой верхнечелюстной пазухе с лечебно-диагностической целью выполнена пункция этого синуса, получено 3 мл янтарно-желтой жидкости.*

*Пациенту проводилась антибактериальная, местная противовоспалительная терапия.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.М. Классификация ринолитов. Ринолиты // Вестник оториноларингологии. – 1998. – №6. – С.41-43.
2. Бобров В.М. Четыре наблюдения ринолита // Вестник оториноларингологии. – 1990. – №6. – С.69-71.

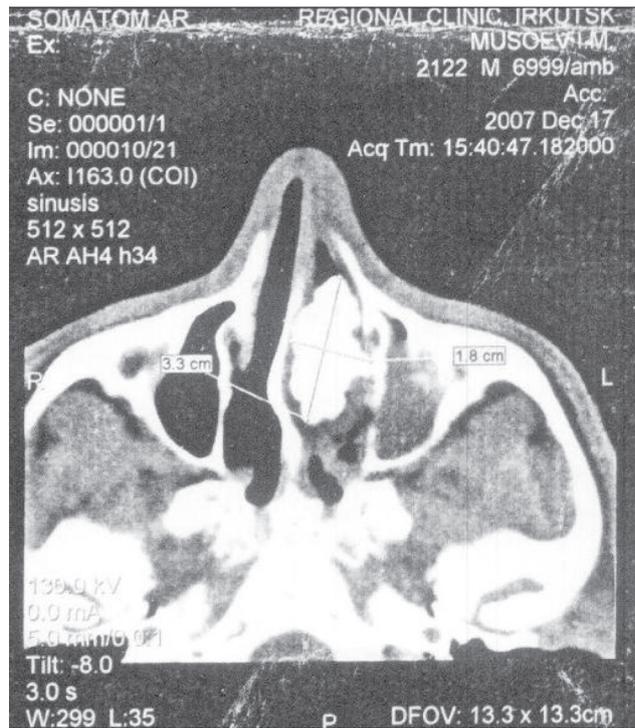


Рис. 1. Компьютерная томограмма околоносовых пазух пациента Т.

*При выписке из стационара – носовое дыхание с левой стороны свободное, затруднено справа из-за деформации носовой перегородки, общий носовой ход слева широкий, нижняя носовая раковина гипотрофична.*

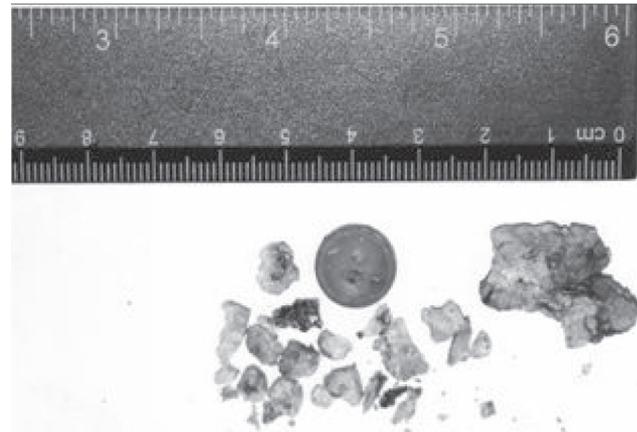


Рис. 2. Извлеченный ринолит, в центре пуговица.

Таким образом, крупное инородное тело находилось в полости носа длительное время, вызывая затруднение носового дыхания, слизисто-гнояные выделения из носа. Произошли изменения внутриносовых структур: деформация носовой перегородки, гипотрофия левой нижней носовой раковины. Компьютерная томограмма околоносовых пазух позволила детально определить характер патологии. Удаление ринолита способствовало восстановлению носового дыхания.

По нашему мнению, данное наблюдение представляется интересным в связи с относительной редкостью, длительностью пребывания инородного тела в полости носа (около 15 лет) и развитием воспалительного процесса в левой верхнечелюстной пазухе, с формированием ринолита, а также демонстрацией возможностей современных диагностических методов исследования.

3. Гапанович В.Я., Бузо Т.А. Ринолит 32-летней давности // Вестник оториноларингологии. – 1978. – №3. – С.96-98.
4. Kharoubi S. Rhinolithiasis: a propos de 3 cas // Revue Laryngologie, Otologie, Rhinologie. – 1995. – №16. – P.223-224.
5. Kaushik V, Bhalla K., Pahade A. Rhinolithiasis Ear // Nose Throat. J. – 2004. – №83. – P.512-514.

**Информация об авторах:** 664056, г. Иркутск, ул. Якоби, 34, МУЗ «Городская больница №6», ЛОР-отделение, Харланцева Анна Валерьевна; Куйдин Игорь Юрьевич, Стукалина Лариса Валентиновна, Чернов Анатолий Иванович, Мартынов Вячеслав Александрович, Хирнеткина Аюна Федоровна – врачи-оториноларингологи

© ЕФРЕМОВА О.А., ФАЯЗОВ Р.Р., МЕХДИЕВ Д.И., ЧИСТОСТУПОВ К.С., АХМЕРОВ Р.Р. – 2010

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ И МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСЛОЖНЁННЫХ ФОРМАХ РОЖИ

О.А. Ефремова, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев, К.С. Чистоступов, Р.Р. Ахмеров  
(Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ректор – д.м.н., чл.-корр. РАМН, проф. В.М. Тимербулатов)

**Резюме.** Авторами предлагается метод хирургического лечения при осложнённых формах рожи – декомпрессионная волнообразная контурная дерматомия. Освещены цели, показания для разработанного способа хирургического лечения, описана техника выполнения дерматомии. В работе представлены результаты лечения 20 больных с осложнёнными формами рожи. Предложен оригинальный способ местного лечения осложнённых форм рожи.

**Ключевые слова:** хирургические методы лечения, рожистое воспаление, контурная дерматомия, результаты лечения.

## SURGICAL AND TOPICAL TREATMENT IN COMPLICATED FORMS OF Erysipelas

O.A. Efremova, R.R. Fajazov, D.I. Mekhdiev, K.S. Chistostupov, R.R. Akhmerov  
(Bashkir State Medical University, Ufa.)

**Summary.** In this article a method of surgery treatment of complicated forms of erysipelas – decompressive undulating contour dermatomia has been proposed. The purposes were shown, indications for this method of surgery treatment and technology of dermatomia execution have been proposed. In this work the results of the surgical treatment of 18 patients with complicated forms of erysipelas have been presented.

**Key words:** surgical methods of treatment, erysipelas, contour dermatomia, results of treatment.

Лечение рожистого воспаления мягких тканей остается одной из актуальных проблем современной хирургии. От 10 до 16% от числа всех больных в поликлинике – это больные с рожистым воспалением, а более 6% всех этих больных госпитализируются в специализированные хирургические отделения. Среди больных с гнойно-септической патологией более 20% приходится на рожу [1,6,8]. Эти цифры убедительно говорят об актуальности и нерешенности проблемы лечения рожистого воспаления и его осложнений в хирургии, которая приобретает все большую социально-экономическую значимость. В последнее десятилетие отмечена тенденция к увеличению осложнённых форм рожи, протекающих крайне тяжело, независимо от локализации [2,3,5].

Использование традиционных общепринятых методов лечения не всегда приводит к желаемым результатам. Несмотря на множество способов хирургического лечения осложнённых форм рожи, проблема не теряет своей актуальности в силу снижения эффективности применяемых препаратов, резистентности микроорганизмов к проводимой терапии, снижения иммунологической и общей реактивности организма больных [2,9,11]. В последнее время все острее встают проблемы гнойной интоксикации организма, инфекционно-аллергических проявлений заболевания, а также увеличение осложнённых форм рожистого воспаления и рецидивов данного заболевания [8,11].

Современный уровень теоретических и практических достижений общепатологических, медицинских и технических наук позволяет подойти с новых позиций к решению проблемы повышения эффективности лечения рожистого воспаления и его осложнений в хирургической практике.

### Материалы и методы

Клинический материал составили 20 больных основной группы и 14 больных группы сравнения с осложнёнными формами рожи конечностей (буллезно-геморрагической, гнойно-некротической).

В лечении больных рожей главное место принадлежит ранней хирургической обработке зоны патологического процесса. Уже при буллезной форме, даже когда в буллах содержится серозная жидкость визуально без примеси гноя, обязательным элементом лечебной тактики является вскрытие булл с эвакуацией патологической жидкости. При осложнённых формах рожи хирургическое вмешательство должно быть как более ранним, так и максимально радикальным. Хирургическая обработка включала проведение декомпрессионной волнообразной и контурной дерматомии.

Показаниями для проведения контурной дерматомии являются измерения внутритканевого давления в зоне патологического процесса. Для измерения внутритканевого давления мы использовали аппарат, который состоит из ртутного манометра, полихлорвиниловых трубок, трёхходового крана, шприца и иглы. Игла и соединенная с ней полихлорвиниловая трубка заполняется изотоническим раствором, при этом перекрывают отверстие крана, который ведет к манометру. После обработки операционного поля игла вводится в исследуемую ткань. Потом с помощью крана изолируется игла и соединенная с ней трубка, заполненным изотоническим раствором шприцем повышается давление в системе до 20 мм рт.ст. После этого переводится кран в положение «ртутный манометр-игла». Если жидкость движется к игле, то это свидетельствует об отсутствии патологически высокого внутритканевого давления и измерение давления прекращается. Если жидкость не движется, то прибор переключается в положение «шприц-манометр» и, доведя давление до 30 мм рт.ст., переключается в предыдущее положение. Отсутствие движения жидкости в сторону иглы свидетельствует о повышении внутритканевого давления до 30 мм рт.ст. При этом показатели аппарата для измерения внутритканевого давления колеблются в пределах 25-30 мм рт.ст.

Целью проведения дерматомии является дренирование центра воспаления и подготовки к проведению некрэктомии. Технический результат – уменьшение попадания микроорганизмов, токсических продуктов из очага воспаления в общую лимфатическую систему, уменьшение инфицированности раневой поверхности, декомпрессия при циркулярном поражении конечности, создание оптимальных условий для уменьшения воспалительного процесса, уменьшение угрозы развития осложнений в виде флегмон и гангрены, проведения вальнеросорбции и улучшение функциональных результатов лечения, уменьшения продолжительности сроков лечения.

Разработанный способ проведения декомпрессионной контурной дерматомии конечностей и туловища осуществляется следующим образом. Производится контурный разрез кожи, а также подкожной жировой клетчатки с пересечением региональных надфасциальных лимфатических сосудов на расстоянии 1,0-1,5 см по контуру рожистого воспаления в пределах здоровой ткани. Декомпрессионная контурная дерматомия позволяет отграничить рожистый воспалительный процесс, уменьшить признаки местной воспалительной реакции, вследствие чего снижается попадание микроорганизмов, токсических продуктов в общую лимфатическую систему, что создает оптимальные условия для купирования заболевания. Дополнительно через имеющиеся раны проис-

ходит вальверсорбция (апликационная сорбция), с помощью которой происходит выделение токсических компонентов через раневую поверхность [7].

При снижении отека происходит сближение краев раны и самостоятельная эпителизация. При наличии диастаза производится наложение кожно-узловых швов.

При этом лимфатическая система в зоне бывшего рожистого воспаления не нарушается. Применение способа позволяет обеспечить удовлетворительный функциональный и косметический результат в отдаленном периоде.

Объём хирургического вмешательства определяется общепринятыми подходами: уровнем некроза, его глубиной и площадью распространения, характером раневого отделяемого, степенью кровотоочивости тканей.

Следует отметить, что у больных, страдающих сахарным диабетом, визуально определяемая площадь поражения была меньше действительной, и при ревизии обнаруживалось расплавление подкожной клетчатки и даже распространение гнойного процесса по прилежащим сухожилиям, что, конечно, увеличивало хирургическую травму.

В послеоперационном периоде наряду с системной антибактериальной терапией проводилось местное лечение с использованием состава димексид – борная кислота в разведении 1:3.

Выбор препаратов был обусловлен их фармакологическим действием, а также микробиологическим исследованием чувствительности микроорганизмов к антисептикам диско-диффузионным методом к 8 основным антисептикам: фурациллин, борная кислота 4% водный раствор, левомеколь, димексид, хлоргексидин, димексид – борная кислота 4% водный

разведения стерильным физиологическим раствором. Все приготовленные разведения в объёме 0,2 мл засеивались на чашки Петри со специальной средой, где после 18-24 часов инкубации в термостате при температуре 37°C проводился количественный подсчёт колоний. Количество бактерий в 1 грамме ткани определяли по формуле:  $N=A \cdot 5 \cdot X$ , где  $N$  – количество бактерий в 1 грамме ткани,  $A$  – число выросших колоний,  $5$  – число перерасчёта,  $X$  – число разведений.

## Результаты и обсуждение

При применении данного состава уже на 3-4 сутки бактериальная обсеменённость раны уменьшалась до  $4,2 \cdot 10^{-4}$ , а к 7 суткам в 2-3 раза, полностью отсутствуя к 9-10 суткам. В группе сравнения на 3-4 сутки сохранилась микробная обсеменённость  $5,2 \cdot 10^{-5}$ , на 5 сутки количество микробных тел в 1 грамме ткани было ниже критического, но выше, чем в основной группе. Та же картина отмечается на 7 сутки, где количество микробных тел значительно меньше критического уровня  $10^{-5}$ , но в основной группе числовое значение ниже, чем в группе сравнения. Также происходит уменьшение отёчности, что фиксируется уменьшением объёма поражённой конечности в динамике.

При использовании данного раствора в послеоперационном периоде в основной группе очищение от некротических масс отмечается на  $3,4 \pm 0,4$  суток, при гнойно-некротической форме на  $6,7 \pm 0,4$  суток, в то время как в группе сравнения эти показатели  $4,8 \pm 0,4$  и  $8,5 \pm 0,6$  суток соответственно ( $p < 0,01$ ).

Очищение ран от фибрина в основной группе отмечается при буллезно-геморрагической форме на  $3,8 \pm 0,4$  суток, при гнойно-некротической – на  $7,7 \pm 0,4$ . В группе сравнения очищение от фибрина фиксируется на  $5,1 \pm 0,4$  суток, при гнойно-некротической форме на  $9,0 \pm 0,4$  суток ( $p < 0,05$ ). Начало эпителизации в основной группе отмечается при эритематозно-буллезной форме на  $5,4 \pm 0,44$ , при буллезно-геморрагической – на  $8,2 \pm 0,2$ , при гнойно-некротической – на  $11,7 \pm 0,42$ . В группе сравнения эти показатели распределились следующим образом: при эритематозно-буллезной форме –  $6,9 \pm 0,46$  суток, при буллезно-геморрагической –  $10 \pm 0,2$  суток и при гнойно-некротической –  $13,5 \pm 0,64$  суток ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Оценку результатов мы проводили по следующей схеме: хорошие – больные, у которых очаг гнойной инфекции был ликвидирован, полностью восстановлена функция конечности с минимальным косметическим дефектом; удовлетворительные – очаг гнойной инфекции ликвидирован, частично восстановлена функция конечности, раневая поверхность закрыта с помощью аутодермопластики, но косметический дефект присутствует; неудовлетворительные – отмечается длительное пребывание больного в стационаре, вялое течение раневого процесса, подразумевающего неоднократные

Определение чувствительности антисептиков к основным высевным возбудителям диско-диффузионным методом

Антисептик	Возбудитель					
	<i>St. aureus</i> , mm	<i>Ps. aeruginosa</i> , mm	<i>St. epidermidis</i> , mm	<i>Pr. vulgaris</i> , mm	<i>Str. pyogenes</i> , mm	<i>E. coli</i> , mm
Фурациллин	1	0	1	1	0	0
Борная кислота 4% водный раствор	2	0	1	2	0	1
Левомеколь	5	3	6	2	4	2
Димексид	1	0	1	0	0	1
Хлоргексидин	1	0	1	1	0	1
Димексид – борная кислота 4% водный раствор (1:10)	1	0	0	1	0	1
Йодопирон	2	0	1	3	0	2
Димексид – борная кислота 4% водный раствор (1:3)	12	9	13	10	15	10

раствор в разведении 1:10, йодопирон, димексид – борная кислота 4% водный раствор в разведении 1:3 (табл. 1).

