

Иркутский государственный медицинский университет  
Красноярская государственная медицинская академия  
Бурятский государственный университет  
Монгольский государственный медицинский университет

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 4**  
**ИЮНЬ**  
**2009**  
**ТОМ 87**

**Редакционная коллегия:**

**Главный редактор** А.А. Майборода, проф.

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф.  
Ю.В. Зобнин, доц.  
А.Н. Калягин, доц.

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

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

---

Научно-практический рецензируемый журнал  
Основан в 1994 г.

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

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

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

В 2009 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 800 руб., при превышении этого объема взимается плата 100 руб. за каждую последующую страницу. Публикации аспирантов принимаются бесплатно. Стоимость годовой подписки на журнал в 2008 г. составляет 2200 руб. (с учетом НДС), одного номера — 270 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.	(Красноярск)
А.В. Говорин, проф.	(Чита)
С.М. Николаев, проф.	(Улан-Удэ)
С.В. Шойко, к.м.н.	(Иркутск)

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

«Сибирский медицинский журнал» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (2001-2006)».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.  
Подписной индекс 73686 в каталоге «Почта России»

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Ощепкова О.М., Семинский И.Ж.</i> Современные аспекты медико-генетического консультирования . . . . .	5
<i>Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Репета О.Р., Цмайло В.М.</i> Множественная эндокринная неоплазия первого типа . . .	9
<i>Буртушкина Н.К.</i> Методы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки . . . . .	16

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Куликов Л.К., Юркин Е.М., Смирнов А.А., Миронов В.И., Данчинов В.М., Соботович В.Ф.</i> Электрофизиологические критерии тяжести течения распространенного гнойного перитонита . . . . .	22
<i>Самбуева З.Г., Малханова Г.Н., Павлов И.А., Гуляев С.М., Мондодоев А.Г., Николаев С.М., Раднаева Л.Д.</i> Влияние липосомальной формы перхлорона на морфо-функциональное состояние печени и почек у белых крыс . . .	24
<i>Исаева Е.Н., Исаев Ю.С., Семинский И.Ж.</i> Судебно-медицинская оценка популяционных частот аллелей локусов D16S539, TH01, D3S51358 у бурятского населения Восточной Сибири . . . . .	26
<i>Урнева Е.М., Алпатов С.А., Аверьянов Д.А., Шуко А.Г., Малышев В.В.</i> Оценка развития возрастной макулярной дегенерации с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения . . . . .	29
<i>Бондырев Ю.А., Пушкарев Б.Г.</i> Изменение степени оксигенации гемоглобина микрососудов кожи процессе развития эритемы кожи, вызванной ультрафиолетовым излучением . . . . .	33
<i>Ильямакова Н.А., Горбунов В.В.</i> Циркадные колебания варибельности ритма сердца и жирнокислотный состав мембран эритроцитов у больных нейроциркуляторной дистонией . . . . .	36
<i>Усов Л.А., Усова Н.Ф.</i> Адаптивные возможности магистральных сосудов головного мозга нерпы . . . . .	38
<i>Васильева Л.С., Казанков С.С., Куликов Л.К., Смирнов А.А., Соботович В.Ф.</i> Морфология инфицированной хронической раны при её лечении биологически активными препаратами наружного применения . . . . .	41
<i>Рыбаков А.А., Еришов А.В., Долгих В.Т.</i> Эффективность использования установки «КлиниТрон» в комплексном лечении больных с термическими ожогами . . . . .	43
<i>Чекмарев Г.В., Долгих В.Т.</i> Влияние токсических доз амитриптилина на сердечно-сосудистую систему . . . . .	46
<i>Пантелеева Н. М., Илларионова Е. А.</i> Определение теста «растворение» таблеток ломефлоксацина спектрофотометрическим методом с использованием внешнего образца сравнения калия хромата . . . . .	49
<i>Куваева О.В., Васильева Л.С.</i> Отличия в структуре поднижнечелюстной железы женщин и мужчин в первом периоде зрелого возраста . . . . .	51
<i>Васильев Ю.Н., Григорьева Н.А.</i> Фенотропил в лечении болезни Паркинсона . . . . .	53
<i>Ермак Е.Ю., Парилов В.В., Олесова В.Н., Озиева Л.М., Индюков В.В.</i> Изучение закономерностей распределения напряжения вокруг корня зуба в зависимости от параметров культы зуба и окклюзионных взаимоотношений коронки методом математического моделирования . . . . .	56
<i>Радкевич А. А., Галонский В. Г., Казанцева Т. В.</i> Непосредственные ортопедические мероприятия после верхнечелюстной резекции . . . . .	59
<i>Зеленин В.Н., Кошиков П.С., Кошикова И.Н., Попов И.В., Ипполитова Е.Г.</i> Микроэндопневролиз большеберцового нерва у больных сахарным диабетом . . . . .	62
<i>Репин Е.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Еришов А.В.</i> Влияние традиционной терапии на динамику иммунологических показателей у больных бактериальным и абактериальным хроническим простатитом . . . . .	65
<i>Шашкова О.Н., Колесников С.И., Изатулин В.Г., Изатулин А.В.</i> Морфологические изменения печени при случайном и суицидальном отравлении уксусной кислотой . . . . .	68
<i>Шеметова В.Г., Зарубина И.П.</i> Скрининг почечной функции у амбулаторных больных с артериальной гипертензией . . . . .	71
<i>Колесников С.И., Шашкова О.Н., Изатулин В.Г., Изатулин А.В.</i> Морфологические изменения в легких при отравлении уксусной кислотой . . . . .	73
<i>Халиман Е.А., Виноградов В.Г.</i> Пути совершенствования аппаратов внешней фиксации на основе компьютерного моделирования . . . . .	76
<i>Калягин А.Н.</i> Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности у больных митральными ревматическими пороками сердца . . . . .	78
<i>Тушемиллов В.В., Шпрах В.В., Михалевиц И.М.</i> Факторы риска неблагоприятного клинического течения отдаленного постинсультного периода . . . . .	81