Димексид обладает способностью проникать через биологические мембраны, в том числе через кожные барьеры и слизистые оболочки, без повреждения последних. Проявляет выраженную местнообезболивающую активность при болевых синдромах различной этиологии, оказывает противовоспалительное и антимикробное действие, изменяет чувствительность микрофлоры, резистентной к антибиотикам.

Препарат усиливает проникновение через кожу ряда лекарственных веществ, малотоксичен. При взаимодействии с антибиотиками и антисептиками усиливает их действие. Димексид применяют местно в виде водных растворов, в основном, 30-50% концентрации.

Борная кислота – антисептическое средство, оказывает также инсектицидное (в т.ч. противопедикулезное) действие. Коагулирует белки (в т.ч. ферментные) микробной клетки, нарушает проницаемость клеточной оболочки. 5% водный раствор подавляет процессы фагоцитоза, 2-4% раствор задерживает рост и развитие бактерий.

Количественное определение содержания микробных тел в ране из расчёта на 1 грамм ткани проводили по методике С. Вахтер с соавт. (1973) и У. Лоебле с соавт. (1974) в модификации И.И. Колкера (1981). Биоптаты мягких тканей помещали в стерильные чашки Петри. В лаборатории биоптаты взвешивались, растирались. Из полученной гомогенной массы делались 10, 100, 1000-кратные

Таблица 1

Таблица 2

Динамика улучшения местных признаков при лечении раствором димексид-борная кислота

Симптомы	Средние сроки в сутках по группам			
	основная (n=54)		группа сравнения (n=38)	
Формы рож	Буллезно-геморрагическая (n=10)	Гнойно-некротическая (n=8)	Буллезно-геморрагическая (n=7)	Гнойно-некротическая (n=5)
Очищение от некротических масс	$3,4 \pm 0,3$ $p < 0,01$	$6,7 \pm 0,4$ $p < 0,05$	$4,8 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,5$
Очищение от фибрина	$3,8 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$7,7 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$5,1 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,3$
Начало эпителизации	$8,2 \pm 0,2$ $p < 0,001$	$11,7 \pm 0,32$ $p < 0,05$	$10 \pm 0,2$	$13,5 \pm 0,46$

Примечание: p – сравнение с показателями группы сравнения.

некрэктомии с дальнейшей существенной потерей функции конечности и обширным косметическим дефектом. Хороший

результат отмечен у 43,75% , удовлетворительный – у 31,25%, неудовлетворительный – у 25% больных.

Таким образом, разработанный и исследованный в клинике способ хирургического лечения позволяет добиться хо-

роших результатов у подавляющего числа больных, снизить количество койко-дней и, следовательно, затраты здравоохранения на лечение и дальнейшую реабилитацию больных данной нозологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.А., Рыскинд Р.Р. Рожа. – М.: Медицина, 1986. – 268 с.
2. Еровиченков А. Рожа (диагностика, лечение) // Врач. – 2000. – №8. – С.32-34.
3. Канорский И., Липатов К., Ользеев И., Емельянов А. Лечение флегмонозно-некротической рожы // Врач. – 2004. – №2. – С.35-36.
4. Королев М.П., Спасивцев Ю.А., Толстов О.А. и др. Комплексное лечение больных с осложненными формами рожы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. – Т. 159. №4. – С.64-69.
5. Кузнецов Р.В., Клокова Р.Д., Мышкина А.К. Лечение флегмонозной и некротической форм рожы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1986. – №6. – С.72-75.

6. Миноранская Н.С., Бердников Д.С., Сергеева И.В. К анализу клинического течения различных форм рожы // Сибирское медицинское обозрение. – 2005. – №2-3. – С.56-59.
7. Трифионов С.В. Избранные лекции по медицине катастроф. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 304 с.
8. Черкасов В.Л. Рожа. – М., 1986. – 198 с.
9. Agnholt J., Andersen J., Sindergaard G. Necrotic bullous erysipelas // Acta Med. Scand. – 1988. – Vol. 223. № 2. – P.191-192.
10. Ahrenholz D.H. Necrotizing fasciitis and other infections// Intensive Care Medicine. – 2nd ed Boston, Little, – 1991. – P.1334-1336.
11. Schmidt B.S., et al. Die Nekrotisierende fasciitis. (Eigene Beobachtung und literaturebericht) // Chir. Praxis. – 1997/98. – Vol. 53. – P.15-24.

**Информация об авторах:** 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, БГМУ, Ефремова Ольга Анатольевна - аспирант, Фаязов Рафик Рафикович - проф., д.м.н., Ахмедов Р.Р. - к.м.н., Мехдиев Джамал Исаевич - проф., д.м.н.

©НИКОЛАЕВА С.С., ЕНИСЕЕВА Е.С., ТИГУНЦЕВА О.Д., РАСТОМПАХОВА Т.А. – 2010

#### СИНДРОМ ЧАРГА-СТРОССА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.С. Николаева<sup>1</sup>, Е.С.Енисеева<sup>1</sup>, О.Д.Тигунцева<sup>2</sup>, Т.А. Растомпахова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова, <sup>2</sup>Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

**Резюме.** В статье представлен клинический случай синдрома Чарга-Стросса у 18-летнего больного с бронхиальной астмой, периферической эозинофилией, легочной инфильтрацией и вовлечением желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** синдром Чарга-Стросса, васкулит, бронхиальная астма, гиперэозинофилия, пневмония.

#### CHURG-STRAUSS SYNDROME IN THERAPEUTIC PRACTICE

S.S. Nikolaeva<sup>1</sup>, E.S. Eniseeva<sup>1</sup>, O.D. Tiguntseva<sup>2</sup>, T.A. Rastompakhova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital)

**Summary.** A case of Churg-Strauss syndrome in 18-year-old patient with bronchial asthma, peripheral eosinophilia, pulmonary infiltration and gastrointestinal tract involvement is reported in this article.

**Key words:** Churg-Strauss syndrome, vasculitis, bronchial asthma, hyper eosinophilia, pneumonia.

Синдром Чарга-Стросса (СЧС) – эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией.

Этиология синдрома Чарга-Стросса неизвестна. Не выявлено связи заболевания с инфекцией, в частности с вирусом гепатита В (как при узелковом полиартериите). Отмечено, что в ряде случаев СЧС возникал после вакцинации, проведения гипосенсибилизации, применения антибиотиков, сульфаниламидов, препаратов мышьяка, хинидина, солей золота, йодидов, однако наличия причинно-следственной связи пока не выявлено [5,7,8].

Данных о наличии наследственного предрасположения к патологии легких у больных СЧС нет.

Механизмы патогенеза синдрома Чарга-Стросса сходны с таковыми при других системных васкулитах, ассоциированных с АНЦА, однако при синдроме Чарга-Стросса в развитии патологического процесса в большей степени принимают участие АНЦА, обладающие специфичностью к миелопероксидазе, тогда как при гранулематозе Вегенера ведущую роль играют АНЦА к протеиназе-3. Кроме того, развитие болезни связывают с повышенной иммунологической чувствительностью по типу феномена Артюса. Основное место в этой реакции отводится иммуноглобулинам класса Е, которые, адсорбируясь на поверхности тучных клеток и базофилов, вызывают их дегрануляцию и выброс в кровь медиаторов воспаления. Роль эозинофилов заключается в

инактивации медиаторов тучных клеток и фагоцитозе их гранул. В гранулах самих эозинофилов содержатся вещества, способные повреждать слизистые оболочки, эндотелий сосудов и эндокард. Одним из основных органов, в которых и происходят описанные изменения, являются легкие.

Основными патоморфологическими признаками СЧС являются мелкие некротические гранулемы и некротический васкулит мелких артерий и вен.

В течение заболевания условно выделяют три периода. Первый – продромальный период, который обычно длится несколько лет (около 2-3 лет), но может быть очень коротким – несколько месяцев или очень длинным – до 50 лет, отличается тем, что у больных развиваются различные аллергические заболевания. Это может быть аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма. Второй период развития СЧС является периодом эозинофилии крови и тканей. В этот период у больных в периферической крови наблюдается высокая (иногда достигающая 80%) эозинофилия, а эозинофилия органов проявляется различными клиническими симптомами. В третьем периоде болезни доминируют признаки системного васкулита. Генерализация процесса характеризуется появлением общих симптомов в виде лихорадки, общей слабости, снижения веса, артралгий, реже – артритов, болей в мышцах. На этом фоне развиваются полиорганные поражения.

Аллергический ринит может быть первым проявлением заболевания, сохраняется в течение многих лет, часто ослож-

няется полипозом носа и рецидивирующими инфекционными синуситами.

Поражение нижних дыхательных путей проявляется в первую очередь синдромом гиперреактивности бронхов и нередко предшествует клиническим проявлениям системного васкулита. В дебюте заболевания бронхоспазм выражен умеренно, но в дальнейшем постепенно развивается синдром бронхиальной астмы (БА), которая отличается поздним началом (чаще в возрасте около 40-50 лет), имеет тенденцию к тяжелому течению, требует раннего назначения системных кортикостероидов, которые часто бывают малоэффективны. Нередко БА осложняется инфекционными процессами в легких.

На фоне синдромной БА в легких появляются инфильтраты, которые носят мигрирующий характер, локализируются в нескольких сегментах, часто двусторонние. Инфильтраты быстро исчезают на фоне кортикостероидной терапии. В легких развивается некротизирующий васкулит сосудов меальвеолярных перегородок, который может осложниться альвеолярными кровоизлияниями. Возможно развитие плеврального выпота, содержащего большое количество эозинофилов. Возникновение плеврита сопровождается появлением болей в грудной клетке и усилением одышки.

Со стороны желудочно-кишечного тракта диагностируется эозинофильный гастроэнтерит, который проявляется болями в животе, диареей. Эозинофильный гастроэнтерит может предшествовать развитию васкулита. На фоне генерализации процесса, в период развития васкулита возможно возникновение желудочно-кишечного кровотечения и перфорации стенки кишки, а, следовательно – перитонита и кишечной непроходимости.

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается в виде перикардита, коронарита, инфаркта миокарда, миокардита (за счет формирования эозинофильных гранулем в миокарде), возможно вовлечение в патологический процесс эндокарда (эндокардиальный фиброз). Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (недостаточность кровообращения, инсульт) стоят на первом месте в качестве причин летальных исходов при СЧС [1-9].

У большинства (60%) больных СЧС наблюдаются изменения со стороны нервной системы. Поражение периферических отделов нервной системы проявляется множественными мононевритами, симметричной сенсорно-моторной полинейропатией. У части больных (1/3-1/4) отмечается энцефалопатия, гиперкинез, инсульты, психические расстройства, что отражает патологию центральной нервной системы.

Поражение кожи типично для СЧС. Кожные изменения могут появиться в любом периоде заболевания, но характер их неспецифичен. Кожный синдром отличается полиморфизмом. На коже больных можно выявить петехии, пурпур, эритему, крапивницу, кожные некрозы, сетчатое ливедо, подкожные узелки.

Почки редко вовлекаются в патологический процесс при СЧС. У больных чаще всего диагностируется очаговый гломерулонефрит, сопровождающийся артериальной гипертензией.

Для синдрома Чарга-Стросса разработаны и приняты Американской коллегией ревматологов в 1990 году следующие классификационные (диагностические) критерии:

1. Астма – затруднение дыхания или хрипы при выдохе.
2. Эозинофилия – более 10% при подсчете лейкоцитов.
3. Аллергия в анамнезе – сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной.
4. Мононейропатия или полинейропатия – мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток/чулок.
5. Легочные инфильтраты – мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.
6. Синуситы – боли в области придаточных пазух носа или рентгенологические изменения в них.
7. Внесосудистые эозинофилы – скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии).

Наличие у больного четырех и более любых признаков позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

Иммунологическое исследование крови позволяет выявить повышенные уровни циркулирующих иммунных ком-

плексов, в состав которых входят преимущественно иммуноглобулины Е, высокий уровень общего иммуноглобулина Е и повышенные титры АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе. Именно наличие перинуклеарных АНЦА, реагирующих с миелопероксидазой, является специфическим иммунологическим маркером, позволяющим подтвердить диагноз СЧС.

*Лечение.* В качестве базисной терапии СЧС используются кортикостероиды. В зависимости от тяжести течения заболевания начальная доза преднизолона составляет 40-60 мг/сутки, что приблизительно соответствует 1 мг/кг/сутки. Такую дозу применяют в течение нескольких (3-4) недель, а затем постепенно снижают в зависимости от динамики клинических, лабораторных и рентгенологических данных. Полная отмена кортикостероидов возможна не ранее чем через год от начала лечения. При недостаточной эффективности кортикостероидов лечение дополняют цитотоксическими препаратами. Используют циклофосфамид в дозе 1-2 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы в течение 6-9 месяцев, или азатиоприн в дозе 150 мг/сутки 1 месяц, 100 мг/сутки 3 месяца, 50 мг/сутки 3-6 месяцев. Применение экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез, гемосорбция) наряду с базисными препаратами позволяет значительно быстрее достичь ремиссии.

При наличии признаков тромбгеморрагического синдрома показано применение гепарина в течение 4-6 недель в сочетании с ангиопротекторами (трентал, курантил и др.).

В зависимости от выраженности бронхоспастического синдрома используется широкий диапазон современных бронхолитических препаратов (сальбутамол, фенотерол, формотерол, сальметерол и др.) и ингаляционных кортикостероидов (бекламетазон, будесонид, флутиказон и др.).

В фазе ремиссии показано поддерживающее лечение кортикостероидами, симптоматической терапией.

Без лечения прогноз неблагоприятный. При своевременном назначении патогенетического лечения терапевтический прогноз для жизни благоприятный. Ухудшает прогноз вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов центральной нервной системы.

Первичная профилактика не разработана. Вторичная профилактика заключается в проведении адекватной поддерживающей терапии в условиях диспансеризации [10-11].

*Клиническое наблюдение.* В марте 2009 года в пульмонологическое отделение ИГОКБ поступил больной Л., 18-ти лет, с жалобами на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с отделением желтоватой мокроты, боли в грудной клетке, боли в животе, периодически жидкий стул до 3-4 раз в сутки, повышение температуры тела до 40°C, сильную слабость.

Из анамнеза выяснено, что в грудном возрасте были приступы удушья на фоне ОРВИ. До 16 лет считал себя здоровым, пока при приеме НПВС по поводу ОРВИ не развился коллапс и приступ удушья. При обследовании в поликлинике ИГОКБ был выставлен диагноз смешанной (аспириновой + атопической) бронхиальной астмы в сочетании с полипозом риносинуситом. Были назначены ингаляционные глюкокортикостероиды до 1000 мкг/сутки, β<sub>2</sub>-адреностимуляторы по потребности.

Ухудшение состояния отмечал с ноября 2008 года, когда участились приступы удушья, появились боли в животе, жидкий стул до 4-5 раз в день, тремор рук, слабость. В анализах крови отмечена эозинофилия до 14%, предположена глистная инвазия, но при лабораторном обследовании гельминты не обнаружены.

В феврале 2009 года состояние резко ухудшилось, повысилась температура тела до 38-39°C, появился кашель, боли в грудной клетке, выраженная одышка. С диагнозом внебольничной двусторонней нижнедолевой пневмонии тяжелой степени проходил стационарное лечение по месту жительства. Массивная антибактериальная терапия не дала эффекта. В анализах крови и мокроты наблюдалась эозинофилия, максимум до 53% (7,7x10<sup>9</sup>/л) в крови и 60-70% в мокроте.

В связи с отсутствием положительной динамики болезни, нарастающей одышкой и слабостью, распространением зоны легочной инфильтрации больному направлен в пульмонологическое отделение ИГОКБ.

При объективном осмотре состояние тяжелое. В легких дыхание ослабленное, везикулярное, в средних и нижних отделах крепитация. Тоны сердца правильными ритма, ясные, тахикардия до 110 уд/мин. Живот мягкий, слегка болезненный в

правом подреберье, печень увеличена до 5 см ниже края правой реберной дуги, пальпируется селезенка.

Рентгенологически выявлено снижение прозрачности обоих легких за счет инфильтрации, очаговых и очаговоподобных теней (рис. 1). По данным МСКТ диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония с плевральным выпотом. В анализах крови лейкоцитоз до  $23 \times 10^9/\text{л}$ , из них эозинофилов до  $13,7 \times 10^9/\text{л}$ . В мокроте лейкоциты до 10-20-30, эозинофилы до 10-20-30 в поле зрения.

В условиях палаты интенсивной терапии проводилось парентеральное введение антибиотиков (сульперазона, ванкомицина), инфузионная и симптоматическая терапия. Состояние больного не улучшалось, рентгенологически отмечалась отрицательная динамика, увеличение зоны инфильтрации, выпота в плевральной полости.

Дополнительное обследование показало наличие высокого уровня Ig E-антител (более 700 МЕ/мл), отсутствие антител к миелопероксидазе Ig G. В костно-мозговом пунктате



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Л. до начала глюкокортикостероидной терапии.

количество клеток эозинофильного ряда составило 52,6% за счет зрелых форм.

Учитывая неэффективность антибактериальной терапии, выраженную эозинофилию крови и мокроты, предшествующий анамнез полипозного риносинусита и бронхиаль-

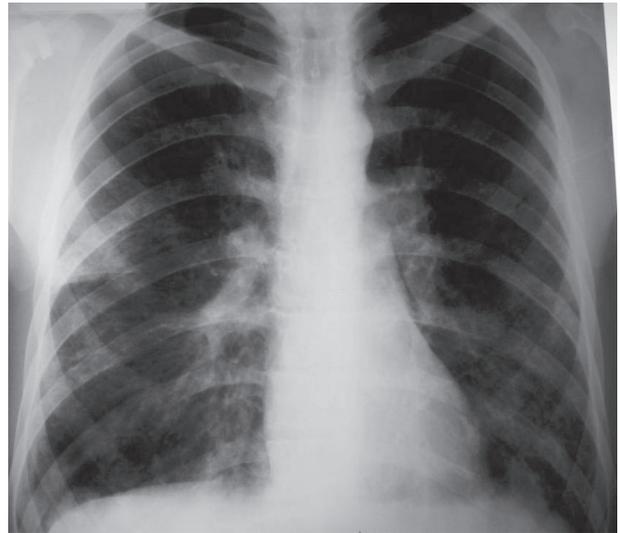


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Л. после лечения.

ной астмы, поражение органов пищеварения, консилиум врачей предположил системное заболевание, а именно синдром Чарга-Стросса.

В комплексное лечение включены глюкокортикостероиды – преднизолон 60 мг/сутки. Через 3 дня состояние больного значительно улучшилось, снизилась температура тела до  $37^{\circ}\text{C}$ , уменьшилась одышка, кашель, боли в грудной клетке. По данным рентгенографии легких и МСКТ отмечена отчетливая положительная динамика, увеличилась прозрачность легочной ткани за счет уменьшения инфильтрации (рис. 2).

Больной выписан в удовлетворительном состоянии: исчезли кашель, одышка, приступы удушья, боли в животе, жидкий стул. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет.

В анализах крови и мокроты исчезла эозинофилия, нормализовались другие показатели воспаления.

Контрольное обследование больного через 1 месяц показало отсутствие признаков легочной и абдоминальной патологии, изменений в анализах крови и мокроты. Поддерживающая доза преднизолона составила 15 мг/сутки.

Таким образом, в связи с редкостью данной патологии, несмотря на наличие четких диагностических критериев, диагноз был поставлен с опозданием. Необходимо помнить, что при сочетании симптомов аллергии с гиперэозинофилией может иметь место синдром Чарга-Стросса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль, 1999. – 616 с.
2. Alberts W.M. Pulmonary manifestations of the Churg-Strauss syndrome and related idiopathic small vessel vasculitis syndromes // *Curr Opin Pulm Med.* – 2007. – Vol.13. №5. – P.445-450.
3. Chumbley L.C., Harrison E.G., DeRemee R.A. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases // *Mayo Clin Proc.* – 1977. – Vol. 52. – P.477-484.
4. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa // *Am. J. Pathol.* – 1951. – Vol. 27. – P.277-301.
5. Frankel S.K., Cosgrove G.P., Fischer A., et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis // *Chest.* – 2006. – Vol. 129, №2. – P.452-465.
6. Guillevin L., Cohen P., Gayraud M., et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients

// *Medicine (Baltimore).* – 1999. – Vol. 78. – P.26-37.

7. *Haubitz M.* ANCA-associated vasculitis: diagnosis, clinical characteristics and treatment // *Vasa.* – 2007. – Vol.36. – P.81-89.

8. *Keogh K.A., Specks U.* Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2006. – Vol. 23, №1. – P.3-12.

9. *Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R.* Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome // *Medicine (Baltimore).* – 1984. – Vol. 63. – P.65-81.

10. *Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P.1094-1100.

11. *Martin R.M., Wilton L.V., Mann R.D.* Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 1999. – Vol. 8. – P.179-189.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, Областная клиническая больница, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 40-79-26, Николаева Светлана Степановна – к.м.н., ассистент; Енисеева Елена Сергеевна – к.м.н., доцент; Тигунцева О.Д. – врач отделения пульмонологии; Растомпахова Татьяна Александровна – зав. отделением пульмонологии.

# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. – 2010

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АЭРОИОНОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ XX СТОЛЕТИЯ: КРАТКИЙ 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 прослеживается история развития представлений о влиянии аэроионов на организм человека, об их использовании в лечении заболеваний

**Ключевые слова:** аэроионы, история развития аэроионотерапии.

## STUDY OF AIR IONS' INFLUENCE UPON HUMAN ORGANISM IN THE MIDDLE OF THE 20<sup>TH</sup> CENTURY: A HISTORIC REVIEW

E. V. Shevchenko, A. V. Korzhuev  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the article the main stages of aeroionotherapy application in the clinical practice have been discussed.

**Key words:** air ions, history of development of aeroionotherapy.

Открытие атмосферных ионов относится к 1899 году, когда немецким физикам Эльстеру и Гейтелю удалось установить, что электропроводность воздуха зависит от постоянного присутствия в нем особых электрических частиц, называемых ионами или аэроионами.

Однако задолго до этого открытия М.В. Ломоносов в России и Б. Франклин в США установили наличие целого ряда электрических явлений в атмосфере, объединенных в понятие атмосферного электричества. М.В. Ломоносов в 1753 году в «Слове о явлениях воздушных, от электрической силы происходящих» дал блестящий анализ атмосферных электрических явлений, показал электрическую сущность грозы (молнии, грома) и на основании собственных наблюдений установил, что электрические силы действуют в атмосфере не только во время грозы, но и при ясной, безоблачной погоде. После первых исследований М.В. Ломоносова и Б. Франклина явления, происходящие в атмосфере, стали предметом более или менее систематического изучения, причем все внимание исследователей было сосредоточено на изучении электрического поля Земли. Только к концу XIX столетия физики подошли вплотную к решению вопроса о причинах, определяющих существование электрического поля атмосферы, установив, что некоторая часть окружающего нас воздуха находится в ионизированном состоянии. С этого времени изучение ионизации воздуха и причин данного явления получило очень быстрое развитие.

В середине XX века наука уже располагала достаточными сведениями, как о сущности ионизации воздуха, так и о факторах, поддерживающих атмосферу в ионизированном состоянии.

Количество легких ионов в воздухе в общем невелико. Оно зависит от многих причин и, прежде всего, от действия различных ионообразующих факторов, которые можно разделить на три основные группы – радиоактивные излучения, космические лучи и прочие ионизаторы нерадиоактивного происхождения.

Наибольшее значение для нижних слоев атмосферы имеют радиоактивные ионизаторы. Установлено, что большинство пород, составляющих земную оболочку, проявляют радиоактивность, ибо почти все они содержат незначительные, но заметные следы урана и продуктов его распада. Газообразные продукты распада этих веществ, выходящие из почвенных капилляров, распространяются в прилегающие к земной поверхности слои воздуха. Эти так называемые эманации радиоактивных веществ являются вместе с радиоактивными излучениями почвы основными ионизаторами атмосферы.

Радиоактивные вещества, находящиеся в почве, ионизируют воздух главным образом посредством гамма-излучения,

проникающая способность которого достигает нескольких сот метров. Находясь в атмосфере, радиоактивные вещества ионизируют ее главным образом за счет альфа-частиц, которые обладают небольшой проникающей способностью (от 2,7 до 8,6 см при нормальном атмосферном давлении) и сравнительно небольшой скоростью перемещения (в 15-20 раз меньше скорости света). На пути своего пробега одна альфа-частица может образовать от нескольких десятков до двухсот тысяч пар ионов.

Наряду с радиоактивными веществами для ионизации атмосферы очень большое, а, по мнению видного советского геофизика проф. П.Н. Тверского, даже основное, значение имеют космические лучи – непрерывно падающий на землю поток атомных ядер, в основном протонов и альфа-частиц, весьма высокой энергии, при взаимодействии с атомами земной атмосферы этот поток атомных ядер различных химических элементов образует вторичное излучение, которое, начиная с высоты 25 км и ниже, составляет основную часть всех космических лучей.

Гипотезу о существовании этого типа излучения, имеющего внеземное, космическое происхождение, выдвинул еще в 1912 году немецкий физик В. Гесс, впервые установив, что явление ионизации воздуха возрастает с высотой. Результаты Гесса были подтверждены более совершенными опытами немецкого физика В. Кольхерстера (1913-1914 гг.). Решающее доказательство гипотезы Гесса было получено из опытов по поглощению вновь открытых лучей в различных веществах. Наиболее убедительными были исследования советского физика Л.В. Мысовского и американского физика Р. Милликена (1925), которые доказали, что коэффициент поглощения космических лучей в различных веществах, в частности, в воде, в общем соответствует их поглощению в атмосфере и составляет около 0,3% на 1 г/см<sup>2</sup>. Л.В. Мысовский (1926) установил наличие так называемого барометрического эффекта – определенной зависимости между интенсивностью космических лучей и давлением воздуха. Этот эффект обусловлен изменением массы воздуха, пройденного космическими лучами на их пути через атмосферу.

Открытие атмосферных ионов вскоре привлекло внимание многих биологов, физиологов и врачей. В самом деле, трудно было представить, что организм человека, так чутко реагирующий на многообразные проявления внешней среды, оставался бы безразличным к такому важному фактору, как электрическое состояние окружающей его атмосферы.

Одним из первых исследователей влияния атмосферных ионов на организм был профессор кафедры физики Московского государственного университета Алексей Петрович Соколов.

В 1908 году в речи, произнесенной на годичном собрании

Русского бальнеологического общества, А.П. Соколов указывал: «Мы окружены воздушным океаном, в котором живем и двигаемся и который непрерывно вдыхаем в себя. В этом океане рассеяны в бесчисленном количестве малые тельца – ионы, несущие на себе сравнительно громадные электрические заряды, непрерывно бомбардирующие наше тело извне и изнутри и отдающие ему эти заряды...». Тогда же была им сформулирована в общих чертах и теория действия ионизированного воздуха на человеческий организм.

На основании собственных измерений ионизации воздуха на некоторых курортах А.П. Соколов сделал вывод, что умеренно повышенное содержание аэроионов в воздухе является благоприятным климатотерапевтическим фактором. Чрезмерно высокая ионизация воздуха А.П. Соколовым, а также некоторыми зарубежными авторами (Каспари и Ашкинази) связывалась с возникновением горной болезни. Авторы исходили из того, что некоторые симптомы горной болезни не всегда зависят от высоты места, а иногда наблюдаются в более низких местах, особенно с недостаточным обменом воздуха (в ущельях, пещерах), где ими была обнаружена высокая степень ионизации с резким преобладанием ионов положительного знака.

А.П. Соколов в 1925 году указывал, что при чрезмерно большой концентрации легких аэроионов отрицательного знака обостряются ревматические и подагрические боли. Проводя наблюдения на курортах Кавказа и Крыма и сопоставляя данные ионометрических исследований с самочувствием больных, он находил корреляцию между самочувствием больных, степенью ионизации и преобладающей полярностью ионов.

Важной заслугой А.П. Соколова являлось его предостережение относительно существования определенного предела полезности ионизации воздуха, переход которого в сторону значительного повышения может не только прекратить лечебное воздействие, но даже вызвать ряд неблагоприятных реакций и болезненных симптомов со стороны организма.

След за работами А.П. Соколова появилось множество исследований в различных странах мира относительно климатолечебного влияния ионизации воздуха различных географических мест.

Преобладание аэроионов отрицательного знака было обнаружено у мощных водопадов. Е.А. Чернявский наблюдал такое явление у горных рек Киргизии и Узбекистана [3]. В районе курорта Иссык-Ата у горной реки Иссык-Атинка Е.А. Чернявский в 1935 году обнаружил весьма высокую отрицательную ионизацию воздуха (порядка 30-40 тыс. ионов в 1 см<sup>3</sup>). Это дало основание автору и врачам курорта Л.В. Бошно и Ю.А. Блиновскому приписать этому фактору – отрицательной ионизации воздуха – благоприятное влияние на больных, находящихся на курорте. Авторы отмечали благоприятные результаты лечения на курорте больных гипертонией, головными болями, связанными со спазмом сосудов, суставными заболеваниями и болезнями периферической нервной системы. После месячного пребывания на курорте у больных отмечалось понижение кровяного давления, улучшение сна, общего самочувствия, настроения, исчезновение головных болей и т.д. Подобные же явления наблюдались врачами под руководством проф. И.И. Рагозы в Узбекистане на курорте Шахамардан, расположенном у горной реки, где Е.А. Чернявским была обнаружена высокая отрицательная ионизация воздуха.

На преобладание положительных ионов в воздухе некоторых пунктов южного берега Крыма указывала и Е.М. Ченцова (1932). На вершине Ай-Петри количество легких аэроионов положительного знака оказалось в 19,3 раза больше числа ионов отрицательного знака. Такое преобладание положительных ионов при длительном действии (в течение суток) часто вызывало у людей плохое самочувствие: чувство духоты, тяжесть в голове, ломоту во всем теле, ощущение сухости слизистых оболочек рта, носа, глаз, раздражительность, чувство большой усталости и другие неприятные симптомы, хотя они и привыкли к работе в горных условиях. На основании наблюдений было установлено, что при климатическом лечении больных туберкулезом и некоторыми другими заболеваниями необходимо учитывать ионизационное состояние атмосферы.

О благоприятном влиянии естественной ионизации воздуха различных курортов на больных бронхиальной астмой, гипертонической болезнью и некоторыми заболеваниями верхних дыхательных путей указывали многие отечествен-

ные и зарубежные авторы.

Американский исследователь Бранден (1937) подчеркивал особую роль отрицательной ионизации воздуха при климатолечении больных бронхиальной астмой, ревматизмом, подагрой и другими заболеваниями в условиях горного климата умеренных высот. Свой вывод автор обосновывал благоприятными результатами лечения такого рода больных на одной из климатических станций Южной Америки вблизи гор Кордовы (высота 420 м над уровнем моря), где была обнаружена повышенная ионизация воздуха с преобладанием аэроионов отрицательного знака.

В более поздних по времени работах также содержались указания на важную роль атмосферной ионизации в жизнедеятельности человека. Интересна работа А.М. Скоробогатовой, которая доказала, что в условиях высокогорного климата повышенная ионизация воздуха у горных рек и водопадов с преобладанием аэроионов отрицательного знака является важным фактором, способным в известной мере компенсировать неблагоприятное влияние высокогорных условий на некоторые показатели функционального состояния организма.

Большинство исследователей, проводивших изучение влияния естественной ионизации воздуха на организм, подчеркивало наличие определенной связи между степенью ионизации атмосферы, преобладанием в ней отрицательных или положительных ионов и самочувствием человека. Почти все ученые и врачи, работавшие в этом направлении, пришли к заключению, что благоприятное влияние на организм здоровых и особенно больных людей оказывает умеренно повышенная ионизация воздуха с преобладанием аэроионов отрицательного знака. Это подтверждалось другими исследованиями, проведенными на курортах «Рижское взморье» [4,5].

При изучении атмосферной ионизации в районе Булдури были получены весьма «пестрые» значения концентрации легких аэроионов. В отдельные дни количество легких аэроионов не превышало 200 в 1 см<sup>3</sup> воздуха, однако были и такие дни, когда число легких ионов превышало 5000 в 1 см<sup>3</sup> воздуха. Коэффициент униполярности также оказался непостоянным: чаще наблюдались дни со значительным преобладанием отрицательных аэроионов с коэффициентом униполярности 0,2-0,5, однако в отдельных случаях имело место резкое преобладание количества положительных ионов и коэффициент униполярности возрастал, приобретая значения 1,32 и иногда даже 8,0.

Наиболее высокая ионизация воздуха у побережья наблюдалась летом в ранние утренние часы (до 3-4 тыс. ионов в 1 см<sup>3</sup> воздуха), особенно при волнении моря. В ясный солнечный день преобладание отрицательных ионов наблюдается чаще в лесу, а вечером перед закатом солнца – непосредственно у моря.

Наиболее высокая ионизация воздуха, по среднемесячным данным, отмечалась в июле (среднее число ионов 2940 в 1 см<sup>3</sup> воздуха), наименьшее среднее число ионов – в январе и апреле (около 1000 ионов в 1 см<sup>3</sup> воздуха). Анализ материалов измерения ионизации воздуха в районе Булдури показал, что в воздухе Рижского взморья в большинстве случаев наблюдается преобладание отрицательных ионов.

У большой группы больных с гипертонической болезнью изучалось влияние воздушных ванн при различной концентрации атмосферных ионов. При этом оказалось, что когда в воздухе климатопавильона, где принималась воздушная ванна, преобладали аэроионы отрицательного знака, у больных имело место понижение артериального давления. Если в воздухе преобладали аэроионы положительного знака, то уровень кровяного давления у тех же больных имел тенденцию к повышению.

Дальнейшие исследования, проведенные в Лаборатории аэроионотерапии Института экспериментальной и клинической медицины Академии наук Латвийской ССР, показали, что существует определенная зависимость между уровнем артериального давления у больных гипертонической болезнью, степенью ионизации окружающего воздуха и преобладанием в нем аэроионов отрицательного или положительного заряда.

На основании этих исследований был сделан важный вывод о том, что преобладание в воздухе того или иного курорта аэроионов отрицательного знака и умеренное повышение концентрации легких ионов может иметь важное лечебное значение для больных гипертонической болезнью. Это особенно касается больных с церебральной (мозговой) формой

гипертонической болезни.

Таким образом, многочисленные наблюдения, проведенные на курортах, показали определенное лечебное и профилактическое значение естественной ионизации воздуха [1]. Однако на основании этих наблюдений нельзя было дать достаточно полного ответа на целый ряд важных вопросов относительно различных сторон физиологического действия аэроионов на организм. Разумеется, в условиях естественной ионизации не представлялось возможным подойти к решению вопросов о механизме действия аэроионов, о характере

ответных реакций со стороны организма в зависимости от знака заряда и подвижности (величины) атмосферных ионов, от их комбинации с некоторыми другими факторами. Чтобы дать ответы на все эти вопросы, нужны были опыты в лабораторных условиях, в искусственно ионизированной среде [2]. Это, а также стремление исследователей шире использовать ионизированный воздух для лечебной практики во внекурортной обстановке побудило к созданию специальной аппаратуры, предназначенной для генерации ионов различной полярности, желаемой концентрации и подвижности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.И. О биоклиматическом значении ионизации воздуха // Вопросы курортологии. – III. – 1937. – С.3-8.
2. Кабатов Ю.Ф., Курганов Н.И. Искусственная ионизация воздуха // Медпром СССР. – 1958. – №9. – С.45-50.
3. Литвинов В.Ф. Ионизация атмосферы: Сборник работ

по курортам Казахстана. Вып. I. – Алма-Ата, 1941. – 102 с.

4. Портнов Ф.Г. Аэроионы и их лечебное применение. – Изд. АН Латвийской ССР, 1961.

5. Портнов Ф.Г. Лечебные факторы Рижского взморья. – Рига, 1951. – 69 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, Шевченко Елена Викторовна – зав. кафедрой, профессор, д.б.н.

## ЛЕКЦИИ

© АСНЕР Т.В., КАЛЯГИН А.Н. – 2010

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ УРОГЕННЫХ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ (ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА)

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 об эпидемиологии, патогенезе и клинике реактивных артритов. Представленные данные будут полезны практикующим врачам в процессе их работы с больными суставной патологией.

**Ключевые слова:** реактивные артриты, эпидемиология, клиника.

### MODERN ASPECTS UROGENIC REACTIVE ARTHRITIS (EPIDEMIOLOGY AND CLINIC)

T.V. Asner, A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In article modern data about epidemiology and clinic of urogenic reactive arthritis are presented.

**Key words:** reactive arthritis, epidemiology, clinic.

Реактивные артриты – это иммуновоспалительные заболевания суставов, инициированные очагом инфекции в кишечнике или урогенитальном тракте, имеющие характерную клиническую картину с поражением периферических суставов, позвоночного столба, и нередко принимающие хроническое течение. До 1999 года выделяли три группы реактивных артритов:

- реактивные артриты, связанные с носоглоточными инфекциями,
- реактивные постэнтероколитические артриты,
- реактивные артриты, связанные с очагом инфекции в мочеполовом тракте.

По современной номенклатуре (результат рабочего совещания 42 экспертов из разных стран, состоявшегося в Берлине в 1999 году), к реактивным артритам относятся только те, которые:

- 1) развиваются после инфекции *Chlamydia trachomatis* (общепринятый и наиболее частый триггерный агент урогенных артритов), *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* (возбудители при энтероколитических артритах),
- 2) сочетаются с типичной клинической картиной (олигоартрит нижних конечностей),
- 3) отвечают ESSG критериям спондилоартропатий (European Spondyloarthropathy Study Group, 1991),

4) ассоциируются с HLA-B27.

Другие виды артритов, причиной которых являются инфекционные агенты, по заключению экспертов должны быть объединены под термином «артриты, связанные с инфекциями».

**История вопроса.** Еще в XIV-XVII веках V. Forest (1507), Mastiniere (1664) описали артрит в связи с уретритом и кишечным заболеванием. Развитие учения о патологии суставов, связанных с очагом инфекции в мочеполовом тракте и кишечнике, начинается со времени описания Н. Reiter в немецкой армии и Feissinger и Leroy во французской (1916) поражения суставов после острой кишечной инфекции в сочетании с конъюнктивитом и уретритом. В отечественной и зарубежной литературе это заболевание длительное время описывалось как «болезнь Рейтера»; «синдром Рейтера»<sup>1</sup> – полный (если речь шла о тетраде или триаде признаков) и неполный (если наблюдалось только сочетание уретрита с артритом). Впервые Р. Ahvonen и соавт. в 1969 году ввели термин «реактивный артрит», когда удалось доказать этиологическую связь возникновения артрита, миокардита и узловой эритемы с перенесенной инфекцией *Yersinia enterocolitica*. В настоящее время реактивные артриты относят к группе серонегативных спондилоартропатий.

<sup>1</sup> В настоящее время термин «болезнь Рейтера» не используется по этическим соображениям, т.к. Ганс Рейтер участвовал в экспериментах на людях в период II Мировой войны.

**Эпидемиология реактивных артритов.** Реактивные артриты среди ревматических болезней по частоте и распространенности занимают одно из ведущих мест. По данным Института ревматологии РАМН удельный вес их в период с 1984 по 1992 годам составил 10-14% от всех ревматических заболеваний. В общей структуре реактивных артритов лидирующее положение занимают урогенные реактивные артриты (УРеА). По данным В.И. Мазурова, их удельный вес в 1992-1994 годах увеличился до 82,7% против 37,5% в 1988-1991 годах.

Частота в популяции УРеА до настоящего времени неизвестна. В 1982 году Viirpula и Yli-Kerttula предприняли попытку популяционного исследования реактивных артритов, обследовав 530 человек, при этом не было выявлено ни одного случая определённого заболевания, и только у 13 человек при тщательном анализе анамнестических данных был выставлен диагноз вероятного реактивного артрита. Наиболее хорошо она изучена в группе повышенного риска – больных, страдающих негонококковыми уретритами (НГУ). По данным разных авторов, частота урогенных артритов среди больных с неспецифическими (негонококковыми) воспалительными процессами в мочеполовом тракте колеблется от 0,9-10 до 7,6-9% случаев. В нашем исследовании (1982-1984) частота суставного синдрома среди больных с НГУ (все мужчины) составила 12,4%. В повторном одномоментном исследовании группы больных НГУ (1999-2000) суставной синдром выявлен уже у 7,8% больных.

В настоящее время довольно хорошо определена географическая распространенность артритов, связанных с урогенитальной инфекцией; наиболее часто они встречаются в Европе, Северной Африке, в районе Средиземного моря. В районе Дальнего Востока эта форма заболевания регистрируется редко. Пик заболевания приходится в основном на осень. Считают, что урогенные реактивные артриты у мужчин встречаются чаще, чем у женщин; разные авторы приводят различные соотношения: от 10:1 до 2-3 : 1.

В то же время, УРеА у женщин встречаются значительно чаще, чем это описывается в литературе, и необходимо более тщательное обследование пациенток с серонегативным артритом для выявления у них очага мочеполовой инфекции и связи его с суставным синдромом.

Дебют реактивных артритов приходится, как правило, на возраст от 20 до 40 лет. В то же время могут страдать и дети, и подростки, а также люди более старших возрастных групп. Считают, что дети заражаются мочеполовой инфекцией от больных матерей во время родов – так называемый вертикальный путь передачи инфекции, а также заражение происходит внутриутробно. Дети чаще болеют постэнтероколитическими формами реактивных артритов.

Говоря об эпидемиологии реактивных артритов, следует осветить вопрос и о факторах риска. Как известно, факторами риска любого заболевания называют все факторы, увеличивающие частоту заболевания. Проведя проспективное пятнадцатилетнее исследование УРеА в г. Иркутске, мы выявили наиболее значимые факторы риска их возникновения. Преимущественно – это факторы, связанные с мочеполовой инфекцией. Факторы риска, значимо влияющие на частоту реактивных артритов у больных НГУ: 1) хронический простатит, 2) наличие урогенитальных инфекций у половых партнеров больных НГУ, 3) длительность уретропростатита, особенно свыше трех лет, 4) перенесенная гонорея в анамнезе, 5) фактор нерегулярности лечения мочеполовой инфекции, 6) фактор микст-инфекции, 7) поведенческий фактор (наклонность к промискуитету), 8) молодой возраст – до 40 лет, 9) наличие интеркуррентных инфекций, 10) наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* – антральный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Знание указанных факторов риска может существенно увеличить раннюю диагностику суставного синдрома при реактивных артритах у пациентов урологических, гинекологических, венерологических кабинетов, т.к. раннее выявление этой патологии в популяции затруднено.

Последнее обусловлено тем, что мочеполовая инфекция, вызывающая реактивные артриты, зачастую протекает скрытно, малосимптомно и больные могут длительно не обращаться к урологам, венерологам, гинекологам. Зачастую не всегда врачи терапевты и ревматологи могут проследить четкую хронологическую связь между суставной патологией и очагом инфекции в мочеполовом тракте.

**Патогенез реактивных артритов.** В настоящее время реактивные артриты рассматривают как вариант иммунного ответа на инфекционный агент в мочеполовом тракте или в кишечнике в результате определенной иммунологической

перестройки макроорганизма на фоне генетической предрасположенности – наличия HLA-B27 антигена 1-го класса главного комплекса гистосовместимости человека.

При этом наиболее хорошо изучен и описан патогенез урогенного реактивного артрита хламидийной этиологии.

В настоящее время положение о реактивных артритах как стерильных утратило свою актуальность. Одним из важных достижений в изучении реактивных артритов в настоящее время является то, что инициирующие артрит микроорганизмы, в частности хламидии, диссеминируют в сустав. Доказательством этому служит обнаружение методом амплификации нуклеиновых кислот жизнеспособных хламидий в суставной оболочке и суставной жидкости. Несмотря на это, при рутинной диагностике хламидий из сустава выделить практически невозможно. Считается, что хламидии «рекрутируются» в сустав синовиальной оболочкой в составе макрофагов и дендритных клеток. Последние, вероятно, непосредственно в суставе стимулируют специфический Т-клеточный иммунный ответ. Это подтверждается тем, что синовиальная оболочка на 50% состоит из макрофагов, так что в суставе, как правило, неизбежно захватывание из кровотока тех или иных частиц. Чаще это происходит в крупных и средних суставах (коленных, голеностопных), подвергающихся микротравмам в результате того, что они несут опорную нагрузку.

По данным разных авторов, хламидии определяются в суставе с последующим культивированием в развивающихся куриных эмбрионах и в живых клетках более, чем в половине случаев (53%). При культивировании определяют как типичные, так и L-формы. И те и другие, таким образом, могут персистировать в синовиальной оболочке.

Жизнеспособные энтеробактерии, в частности иерсинии, также выделены из полости сустава. Этому фактору способствует, по данным последних исследований нарушение барьерной функции стенки кишечника вследствие локальных воспалительных процессов. Большую роль в инициации воспаления в суставах играют макрофаги, которые способны синтезировать ряд цитокинов: ИЛ-1, ФНО-альфа в ответ на стимуляцию их липополисахаридом, содержащимся в микроорганизмах. Установлено, что такой липополисахарид содержит *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*. Подобный липополисахарид обнаружен и в синовиальной оболочке при реактивных артритах. Подтверждением его участия является и обнаружение в сыворотках больных, страдающих реактивными артритами, увеличения концентрации Ig A. Устойчивое увеличение концентрации IgA в сыворотке больных наблюдается и в случае, когда клиническая картина соответствует картине реактивного артрита, а микроорганизмы из кишечника и уретры не удается выделить. Для микроорганизмов, размножающихся внутриклеточно, в частности хламидий, большое значение имеет наличие так называемого белка теплового шока hsp 60. Иммунное распознавание последнего макроорганизмом также сопровождается продукцией цитокинов. Очень важным является то, что эпитоп, выявленный у hsp 60 *S. trachomatis* совпадает с hsp 60 *S. pneumoniae*. Последнее очень важно в связи с тем, что зачастую при встрече макроорганизма с урогенитальным макроорганизмом может уже быть настроен на иммунный ответ, т.е. происходит примирование иммунной системы, особенно в детском и юношеском возрасте.

Особая роль в патогенезе реактивных артритов отводится иммунным воспалительным процессам в суставах. Ответ Т-лимфоцитов в суставах на бактериальные антигены заключается в выработке цитокинов, которые контролируют воспаление и деструкцию тканей в суставах. Так, например, при реактивных артритах хламидийной этиологии выявлена спонтанная продукция гамма-интерферона, являющегося с одной стороны провоспалительным цитокином, с другой – цитокином, играющим роль в элиминации хламидий. Кроме того, при хламидийных артритах выявлено увеличение ИЛ-4, который поддерживает воспаление за счет реакции гиперчувствительности замедленного типа.

При хламидийных артритах, кроме того, выявлено повышенное содержание в суставах ИЛ-10, 17, ИЛ-4 и ФНО-альфа. Последние три цитокина ответственны за разрушение хряща и развитие эрозий костной ткани. В ответ на инфекцию вырабатывают цитокины и клетки синовиальной оболочки – синовиоциты.

Существует теория так называемой «молекулярной» мимикрии HLA-B27 и агентов, вызывающих артрит. Считают, что при этом вовлекаются в процесс и другие гены, находящиеся в неравновесном сцеплении с HLA-B27, включая и антигены класса 2 главного комплекса гистосовместимости. Участие

HLA-B27 в генезе реактивных артритов доказывается и тем, что у ряда здоровых лиц, позитивных по B27, наблюдается увеличение синтеза Ig M-антител при стимуляции иерсиниями и IgA-антител при стимуляции сальмонеллами. Считают также, что роль HLA-B27 скорее сводится к определяющему тяжести течения болезни, персистенцию инфекционного агента и формированию хронического артрита.

*Клиническая картина реактивных артритов.* В настоящее время достаточно хорошо изучены острые формы реактивных артритов. Существуют определенные клинические признаки, характерные для всех видов этой суставной патологии: 1) молодой возраст (20-40 лет), 2) хронологическая связь с инфекцией, 3) чаще острое начало, 4) поражение сакроилеального сочленения, 5) наличие внесуставных поражений, 6) отсутствие ревматоидного фактора, 7) относительно доброкачественное течение, но у 30% больных может наступить рецидивирование и хронизация процесса, 8) ассоциация с HLA-B27 антигеном.

*Клинические проявления очага локальной инфекции*

*Клинический спектр хламидийной инфекции у мужчин.* Хламидийный уретрит часто протекает малосимптомно, больные могут длительно не обращаться к врачу. Инкубационный период при нем длится от 1 до 2-3 недель. Клинические проявления нередко могут исчезать без лечения, но впоследствии возникают осложнения в виде простатитов, эпидидимитов, орхоэпидидимитов, нередко – стриктуры уретры. Особо следует отметить простатит, возникающий как осложнение урогенитального хламидиоза. Именно ему отводится ключевая роль в формировании реактивных артритов урогенитальной этиологии. Особенностью его является зачастую бессимптомное, но очень упорное течение. Острые формы простатита – крайняя редкость при урогенитальном хламидиозе.

*У женщин урогенитальный хламидиоз* нередко протекает в виде слизисто-гнояного цервицита, сальпингита. Часто возникает синдром дизурии (учащенное мочеиспускание); у женщин хламидии являются причиной внематочных беременностей, самопроизвольных аборт, бесплодия.

*Клинический спектр микоплазменной урогенитальной инфекции.* У мужчин НГУ микоплазменной этиологии до конца не доказан, так как какой-либо специфической клинической картины при выделении этого микроорганизма из уретры нет. Наибольшую роль они, вероятно, играют в изменении сперматогенеза, следствием этого – бесплодие. В то же время, при воспалительных процессах в мочеполовом тракте эта инфекция выделяется в 2-4 раза чаще, чем у здоровых. У женщин микоплазмы могут быть причиной кольпита, эндоцервицита, сальпингита. Наиболее опасна она при беременности, так как поражает плодное яйцо во всех стадиях развития.

*Поражение суставов при реактивных артритах.* Изменения в суставах носят воспалительный характер – развивается синовит. Могут быть длительные артралгии, эквивалентные артриту. Характер поражения чаще носит моно- и олигоартикулярный, но может быть и полиартрит. Заболевание, как правило, начинается с крупных (коленных) или средних (голеностопных) суставов, т.е. тех, которые чаще подвергаются микротравмам. Вовлечение мелких суставов может наступить позже – как правило, это суставы стопы (предплюсны, плюсны, межфаланговые и плюснефаланговые). Вовлечение межфаланговых и плюснефаланговых суставов с возникающим периартикулярным отеком формирует своеобразные клинические феномены, получившие название «псевдоподагрический палец» (если поражены суставы первого пальца стопы) или «сосискообразный палец» (если поражены суставы 2-4 пальцев стопы). Вовлечение суставов носит, как правило, асимметричный характер по типу «лестницы» или «спирали» – когда возникает ступенчатое последовательное поражение снизу вверх (левый голеностопный – правый голеностопный – левый коленный и т.д.). При хроническом течении могут вовлекаться и суставы рук – лучезапястные, мелкие суставы кисти. Артрит сравнительно доброкачественный, довольно хорошо купируется НПВП, но иногда требует локального внутрисуставного применения глюкокортикостероидов. У части больных воспаление в суставах носит упорный, торпидный характер, что позволило некоторым авторам выделить так называемый ревматоидоподобный вариант. При выраженном синовите характер болей воспалительный, т.е. беспокоят и в покое, ночью; при незначительных воспалительных изменениях боли имеют нагрузочный ритм.

По частоте поражения на первом месте – коленные суставы, на втором – голеностопные, реже – мелкие суставы стоп; суставы рук чаще поражаются при затяжном и хроническом течении.

Для УРеА природы характерно поражение параартикулярных тканей, обусловленное энтезопатиями, т.е. вовлечением в воспалительный процесс мест прикреплений связок к костям, сухожилий, капсул суставов, фиброзной части межпозвоночных дисков.

Воспаление в месте прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости проявляется припухлостью его, болезненностью и носит название – ахиллодиния. Воспаление подпяточной сумки и подошвенного апоневроза протекает в виде подпяточного бурсита и подошвенного фасциита. Эти проявления вместе формируют своеобразное изменение стопы, которое ранее называли «гонорейная стопа», т.к. еще не были идентифицированы возбудители при урогенных реактивных артритах. Многие авторы считают, что характерные изменения при такой стопе, включающие: ахиллодинию подошвенный фасциит, подпяточный бурсит, формирующееся плоскостопие являются такой же «визитной карточкой» больных урогенными реактивными артритами как изменение кисти при ревматоидном артрите. Исходом подпяточного бурсита и ахиллодинии являются, так называемые, «рыхлые пяточные шпоры». Иногда они могут быть господствующим и даже единственным симптомом клинической картины.

*Поражение мышц.* Больные урогенными реактивными артритами с первых дней заболевания жалуются на мышечные боли, особенно в мышцах ног. В основе этих болей, возможно, лежит поражение сосудов. Впоследствии наступает мышечная атрофия, которая может прогрессировать, больные худеют, теряют в массе.

*Поражение осевого скелета.* Для реактивных артритов характерно поражение осевого скелета, костей таза, илеосакральных сочленений. В основе этого поражения также лежат энтезопатии. Эти изменения и позволили относить их к группе серонегативных спондилоартропатий.

*Дорсалгии.* Более половины больных жалуются на боли в спине, чаще всего в пояснично-крестцовом отделе, реже – в шейном и грудном. Боли чаще носят нагрузочный ритм. Реже бывают ночью, усиливаются к утру. Последний вариант болей наблюдается преимущественно у больных с длительным течением болезни. При пальпации вдоль остистых отростков позвонков у этих больных определяется болезненность. Физиологические изгибы позвоночника сохраняются. Существенного ограничения подвижности в том или ином отделе позвоночного столба, как это наблюдается при анкилирующем спондилоартрите, у больных с реактивными артритами не бывает. Симптомы Отта, Форестье, Томайера – отрицательны.

*Поражение костей таза и илеосакральных сочленений.* Очень характерным является сакроилеит. Сакроилеит при реактивных артритах, как правило, односторонний, но может быть и двусторонним, асимметричным. Клинически он проявляется болями в области крестца, ягодицы, иногда больные указывают на тазобедренный сустав, но при детальном осмотре выявляются признаки сакроилеита. Боли в области крестца у больных реактивными артритами имеют нагрузочный ритм, крайне редко бывают в покое. Изменения в крестцово-подвздошных сочленениях можно определить с помощью симптомов Кушелевского 1-3, они при наличии сакроилеита у больного положительные.

Проявления суставного синдрома могут носить развернутый характер: артрит периферических суставов, позвоночного столба, илеосакральных сочленений, но могут протекать и в виде изолированных энтезопатий (подпяточного ахиллобурсита и подошвенного фасциита), а также в виде изолированного сакроилеита.

*Поражение внутренних органов.* Поражение внутренних органов нередко при реактивных артритах, эти заболевания являются системными.

*Лихорадка* является частым признаком болезни, в основном сопровождается острыми, манифестными формами, но может быть и при затяжных. При остром процессе носит фебрильный характер, иногда достигая 39°C и выше, при подостром и затяжном течении чаще субфебрильная. Лихорадка всегда сопутствует обострению процесса.

*Поражение сердечно-сосудистой системы.* Встречаются значительно чаще, чем диагностируются. Чаще возникают при остром и подостром течении.

*Миокардит* проявляется одышкой, тахикардией, нередко нарушениями ритма по типу экстрасистолии, преходящей мерцательной аритмии. Наиболее грозное поражение в прогностическом плане – поражение аортальных клапанов с исходом в аортальную недостаточность, которое в настоящее время наблюдается крайне редко. Пролапс митрального кла-

пана возникает нередко и зачастую требует прицельного обследования. Нарушения ритма могут носить самостоятельный характер без вовлечения миокарда. Больным с реактивными артритами свойственна склонность к тахикардии. Нередко возникает экстрасистолия и даже преходящая мерцательная аритмия. Особенностью аритмий является то, что они проходят или уменьшаются на фоне противомикробной терапии. Иногда поражения сердца могут быть «электрокардиографической находкой», т.е. при отсутствии жалоб больного. При этом наблюдаются: единичные экстрасистолы, нарушения проводимости по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса, изменения конечной части желудочкового комплекса.

**Поражения нервной системы.** Чаще они наблюдаются в виде периферических моно- и полиневритов, особенно на них надо обращать внимание при наличии мышечной атрофии. Изредка встречаются менингоэнцефалиты. В основе поражения нервной системы, вероятно, лежит васкулит.

**Поражение вен.** Нередкий симптом, иногда выступает на первый план, проявляется в виде флебитов, чаще вен нижних конечностей. Нередко больные длительно лечатся и наблюдаются у ангиохирургов и только затем попадают к ревматологу.

**Поражение глаз.** Особенностью глазного синдрома является то, что он может появиться с интервалом в несколько недель, месяцев, а нередко и лет, зачастую носит преходящий характер. Больные примерно в половине случаев заболевания первоначально лечатся у окулистов. Описаны всевозможные поражения, в частности при УРеА, это: конъюнктивиты (встречаются наиболее часто), ириты, хориоидиты, кератиты, увеиты, изъязвления роговицы, катаракта. Описана даже от-

слойка сетчатки. Конъюнктивит как наиболее частое вовлечение, может появиться до заболевания, во время суставного синдрома, изредка после него. Увеиты чаще возникают во время повторных атак, наличие их принято связывать с антигеном гистосовместимости HLA B27. При повторных атаках увеит выступает на первый план и «сглаживает» суставной синдром.

**Кожные проявления при реактивных артритах.** Наблюдают более чем в 50% случаев. Носят разнообразный характер. В настоящее время доказано, что в основе кожных проявлений лежит лейкоцитокластический васкулит. Изменения проявляются безболезненными изъязвлениями слизистой полости рта, самостоятельно заживающими; псориазоподобными высыпаниями, которые изредка могут давать генерализованные формы, вплоть до обширного пустулезного псориаза. Причем удельный вес псориазоподобных изменений нарастает с увеличением длительности суставного синдрома. Изменения кожи в виде бленнорейной кератодермии очень характерны для урогенных артритов – это появление небольших пузырьков на ладонях, чаще подошвах, быстро покрывающихся чешуйками кожи. Очень характерным и патогномичным для УРеА поражением кожи является так называемый цирциарный баланит – язвенноподобные изменения вокруг уретры на головке пениса.

Таким образом, УРеА представляют собой серьезную проблему современной клинической медицины. Они отличаются тесной связью с мочеполовой инфекцией, их встречаемость зависит от частоты этих инфекций в популяции, клиническая картина имеет свои отличительные черты.

#### 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. Агабабова Э.Р. Реактивные артриты и болезнь Рейтера // Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С.324-335.
3. Горяев Ю.А., Аснер Т.В. Целенаправленное выявление больных, страдающих урогенными реактивными артритами

// Ревматология. – 1987. – №4. – С.29-34.

4. Забиров К.И., Мусаков В.Ю., Самхарадзе А.Д. и др. Негонококковые уретриты у мужчин // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7. №7. – С.1-9.
5. 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. – Vol. 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

© ЖУКОВА Е.В., ПОГОРЕЛОВА И.Г., КАЛЯГИН А.Н. – 2010

### ВЕРБАЛЬНЫЕ КОММУНИКАЦИИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

Е.В. Жукова, И.Г. Погорелова, А.Н. Калягин  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская, кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. – д.б.н., проф. Л.П. Игнатьева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

**Резюме.** В статье рассматриваются техника и культура речи преподавателя, их значение в учебном и воспитательном процессах, пути овладения технологией общения.

**Ключевые слова:** педагогическая техника, педагогическое мастерство, знания, умения, техника и культура речи.

### VERBAL COMMUNICATIONS IN ACTIVITY OF THE TEACHER OF THE HIGHER SCHOOL

E.V. Zhukova, I.G. Pogorelova, A.N. Kalyagin  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the article a technique and standard of speech of a teacher, their significance in training and educational processes have been considered.

**Key words:** pedagogical technique, pedagogical skill, knowledge, abilities, technique and a standard of speech.

«Речь – искусство управлять умами»  
Платон

Педагогическое мастерство, отражая высокий уровень развития педагогической деятельности, владения педагогической технологией, в то же время определяет и личность педагога в целом, его опыт, гражданскую и профессиональную позицию.

Педагогическая биография преподавателя индивидуальна – не каждый и не сразу становится мастером, у некоторых на это уходят годы, случается, что отдельные педагоги, к сожалению, так и остаются в разряде посредственных. Чтобы стать мастером, преобразователем, творцом, преподавателю необходимо овладеть закономерностями и механизмами образовательного процесса, что позволит ему мыслить и действовать педагогически.

Составляющими педагогического мастерства наряду со знаниями и интуицией являются также умения в области педагогической техники, позволяющие преподавателю добиться больших результатов. Кроме того, мастерство педагога предполагает постоянное стремление выйти за пределы достигнутого.

Более прогрессивным представляется понимание педагогического мастерства как системы с позиций личностно-деятельностного подхода. При этом к важнейшим свойствам личности, обеспечивающим высокий уровень самоорганизации профессиональной деятельности, относят гуманистическую направленность личности преподавателя, его профессиональные знания, педагогические способности и педагогическую технику. Все эти элементы в системе педагогического мастерства взаимосвязаны и им свойственно саморазвитие. Таким образом, основой саморазвития мастерства преподавателя является сплав знаний и направленности личности; условием его успешности – способности; средством, придающим целостность направленности и результативности – умения в области педагогической техники.

То есть, в структуре педагогического мастерства в целом выражается личность и деятельность преподавателя, при этом особое место занимает педагогическая техника.

Основными элементами ядра педагогической техники наряду с умением педагогического общения, показом чувств и отношений (мимика, пантомимика, внешний облик педагога), саморегуляцией педагогом своего психического состояния (выдержка, самоконтроль и т.п.) являются техника и культура речи преподавателя (голос, дыхание, дикция, грамотность, интонация, паузы, логическое ударение и т.д.).

Устная речь по-прежнему остаётся самым распространённым способом коммуникации и средством педагогического общения. Чтобы преподавателя поняли, недостаточно иметь хорошую дикцию, он должен ясно осознавать, что собирается сказать. Кроме того, он должен подобрать такие слова, чтобы его мысль была верно воспринята. Если преподавателю предстоит выступить перед большой аудиторией (например, с лекцией для студентов или докладом на какой-либо конференции), он, обычно, формулирует тезисы или ещё как-то иначе готовится к своему выступлению (лекции в виде презентации, слайдов, учебного фильма и т.д.). Но в ежедневной деятельности устная коммуникация требует спонтанности, что может вызвать у некоторых преподавателей тревогу, неуверенность и даже страх. Работу над устной речью можно начать с расширения словарного запаса. К сожалению, сейчас обычно, если и учат новые слова, так только при освоении иностранного языка. Хотя расширять свой словарный запас необходимо всем, тем более преподавателю высшей школы. Поскольку довольно неприятной выглядит ситуация, когда студент или другой педагог употребляет какое-то незнакомое слово и преподаватель затрудняется в его интерпретации. Хотя эту ситуацию можно повернуть в свою пользу: попросить студента дать определение термина, сформулировать смысл сказанного для всех присутствующих лиц. Это отражает позитивный настрой общения преподавателя с аудиторией. В то же время при употреблении студентом сленговых неологизмов педагог должен иметь возможность (уметь) показать богатство и разнообразие родного языка, приводя синонимы этих неологизмов.

А.С. Макаренко считал, что особое место в ряду умений и навыков педагогической техники занимает развитие речи педагога как одного из важнейших воспитательных средств. Он писал: «Я сделался настоящим мастером только тогда, когда научился говорить «иди сюда» с 15-20 оттенками, когда научился давать 20 нюансов в постановке лица, фигуры, голоса. И тогда я не боялся, что кто-то ко мне не пойдёт и не почувствует того, что нужно».

Необходима в деятельности педагога и культура речи – это правильная дикция, поставленный голос, правильное дыхание

и разумное присоединение к речи мимики и жестикуляции. Культура и техника речи – компоненты, занимающие существенное место среди множества составляющих, из которых складывается педагогическое мастерство. Грамотная, логичная, лексически и интонационно богатая, живая и образная речь преподавателя на занятии (лекции) и вне его позволит решать многие учебно-воспитательные задачи.

Проблема педагогического общения – одна из сложных проблем. Для овладения технологией общения необходимо знать не только психологию общения и межличностных отношений, владеть мимическими, пантомимическими навыками, навыками самоконтроля, самонаблюдения, осознать нормы педагогической этики, но и требуется знание сущности языка и речи как средства общения, знание особенностей восприятия звучащей речи, знание строения голосового-речевого аппарата человека и средств его развития. Устная речь является основным средством педагогического общения.

Многолетние наблюдения за речью современных студентов вузов различного профиля, в том числе и медицинских вузов, показали, что от 50 до 70% из них не умеют владеть голосом, дыханием. Наблюдается монотонность и безжизненность речи, у многих студентов нечёткая дикция, они не умеют найти оптимальный вариант громкости, темпа речи, неправильно расставляют смысловые акценты в предложении. Однако в подготовке компетентного специалиста в высшей школе речевая составляющая играет немаловажную роль, так как является одним из важнейших компонентов профессионализма выпускника.

Слово педагога – это ничем не заменимый инструмент воздействия и взаимодействия, поэтому речь его должна обеспечивать выполнение двух главных задач: обучение и воспитание студентов. К речи педагога должны предъявляться как общекультурные, так и профессиональные педагогические требования. Преподаватель несёт социальную ответственность за содержание, качество своей речи и за её последствия. От совершенства его речи немало зависит восприятие студентами учебного материала. Искусство воспитания вообще включает в себя, прежде всего, искусство говорить, при этом около 38% от общего впечатления, производимого на окружающих, составляет модуляция голоса.

Демосфен на вопрос, что он считает самым важным в искусстве речи, ответил: «Во-первых, произнесение, во-вторых, произнесение и, в-третьих, произнесение». Педагог – это оратор, поэтому его речь, её исполнение – немаловажный залог успеха его работы. Как бы ни была важна мысль, заключённая в словах преподавателя, она может быть воспринята студентами лишь тогда, когда он произносит эти слова чётко, ясно, членораздельно. В профессии педагога искусство говорить – одна из основных способностей, от которых зависит полноценная презентация знаний, эффективность учебной деятельности, взаимоотношения со студентами. Проблема становления техники речи преподавателя высшей школы является психолого-педагогической и представляется достаточно актуальной.

Необходимо отметить, что основное направление модернизации высшего медицинского образования связано с совершенствованием подготовки специалиста, неотъемлемым условием которой становится речевая подготовка преподавателя. Владение речью, словом – составляющая образованности педагога, его общей культуры. Преподаватель является носителем знаний и культуры общества, поэтому владение речевыми средствами воздействия – важнейшее профессиональное качество, необходимое преподавателю высшей школы.

Для речи педагога характерны определённые особенности: а) это речь публичная (обращение к студентам и управление ими в группе на практическом занятии, семинаре, к студентам целого курса на лекции и т.д.); б) эта речь имеет направленность, обращённость к студентам (слова подбираются в расчёте на их смысловое восприятие и понимание студентами. Наблюдательный педагог всегда строит свою речь на предвидении возможной реакции на неё своих слушателей); в) речь воспринимается студентами по двум каналам: звуковому и визуальному (поза, движения тела, мимика преподавателя усиливают смысл, выразительность его речи, показывают отношение к предмету своей речи); г) это речь импровизированная (педагог-профессионал говорит без непосредственной опоры на текст учебника или конспект занятия; студенты как бы присутствуют в момент рождения слов, выражений). Вообще импровизированная речь – понятие неоднозначное. В одних случаях это речь, заранее подготовленная, но преподнесённая педагогом как «сиюминутная», у студентов создаётся впечатление, что преподаватель мыслит публично и вместе со студентами открывает истину, делает выводы. Это не пересказ,

а свободное изложение материала, правда, с учётом предварительной подготовки. В других случаях речь педагога – действительно импровизация в прямом смысле этого слова – это речь неподготовленная заранее, она рождается, когда требуется немедленная реакция преподавателя (ответ на неожиданный вопрос студентов, реакция на нестандартную ситуацию во время врачебного обхода и т.д.).

Своей речью преподаватель организует и координирует предметную деятельность, сообщает необходимую информацию, воздействуя на такие сферы студентов, как эмоциональную, волевою и рациональную. Отсюда выделяют следующие функции устной речи: координирующую, информационную и воздействующую. Эти функции тесно взаимосвязаны между собой. Не секрет, что эмоциональная окраска речи позволяет усилить информационную и координирующую функции. Например, вяло и монотонно прочитанная лекция, даже при высокой её информационной насыщенности, будет усвоена намного хуже, чем лекция с достаточно сильным воздействующим компонентом. Образы, краски, чувства, впечатления, которые сопровождают поток информации, способствуют более прочному её пониманию и осмыслению.

К свойствам речевого голоса педагога-профессионала относят звучность, лёгкость, гибкость, понятность, плавность, мелодичность, красоту, владение разными регистрами, способность длительное время выдерживать профессиональную нагрузку без усталости речеголового аппарата (пример: не секрет, что у многих преподавателей после прочтения лекции длительностью в 1,5 часа появляется осиплость голоса, он становится хриплым, низким, некоторое время не могут говорить громко....). Для этого необходимо специально работать по «постановке голоса», «развитию речи».

Важной частью ораторского мастерства и разделом риторики (науки о законах подготовки и произнесения публичной речи с целью желаемого воздействия на аудиторию) является техника речи. Её цель – научить человека (в данном случае преподавателя) владеть своим голосом во всей совокупности его качеств и возможностей. Для этого существует система упражнений по технике речи, которая представляет собой комплекс навыков в речевом дыхании, голосообразовании и дикции, который позволяет преподавателю донести до студентов всё богатство своего слова. Но без упорной, длительной работы над произношением положительный результат достигнут не будет.

Считаем необходимым остановиться на составных частях техники речи. Это постановка речевого дыхания, речевого голоса, дикция (степень отчётливости в произношении звуков, слогов, слов) и орфоэпия (иногда её рассматривают как часть речевой культуры). Суть техники речи заключается в организации координированной работы дыхания, голоса, артикуляции.

Хорошо поставленный голос, правильное дыхание во время говорения, чёткая дикция, безупречное произношение позволяют преподавателю привлечь внимание аудитории к содержанию речи, помогают лучше донести содержание выступления до слушателей, воздействовать на их сознание, воображение.

В речевом (фонационном) дыхании вдох происходит через нос, выдох – ртом; последовательность речевого дыхания: вдох-пауза-выдох (правильное физиологическое дыхание:

вдох, выдох осуществляются через нос; последовательность физиологического дыхания: вдох-выдох-пауза). Что касается типа дыхания (их у человека 3: грудное (диафрагмально-рёберное), брюшное и смешанное), то, как основу для речевого дыхания используют диафрагмально-рёберное (именно оно считается правильным).

Профессиональной необходимостью для преподавателя является чёткость произношения. Точно и выразительно донести мысли до слушателя помогает чистота дикции (конечно, бывают недостатки органического происхождения, которые требуют вмешательства логопедов, стоматологов). Существуют речевые недостатки, являющиеся следствием небрежного отношения к речи, так называемые недостатки неорганического происхождения. Чёткость произношения зависит и от правильной артикуляции (в переводе с лат. – расчленять, членораздельно, ясно произносить) – это чёткая работа органов речи, необходимая для произнесения звука речи.

Нельзя не сказать и об интонации (в переводе с лат. – громко произносить) – то, что делает речь богаче, выразительней, индивидуальней, отражает настроение преподавателя, его отношение к предмету разговора. Именно интонация отличает устную речь от письменной; она (интонация) включает в себя 4 акустических компонента: тон голоса, интенсивность или силу звучания, его длительность и тембр. Одну и ту же фразу можно произнести с разной интонацией. Но обязательным условием является то, что интонация должна правильно передать мысль преподавателя. Этому помогают существующие знаки препинания (их в русском языке 10), каждому из которых соответствует своя обязательная интонация. В.Г. Белинский говорил: «Дело не в слове, а в тоне, в каком это слово произносится».

Очень важным элементом речи преподавателя является её темпоритм – это скорость в целом и длительность звучания отдельных слов, а также пауз в сочетании с ритмической организованностью, размерностью речи. Интонация и паузы сами по себе обладают силой эмоционального воздействия на слушателя. Скорость речи преподавателя зависит как от его индивидуальных качеств, так и от содержания речи и ситуации общения. Трудную часть материала преподаватель должен излагать замедленным темпом, остальное можно говорить быстрее. Обязательно замедляется речь, если нужно сформулировать тот или иной закон, определение, принцип, правило, вывод.

Для достижения выразительности звучания преподавателю следует пользоваться логическими и психологическими паузами, так как без логических пауз речь педагога безграмотна, без психологических пауз – безжизненна. Опыт показывает, что монотонная речь лектора, докладчика вызывает скуку, снижение внимания и интереса к излагаемому материалу.

Таким образом, рассматривая педагогическую профессию как сложную и многогранную, отечественные и зарубежные педагоги и психологи обращают внимание на необходимость постоянного совершенствования преподавателем своего мастерства, что выдвигает на первый план вопросы его подготовки и переподготовки, поскольку присущие настоящему времени динамизм, нестабильность, увеличение информационного потока распространяются и на сферу высшего образования, изменяя требования к преподавателю высшей школы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белогурова В.А. Научная организация учебного процесса: Учебное пособие для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.
2. Дикунов А.М., Костихина Н.М. Педагогическое мастерство: Учеб. пособие. – Омск: ОГИФК, 1994. – 124 с.
3. Зимняя И.А. Педагогическая психология: Учебник для ВУЗов. – М.: Университетская книга – Логос, 2007. – 384 с.
4. Косарев И.И., Уткина Т.Б. Лекции-конспекты по курсу «Методика преподавания». – М.: ФГОУ ВУНМИЦ Росздрава, 2005. – 128 с.
5. Кудрявая Н.В., Уколова Е.М., Молчанов А.С. и др. Врач-педагог в изменяющемся мире: традиции и новации / Под ред. Н.Д. Ющука. – М.: ГОУ ВУНМИЦ, 2005. – 336 с.
6. Ладыженская Т.А. Живое слово: Устная речь как средство и предмет обучения. – М.: Просвещение, 1989. – 173 с.
7. Макаренко А.С. Собрание сочинений. – М., 1958. – Т.5. – С.242.

8. Морозова Л.А., Шевчук А.С., Шевчук Г.А. Особенности профессиональной адаптации молодого преподавателя // Проблемы учебно-методической и воспитательной работы в вузе: Материалы II межрегиональной научно-практической конференции, 27 февраля 2004 года. – Т. 2. – Сургут, 2004. – С.242-245.
9. Мурашов А.А. Педагогическая риторика. – М.: Просвещение, 2001. – 480 с.

10. Педагогика и психология высшей школы: Учебное пособие / М.В. Буланова-Топоркова, А.В. Духавнева, Л.Д. Столяренко и др. / Под ред. М.В. Булановой-Топорковой. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. – 544 с.
11. Романова М.Г., Сологуб Т.В. Педагогические технологии в медицине: Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 112 с.
12. Сластиенин В.А., Исаев И.Ф., Шиянов Е.Н. Педагогика: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений / Под ред. В.А. Сластенина. – М.: Издательский центр «Академия», 2002. – 576 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 241294, e-mail: zhuklen@yandex.ru; Жукова Елена Викторовна – к.м.н., доцент; Погорелова Ирина Геннадьевна – к.м.н., доцент; Калягин Алексей Николаевич – к.м.н., доцент.

# АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ВОРОПАЕВ А.В., НОВОСЕЛОВ В.П. – 2010

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОКАЗАНИЯ ПЛАТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ. СООБЩЕНИЕ 2

А.В. Воропаев, В.П. Новоселов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Исаев)

**Резюме.** Авторы представляют второе сообщение серии публикаций, описывающих модель оптимизации правового обеспечения лечебно-профилактического учреждения при предоставлении платных медицинских услуг, предложенную на основе анализа фактов надлежащего качества оказания платных медицинских услуг.

**Ключевые слова:** ответственность, платная медицинская услуга.

## OPTIMIZATION OF THE LEGAL MAINTENANCE OF PAID MEDICAL SERVICES RENDERING IN HEALTH-CARE ESTABLISHMENTS. THE SECOND MESSAGE

A. V. Voropaev, V.P. Novoselov

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The second message describing the optimization of legal maintenance of paid medical services rendering in health-care establishment model, offered by authors on the basis of the facts of misappropriate quality of paid medical services rendering analysis.

**Key words:** responsibility, paid medical service.

В настоящем сообщении мы рассмотрим способы доказания надлежащего, с точки зрения закона РФ «О защите прав потребителей» (ЗоЗПП), информирования пациента об особенностях медицинских услуг и соблюдения исполнителем качества оказываемых услуг и отсутствия недостатков оказанных услуг. В предлагаемой модели решение указанных задач происходит путем применения договора присоединения на оказание платных медицинских услуг и листов информированного согласия на оказание платных медицинских услуг.

С точки зрения правил предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями (утверждены постановлением правительства РФ от 13.01.1996 №27), оказание платных медицинских услуг оформляется договором, которым регламентируются условия и сроки их получения, порядок расчетов, права, обязанности и ответственность сторон. Медицинское учреждение освобождается от ответственности за неисполнение или ненадлежащее исполнение платной медицинской услуги, если докажет, что неисполнение или ненадлежащее исполнение произошло вследствие непреодолимой силы, а также по иным основаниям, предусмотренным законом, т.е. положениями договора оказания платных медицинских услуг.

Для ЛПУ, работающих в системе ОМС, основаниями для предоставления платных медицинских услуг являются:

- отсутствие соответствующих медицинских услуг в Территориальной программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи;

- желание пациента получить данную медицинскую услугу платно, в условиях повышенной комфортности, вне очереди и при отсутствии угрозы ухудшению состояния здоровья пациента и окружающих;

- оказание медицинских услуг лицам, не имеющим права на их бесплатное получение в соответствии с действующим законодательством.

При этом, данные медицинские учреждения обязаны информировать пациента о возможности получения им услуги бесплатно и дополнительно к договору получить его письменное согласие на платную медицинскую услугу, содержащую информацию об ознакомлении пациента с имеющейся альтернативой бесплатного получения медицинских услуг и волеизъявлении пациента на получение медицинской услуги за плату.

Правовой режим регулирования оказания возмездных медицинских услуг предусматривает наличие договора оказания платных медицинских услуг либо договора бытового подряда (например, при изготовлении зубных протезов). Основная масса платных медицинских услуг оказывается в режиме договора оказания услуг, и, следовательно, регулируется положениями как Гражданского кодекса (ГК) РФ, так и «Законом о защите прав потребителей» (ЗоЗПП).

Договор представляет собой разновидность сделки и характеризуется двумя основными чертами: во-первых, наличием согласованных действий участников, выражающих их взаимное волеизъявление; во-вторых, направленностью данных действий (волеизъявления) на установление, изменение или прекращение гражданских прав и обязанностей сторон. В этом состоит основной юридический эффект договора, обеспечивающий связанность его контрагентов соответствующим обязательственным правоотношением.

Исполнение сторонами договорных условий – содержание договора как юридического факта, есть не что иное, как исполнение обязательства. При этом условия договора определяют не только конечный результат (цель) и содержание согласованных действий сторон по его исполнению, но во многих случаях, особенно в сфере предпринимательской деятельности, также и порядок их совершения.

Гражданский кодекс РФ содержит общее дозволение: можно заключать и такие договоры, которые прямо не предусмотрены гражданским законодательством. Так, в п.2 ст.421 ГК РФ нашел свое частное проявление известный общеправовой принцип: разрешено то, что прямо не запрещено, а именно, вводить в договор особые условия оказания платных медицинских услуг.

По договору платного оказания медицинских услуг исполнитель обязуется по заданию заказчика оказать услуги (совершить определенные действия или осуществить определенную деятельность), а заказчик обязуется оплатить эти услуги (п.1 ст.779 ГК РФ). Предметом договора является совершение профессиональных действий медицинского работника, медицинской деятельности, без определения предмета невозможно заключить договор.

Субъектом исполнения обязательства является исполнитель (услугодатель), а субъектом «получения» медицинских услуг – заказчик (услугополучатель). Заключение договора – достижение сторонами в надлежащей форме соглашения по всем существенным условиям договора в порядке, предусмотренном законодательством. Согласно п.1 ст.432 ГК РФ существенными являются условия о предмете договора, условия, которые названы в законе или иных правовых актах как существенные или необходимые для договоров данного вида, а также все те условия, относительно которых по заявлению одной из сторон должно быть достигнуто соглашение.

В соответствии с п.1 ст.781 ГК РФ к существенным условиям договора оказания услуг относятся условия о сроках и порядке оплаты оказанных услуг. Кроме того, Правилами предоставления платных медицинских услуг населению предусмотрено, что договором на оказание платных медицинских услуг должны регламентироваться условия и сроки их получения, права, обязанности и ответственность сторон.

Медицинские учреждения обязаны обеспечить граждан бесплатной, доступной и достоверной информацией, включа-

ющей в себя сведения о местонахождении учреждения (месте его государственной регистрации), режиме работы, перечне платных медицинских услуг с указанием их стоимости, об условиях предоставления и получения этих услуг, включая сведения о льготах для отдельных категорий граждан, а также сведения о квалификации и сертификации специалистов.

По договору возмездного оказания услуг медицинское учреждение может оказывать услуги заказчику как лично, так и с привлечением третьих лиц. Медицинское учреждение может оказать в договоре медицинского работника, который будет оказывать услуги по договору. Однако это не означает, что услуга оказывается не медицинским учреждением, с которым заключен договор, а указанным в качестве исполнителя в договоре работником. Напротив, по договору обязуется и несет ответственность за качество предоставляемых услуг медицинское учреждение. Кроме того, если медицинским учреждением к исполнению договора будет привлечено третье лицо, ответственным по договору также является медицинское учреждение.

В РФ отношения по договорам обязательного и добровольного медицинского страхования, по сути, опосредуются двумя договорами. Первый договор – между гражданином (работодателем, администрацией территорий) и страховой медицинской организацией, предметом которого является страховой риск. Второй договор – между страховой медицинской организацией и медицинским учреждением (т.е. между юридическими лицами), предметом которого является медицинская деятельность по оказанию медицинских услуг в пользу третьих лиц.

В соответствии с п.2 ст.159 ГК РФ, допустима устная форма договора, когда услуги предоставляются немедленно, иными словами, применительно к здравоохранению, для предоставления простых медицинских услуг. С учетом вышеуказанных требований правительства, необходимо наличие публичного договора на оказание платных медицинских услуг, который, например, находился бы в рамке на стене в ЛПУ в общедоступном для пациентов месте.

В дополнение к этому, при заключении устного договора письменным доказательством предоставления простых медицинских услуг являются:

- медицинская карта больного с перечнем предоставленных услуг,
- кассовый чек или квитанция строгой отчетности об оплате услуг, сумма в котором соответствует прейскуранту услуг.

В соответствии со ст.426 ГК РФ при заключении публичного договора, ЛПУ не вправе оказывать предпочтение одному лицу перед другим в области установления ценовой политики.

Те медицинские услуги, которые не являются простыми, требуют в соответствии со ст.161 ГК РФ письменного заключения договора оказания платных медицинских услуг, а именно:

- предоставление услуг, исполнение которых носит пролонгированный по времени характер,
- предоставление сложных медицинских услуг.

При этом в договоре (два экземпляра) должны быть регламентированы условия и сроки получения платных медицинских услуг, порядок расчетов, права, обязанности и ответственность сторон.

ГК РФ выделяет два типа договора оказания платных медицинских услуг: публичный и присоединения. В соответствии со ст.426, публичным договором признается договор, заключенный в отношении каждого, кто к ней обратится, при этом ЛПУ не вправе оказывать предпочтение одному лицу перед другим в отношении заключения публичного договора, кроме случаев, предусмотренных законом и иными правовыми актами, а цена услуг, а также иные условия публичного договора устанавливаются одинаковыми для всех потребителей, за исключением случаев, когда законом и иными правовыми актами допускается предоставление льгот для отдельных категорий потребителей.

Таким образом, публичный договор подходит для оказания простых медицинских услуг и тех услуг, которые всегда заканчиваются гарантированным результатом.

В соответствии со ст.428 ГК РФ, договором присоединения признается договор, условия которого определены одной из сторон в формулярах или иных стандартных формах и могли быть приняты другой стороной не иначе как путем присоединения к предложенному договору в целом. В медицинской практике таким договором признается договор с подробным описанием особенностей платных медицинских услуг, в частности, содержащихся в информированном добровольном согласии на оказание медицинских услуг.

В то же время, в соответствии с п.2 ст.428 ГК РФ, присо-

единившаяся к договору сторона вправе потребовать расторжения или изменения договора, если договор присоединения хотя и не противоречит закону и иным правовым актам, но лишает эту сторону прав, обычно предоставляемых по договорам такого вида, исключает или ограничивает ответственность другой стороны за нарушение обязательств либо содержит другие явно обременительные для присоединившейся стороны условия, которые она, исходя из своих разумно понимаемых интересов, не приняла бы при наличии у нее возможности участвовать в определении условий договора. К таким условиям относятся, например, условия об отсутствии ответственности за возможные осложнения, которые могут произойти только в результате ненадлежащего качества оказанной медицинской помощи.

В соответствии с правом пациента, как потребителя платных медицинских услуг, на соблюдение исполнителем качества оказываемых услуг и отсутствие недостатков оказанных услуг (ст.29 ЗоЗПП), пациент может требовать не только оказания медицинской помощи надлежащего качества, но и результата оказания услуг (тракуемого как отсутствие недостатков оказанных услуг). Таким образом, ЗоЗПП включает понятие невинного причинения вреда при оказании медицинской помощи (медицинский риск и врачебная ошибка) в перечень оснований для возмещения причиненных ему убытков при оказании платной медицинской помощи, что ставит лечебно-профилактические учреждения в заведомо проигрышные условия в споре с пациентами при оказании им платных медицинских услуг (так называемый «потребительский экстремизм»).

Если исходить из позиции определения надлежащего качества медицинской помощи: «соответствие оказанной медицинской помощи современным требованиям об их необходимых уровне и объеме индивидуальным особенностям организма пациента и возможностям лечебно-профилактического учреждения», то всевозможные варианты ненаступления ожидаемого потребителем результата или возникновения осложнений в процессе оказания медицинской помощи надлежащего качества, выраженные в соответствии с п.1 ст.428 ГК РФ в стандартной форме приложения к договору оказания платных медицинских услуг «Лист информированного согласия на оказание медицинских услуг», лишали бы пациента права требовать расторжения договора на оказание платных медицинских услуг. Если лечащий врач, в соответствии с правом пациента на добровольное информированное согласие на оказание медицинской помощи (ст.ст. 30, 31, 32 Основ), предварительно оговорил возможные варианты ненаступления ожидаемого пациентом результата лечения вследствие, например, его индивидуальных особенностей, возраста, пола, сопутствующих заболеваний, которые могут возникнуть именно при надлежащем качестве оказываемого лечения, и пациент, исходя из своих разумно понимаемых интересов, принимает решение в пользу заключения договора именно на этих условиях, то позиция лечебно-профилактического учреждения по заключению договора присоединения правомерна и экономически обоснована в условиях развития в обществе так называемого «потребительского экстремизма».

Статьей 450 ГК РФ предусматривается, что по требованию одной из сторон договор может быть изменен или расторгнут по решению суда при существенном нарушении договора другой стороной. Существенным признается нарушение договора одной из сторон, которое влечет для другой стороны такой ущерб, что она в значительной степени лишается того, на что была вправе рассчитывать при заключении договора. Таким образом, пациент, выражая свое согласие на оказание платных медицинских услуг с условием возможности ненаступления результата лечения или определенных осложнений, считает данные нарушения договора несущественными для своего состояния здоровья.

Разработка договоров присоединения на оказание платных медицинских услуг заключается во включении определенных условий в договор на оказание платных медицинских услуг, к которым пациент добровольно присоединяется. Эти дополнительные условия договора лишают пациента права требования возврата стоимости лечения при реализации медицинского риска в виде недостижения ожидаемого результата лечения. Разработка таких договоров проходит предварительное согласование со специалистами, оценивающими качество оказания данного вида медицинской услуги в рамках гражданского судопроизводства – врачами судебно-медицинскими экспертами и врачами-экспертами. В результате, некоторые предлагаемые ЛПУ изменения, нарушающие права потребителя на безопасность услуги и информированность об услуге не включаются в

договор. Такое дополнение в договор дает гарантию правовой защиты ЛПУ при оказании платных медицинских услуг пациентам, исключая применение безвиновной ответственности (обязательства результата лечения) к лечебному учреждению.

Необходимо заметить, что в случае отказа пациента присоединиться к условиям договора, он имеет право в судебном порядке принудить ЛПУ оказать ему медицинские услуги на основании публичного договора об оказании платных медицинских услуг. Однако, опыт показывает, что при грамотном информировании пациента о медицинской услуге при по-

лучения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, пациент соглашается на условия договора, как вытекающие из самой сущности предлагаемой медицинской услуги.

Указанные поправки в документооборот ЛПУ, применяемый при предоставлении платных медицинских услуг, в комплексе использовании приводят к значимому экономическому эффекту в виде повышения рентабельности ЛПУ при предоставлении платных медицинских услуг за счет снижения экономических потерь по удовлетворению претензий пациентов.

**Информация об авторах:** 664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра судебной медицины с основами правоведения, Воропаев Артем Валерьевич - к.м.н., доцент.

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© СЕДОВ С.К., ЗОБНИН Ю.В., КАЛИНИНА О.Л. - 2010

### ОБСУЖДЕНЫ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*С.К. Седов, Ю.В. Зобнин, О.Л. Калинина*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами профессиональной патологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов)

**Резюме.** Информационное сообщение об итогах Всероссийской научно-практической конференции «Профессиональные интоксикации: гигиенические, клинические и экспериментальные исследования» и ежегодного межрегионального семинара «Современные вопросы профпатологии», прошедших в г. Ангарске с 23 по 25 июня 2009 г.

**Ключевые слова:** интоксикации профессиональные, Всероссийская конференция, итоги.

### THE ACTUAL PROBLEMS OF THE PROFESSIONAL PATHOLOGY ARE UNDER DISCUSSION

*S.K. Sedov, Y.V. Zobnin, O.L. Kalinina*

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The report about results of the All-Russian scientific and practical conference «Professional intoxications: hygienic, clinical and experimental researches» and of an annual inter-regional seminar «Modern problems in professional pathology», held in a Angarsk from June, 23 till June, 25th, 2009 has been presented.

**Key words:** professional intoxications, the All-Russian conference, results.

23-25 июня 2009 г. в Научно-исследовательском институте медицины труда и экологии человека Ангарского филиала Восточно-Сибирского научного центра экологии человека Сибирского отделения Российской академии медицинских наук прошли Всероссийская научно-практическая конференция «Профессиональные интоксикации: гигиенические, клинические и экспериментальные исследования» и ежегодный межрегиональный семинар «Современные вопросы профпатологии».

Актуальность изучения профессиональных интоксикаций обусловлена большим количеством токсикантов, воздействующих на рабочих в условиях промышленного производства и сельского хозяйства. Эта мысль получила обоснование в приветственном слове С.И. Колесникова, доктора медицинских наук, профессора, академика РАМН, члена Президиума РАМН, директора ВСНЦ ЭЧ СО РАМН, депутата Государственной Думы, заместителя председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья.

На сегодняшний день выявляемость профессиональных интоксикаций остается на недостаточном уровне. Поэтому необходимо проведение научных исследований, направленных на раскрытие неясных сторон патогенеза, изучение клиники, разработку современных средств диагностики, лечения и профилактики и реабилитации у больных с различными формами профессиональных интоксикаций. Особый интерес представляют исследования при профессиональных нейроинтоксикациях с помощью современных компьютерных нейрофизиологических, психофизиологических, нейровизуализационных, биохимических и иммунологических методов, позволяющих выявлять как ранние признаки заболеваний, так и их проявления в отдаленном (постконтактном) периоде. Эти проблемы обсуждались в докладах В.С. Рукавишника, профессора,

доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАМН, заместителя председателя Президиума ВСНЦ СО РАМН, директора АФ УРАМН ВСНЦ ЭЧ СО РАМН-НИИ МТ и ЭЧ и д.м.н., проф. О.Л. Лахмана, главврача клиники этого института, главного профпатолога Иркутской области, а также в сообщениях других сотрудников института (С.Ф. Шаяхметова, Г.М. Бодиевской, И.В. Кудяевой, Е.В. Катамановой, О.И. Шевченко, Д.В. Русановой и др.). В частности, результаты выполненных исследований убедительно доказали, что одним из решающих факторов развития профессиональных нейроинтоксикаций является состояние иммунной системы, что позволило разработать методические подходы к выявлению и оценке влияния промышленных аллергенов на организм работающих. Показано, что медицинские реабилитационные мероприятия необходимо начинать на этапе установления первичного диагноза профессиональной нейроинтоксикации, с обязательным решением вопроса о рациональном трудоустройстве.

Вопросы биомоделирования профессиональных поражений центральной нервной системы в результате воздействия химических факторов были рассмотрены в докладе д.м.н. Л.М. Соседовой, заведующей лабораторией токсикологии АФ УРАМН ВСНЦ ЭЧ СО РАМН-НИИ МТ и ЭЧ.

В обстоятельном докладе Е.Ю. Бонитенко (Санкт-Петербург), доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе ФГУН «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства о фармакологической профилактике и терапии поражений фосфорорганическими соединениями были представлены ранее известные и новые средства оказания помощи пораженным отравляющими веществами при возникновении аварийных ситуаций и террористических актов на объектах по безопасному хра-

нению и уничтожению химического оружия. В настоящее время в России разработаны и производятся высокоэффективные антидоты («П-10М», «Пеликсим», «Карбоксим» и др.), включенные в единую схему оказания медицинской помощи на объектах по уничтожению фосфорорганических веществ. Экспериментальная и клиническая оценка антидотных характеристик препаратов показала их высокую безопасность и эффективность.

Уничтожение химического оружия и объектов по его производству, а также обезвреживание отходов представляют собой сложный химико-технологический процесс, который изначально не может считаться безопасным. Поэтому и в Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении, ратифицированной Российской Федерацией в 1997 году, и в Российском законодательстве первостепенное внимание уделяется обеспечению безопасности людей и защите окружающей среды.

Современные силы и средства медицинского обеспечения процесса уничтожения химического оружия в РФ были представлены в докладе к.м.н., доц. С.Х. Сарманаева, сотрудника Токсикологического Центра ФГУЗ «Клиническая больница № 123 ФМБА России» (Москва). В настоящее время ведется разработка частных планов и графиков по конкретизации действий и учреждений и формирований при возникновении чрезвычайных ситуаций. В ходе выполнения работы решаются вопросы взаимодействия специалистов территориальных органов здравоохранения, специалистов территориальных органов здравоохранения, специализированных клинических больниц, медико-санитарных частей ФМБА России и других органов здравоохранения, участвующих в ликвидации чрезвычайных ситуаций на объектах хранения и уничтожения отравляющих веществ. При этом большое значение придается обучению врачебного и сестринского персонала вопросам клинической токсикологии в контексте Приказа ФМБА России № 122 от 27 апреля 2007 года «О повышении готовности организаций, подведомственных ФМБА, при работе в чрезвычайных ситуациях».

Фундаментальным проблемам профилактической медицины в Сибири был посвящен доклад академика РАМН, д.м.н.,

проф. М.Ф. Савченкова, заведующего кафедрой общей гигиены ИГМУ.

С большим вниманием на конференции были заслушаны выступления Г.П. Постакишина (Москва), М.К. Гайнуллиной (Уфа), Е.В. Давыдовой (Челябинск), В.А. Куликова (Новосибирск), Р.Р. Якупова (Уфа), Ю.И. Черняка (Ангарск), Ю.В. Зобнина (Иркутск), Л.Г. Гороховой (Новокузнецк), О.Ю. Коротенко (Новокузнецк), П.В. Золоевой (Новокузнецк) и др., посвященные различным аспектам экспериментального и клинического исследования острых и хронических профессиональных интоксикаций.

В ходе межрегионального семинара, собравшего врачей-профпатологов Иркутской области, были обсуждены насущные вопросы организации профпатологической службы, диагностики и лечения профессиональных заболеваний.

В решении конференции отмечена необходимость консолидации сил и средств всех медико-профилактических учреждений, осуществляющих изучение профессиональных интоксикаций в современных условиях, важность интеграции исследований, проводимых силами различных коллективов и ведомств, комплексного всестороннего анализа имеющихся материалов, разработки новых методологических подходов к изучению, оценке и прогнозированию состояния здоровья работающих в условиях воздействия химических факторов производственной среды, внедрения современных методов диагностики и лечения профессиональных интоксикаций.

Рекомендовано продолжить исследования по методологическим подходам к оценке профессиональных рисков, механизмам и закономерностям развития профессиональных интоксикаций, современным проблемам клиники, диагностики, лечения профессиональных интоксикаций, вопросам медико-социальной экспертизы, профилактики и реабилитации у больных, пострадавших в результате воздействия химических факторов. Для решения поставленных задач важно шире использовать международный опыт, внедрять современные диагностические методы и инновационные технологии, направленные на выявление доклинических, ранних и специфических изменений в состоянии здоровья лиц, работающих в условиях воздействия химических факторов производства, и больных с профессиональными интоксикациями.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, Седов Сергей Константинович – зав. кафедрой, к.м.н., доцент; Зобнин Юрий Васильевич – к.м.н., доцент; Калинина Оксана Леонидовна – ассистент. Тел. (3952) 778839.

## РЕЦЕНЗИИ

© КАЗАНЦЕВА И.А. – 2010

**РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ ШАПИРО Н.А., БАТОРОВЕ Ю.К., КИСЛИЦИНА Л.Ю. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ЦВЕТНОЙ АТЛАС. – Т. 5. – М.: РЕПРОЦЕНТР, 2009. – 210 С.**

*И.А. Казанцева*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**MONOGRAPHY «CYTOLOGIC DIAGNOSIS OF TUMOURS OF SOFT TISSUES»: COLOUR ATLAS BY N.A. SHAPIRO, U.K. BATOROV, L.U. KISLITSINA. A REVIEW.**

*I.A. Kazantseva*  
(Irkutsk State Medical University)

В предлагаемом иллюстративном руководстве по цитологической диагностике опухолей мягких тканей нашел отражение опыт авторов, занимающихся ежедневной практической цитологической диагностикой в этой области.

В книге последовательно рассмотрены принципы цитологической диагностики опухолей мягких тканей на всех этапах работы врача цитопатолога, начиная от получения и приготовления материала, кончая собственно микроскопическим исследованием и формулировкой цитологического диагноза.

Особое внимание уделено сопоставлению цитологиче-

ского и патологоанатомического методов при диагностике опухолей жировой, фиброзной, мышечной, ткани, сосудов и опухолей с неопределенной направленностью дифференцировки, взаимоотношениям цитопатолога и патологоанатома в процессе диагностической работы.

В «Атласе» представлен анализ возможностей и ограничений, используемых в настоящее время способов получения материала для цитологического исследования опухолей мягких тканей, обсужден алгоритм получения информативного материала при этих опухолях.

В каждом разделе большое внимание уделено современным методам диагностики – иммуноцитохимическим, цитогенетическим, молекулярно-генетическим, практическому использованию их результатов в работе практического цитопатолога.

«Атлас» запрограммирован на обучение, содержит суммирующие таблицы, важные приложения, более 220 цветных иллюстраций высокого качества.

Приведенная в «Атласе» новая гистологическая классификация опухолей мягких тканей ВОЗ (2002) с указанием кодов МКБ 10-онкологической, ссылки на сведения о последних достижениях в изучении этих опухолей, обращение к мнению и опыту наиболее квалифицированных экспертов и консультантов при обсуждении сложных вопросов – все это позволяет использовать редактируемый «Атлас» в качестве «Руководства» по цитопатологической диагностике новообразований мягких тканей и, безусловно, поможет цитопатологу, патологоанатому специализированного лечебного учреждения в ежедневной

диагностической работе.

Известная приверженность авторов принципам комплексной клинко-морфологической диагностики подразумевает обязательное сопоставление в каждом наблюдении клинических сведений, результатов цитологического и гистологического исследования, что придает особый вес практическим рекомендациям авторов, которые на современном этапе вносят существенный вклад в решение проблемы стандартизации в этот раздел онкоцитологии, в частности, в раздел диагностики опухолей мягких тканей.

В условиях дефицита отечественных руководств по клинической цитологии вообще, и особенно, цитологической диагностике опухолей мягких тканей, предлагаемое пособие, несомненно, окажется полезным в практической работе не только цитопатологов, но и врачей патологоанатомов, онкологов, хирургов, всех специалистов, интересующихся вопросами клинической цитологии, патологической анатомии и онкологии.

**Информация об авторах:** Казанцева И.А. – зав. патоморфологическим отделом Московского областного научно-исследовательского института им. Владимирского, главный патологоанатом Центрального Федерального Округа, профессор.

## ЮБИЛЕИ

### МАЛОВ ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ (К 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

#### MALOV IGOR VLADIMIROVICH (TO THE 50<sup>TH</sup> ANNIVERSARY SINCE BIRTHDAY)



В январе отмечает свой юбилей ректор Иркутского государственного медицинского университета, профессор Игорь Владимирович Малов.

И.В. Малов родился 25 января 1960 г., в Свердловске (ныне Екатеринбург) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и ректор

Иркутского государственного медицинского университета, главный редактор «Журнала инфекционной патологии», председатель редакционного совета журнала «Альманах сестринского дела», президент Иркутской региональной ассоциации инфекционистов, член правления Российской ассоциации инфекционистов, член Европейской ассоциации инфекционистов и микробиологов, член Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, член-корреспондент РАЕН, эксперт ВОЗ по вирусным гепатитам, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заслуженный работник здравоохранения Монголии.

В 1983 г. окончил с отличием лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института; 1983-1985 гг. – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней ИГМИ; 1985-1988 г. – аспирант кафедры инфекционных болезней Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко.

Ученик академика РАМН В.И. Покровского. В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль аутоиммунных процессов в патогенезе затяжного течения иерсиниоза», в 1994 г. – докторскую диссертацию на тему «Вопросы патогенеза, клиники и лечебной тактики при остром, затяжном и рецидивирующем течении псевдотуберкулеза». С 1988 г. – ассистент, с 1992 г. – заведующий кафедрой инфекционных болезней ИГМУ. В 1995 году ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук и ученое звание профессора по кафедре инфекционных болезней.

Окончил Европейскую школу инфекционистов и микробиологов по химиотерапии инфекционных заболеваний (Греция, 1995). В 2003 году окончил факультет бизнеса и международного менеджмента Иркутского государственного университета по специальности «Менеджмент организации», специализация – «Управление государственным предприятием и экономика предпринимательства».

В течение 1994-1997 гг. был заместителем директора по науке института эпидемиологии и микробиологии ВСНЦ СО РАМН (по совместительству); с 1997 по 1998 гг. – деканом лечебного факультета ИГМУ; с 1998 г. по 2004 г. работал проректором по учебно-воспитательной работе. С февраля 2005 г. – ректор Иркутского государственного медицинского университета. 15 января 2008 г. избран ректором Иркутского государственного медицинского университета по новым пра-

вилам выборов ректора в федеральных государственных образовательных учреждениях высшего профессионального образования.

Основные фундаментальные и прикладные интересы: инфекционные болезни, молекулярная эпидемиология, менеджмент качества в образовании, дистанционное обучение в медицине, воспитательная работа в вузе, рынок образовательных услуг. И.В. Малов — автор более 300 печатных работ, в том числе 5 монографий, 3 учебников, целого ряда учебно-методических пособий для студентов, преподавателей и врачей, он соавтор иллюстрированных тестовых заданий, получивших гриф электронного учебного пособия для студентов медицинских вузов России и Национального руководства по инфекционным болезням (2008). Сочетая научную и педагогическую деятельность с организаторской, он создал школу своих учеников. Под его руководством подготовлено 14 кандидатов и 4 доктора медицинских наук.

Игорь Владимирович и его ученики выявили клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Приангарье; усовершенствовали лабораторную диагностику и лечение ряда природно-очаговых трансмиссивных заболеваний Сибири; разработали основные положения концепции влияния биологических свойств возбудителя на клинические проявления и течение инфекционных заболеваний; на основе математического анализа осуществили прогноз распространения парентеральных вирусных гепатитов в Приангарье; по заданию Администрации Иркутской области провели оценку социально-экономической значимости поражения населения вирусом гепатита «С».

В практической деятельности основные направления работы связаны с созданием на базе Иркутского диагностического центра системы диагностического мониторинга, лечения и реабилитации больных с хроническими вирусными гепатитами.

При консультативной помощи профессора И.В. Малова созданы научно-исследовательские и диагностические подразделения: лаборатория иммуноферментного анализа, Иркутский центр молекулярной диагностики, учебно-научный центр медицинской паразитологии, которые обеспечивают проведение комплексных научных исследований и студенческих научно-исследовательских работ.

С 1997 по 2003 год под его руководством выполнялся проект «Создание Восточно-Сибирского центра инфекционной патологии», финансируемый в рамках Федеральной Президентской программы «Интеграция высшего образования и фундаментальной науки в Российской Федерации».

Игорь Владимирович Малов известен не только своими трудами по инфекционным болезням, эпидемиологии, гепатологии, но и в области организации и управления в системе образования, реформирования высшей медицинской школы. Под его руководством разработана концепция стратегического развития ИГМУ на долгосрочный период, внутривузовская система качества подготовки специалистов, рейтинговая оценка деятельности кафедр, усовершенствована работа «больничной» интернатуры, целевой подготовки студентов, внедрены дистанционные образовательные технологии.

Под руководством И.В. Малова в 2007 году Иркутский государственный медицинский университет успешно прошел очередную комплексную оценку деятельности, лицензирование и аттестацию государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования, а так-

же государственную аккредитацию, по результатам которой вузу подтвержден государственный статус – высшее учебное заведение – университет с правом пользования печатью с изображением Государственного герба Российской Федерации и выдачи выпускникам документа государственного образца о соответствующем уровне образования и квалификации по аккредитованным образовательным программам.

За последние пять лет в университете лицензированы новые базовые и послевузовские специальности, аккредитована образовательная программа подготовки менеджеров здравоохранения, открыта докторантура по хирургии, стоматологии, гигиене. С 2004 года заработал новый факультет, на котором обучаются студенты по специальностям «Сестринское дело» и «Медицинская биохимия».

Ему принадлежит инициатива создания в вузе новых кафедр, учебно-научных центров, представительств Иркутского государственного медицинского университета в Монголии (Улан-Батор), введения штатных должностей помощника ректора по воспитательной работе и внутривузовской системе качества.

Большое внимание И. В. Малов как ректор ИГМУ, уделяет укреплению материально-технической базы вуза, улучшению социально-бытовых условий для студентов, строительству открытых спортивных сооружений в университете, общежития гостиничного типа для врачей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Восстановлен и начал функционировать спортивно-оздоровительный лагерь «Медик», питомник лекарственных растений фармацевтического факультета. На подмостки театральной сцены вновь вышли студенты, в стадии становления находится инструментальный ансамбль, после долгого перерыва создан студенческий строительный отряд и др.

И.В. Малов — победитель конкурса «Использование ресурсов «Интернет» в медицинском образовании» (1998); победитель конкурса «Лидеры байкальского региона» за внедрение IP-технологий в учебный процесс (2004); президент Иркутской региональной ассоциации инфекционистов (1994-1997); член правления Российской ассоциации инфекционистов; Европейской ассоциации инфекционистов и микробиологов (с 1994 г.); диссертационного совета при Институте эпидемиологии и микробиологии ВСНЦ СО РАМН (с 1998 г.); редакционных советов журналов «Инфекционные болезни» (Москва), «Эпидемиология и инфекционные болезни» (Москва), «Здоровье детей Сибири» (г. Иркутск), редакционной коллегии «Сибирского медицинского журнала» (Иркутск), медицинского Совета при губернаторе Иркутской области, коллегии Департамента здравоохранения Иркутской области, Президиума Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской государственной академии медицинских наук. Награжден знаками отличия: «Гражданская доблесть» (Республика Саха (Якутия)), «За охрану здоровья народа Монголии» (Монголия), медалью «За воспитание молодежи» (Монголия). Имеет почетные звания: заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заслуженный работник здравоохранения Монголии.

*Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала» и редакция областной медицинской газеты «Медик», коллектив Иркутского государственного медицинского университета и кафедры инфекционных болезней, коллеги, друзья и ученики сердечно поздравляют Игоря Владимировича со знаменательной датой, желают здоровья, больших успехов в нелёгкой профессиональной деятельности и семейного благополучия!*