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Геллер Л.Н., Охремчук Л.В., Носуля Е.В., Садриева О.Г.</i> Фармакоэкономические аспекты использования лекарственных средств, в оториноларингологии (сообщение 2) . . . . .	85
<i>Леявин К.Б., Дворниченко В.В.</i> Динамика заболеваемости и смертности от рака предстательной железы, мочевого пузыря и почки в Иркутской области . . . . .	87

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Солтанов А.А. Особенности рака лёгких у женщин Азербайджана .....	91
Фефелова Ю.А., Хамнагадаев И.И., Николаев В.Г., Нагирная Л.А., Скобелева С.Ю., Поликарпов Л.С. Тенденции изменений характера питания у девушек юношеского возраста .....	93
Касимецев А.А. Никель В.В. Паравезикальная соединительная ткань внутриорганных кровеносных сосудов лёгких в пожилом и старческом возрасте .....	95
Петрова А.Г., Смирнов С.В., Киклевич В.Т., Москалева Е.В., Шугаева С.Н., Евсеева М.Г., Гулкалова Л.А., Грабовецкая Н.А., Деняк А.А. Варианты прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции и манифестация ВИЧ-ассоциированной патологии у детей .....	98
Хасанова Г.М., Валишин Д.А. Концентрация тяжёлых металлов в плазме крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в различные периоды болезни .....	101
Зубков Р.А., Расулов Р.И. Отдаленные результаты хирургического лечения ретроперитонеальных сарком ....	102
Пинелис Ю.И., Малезик М.С. Роль иммунных реакций в патогенезе хронического пародонтита у лиц пожилого и старческого возраста .....	105
Ефимова Н.В., Савченко М.Ф., Отгон Г. Гигиена детей и подростков: подходы к профилактике донозологических нарушений .....	107
Шаповалова Т.Г., Борисов И.М., Крайнюков П.Е., Борисова М.С. Влияние иммунопрофилактики внеболь- ничной пневмонии в воинских коллективах на тяжесть течения пневмонии у вакцинированных .....	111

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Жигаев Г.Ф., Очиров О.И., Кривизина Е.В., Лудупова Е.Ю., Анганов Т.Ф. Возможности применения лекарственных средств на основе фенольных веществ растений в современной медицине .....	113
Торопова А.А., Лемза С.В., Мондодоев А.Г., Петров Е.В. Влияние «Нефрофита» на динамику содержания АТФ в ишемизированных почках белых крыс .....	115

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Брегель А.И., Хантаков А.М., Евтушенко В.В. Сочетание спонтанно образовавшегося гастродуоденального свища и хронической кровоточащей язвы желудка .....	117
Фомин С.А. Косметический способ зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии .....	118
Галонский В. Г., Радкевич А. А. Клинический случай замещающего протезирования полного верхнечелюстного пострезекционного дефекта .....	121
Голуб И.Е., Пинский С.Б., Нетесин Е.С. Постинтубационные повреждения трахеи .....	124
Головочесова Г.А. Анализ основных причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы .....	128
Негрей С.В., Молоков Д.Д. Комплексное акупунктурное и фармакопунктурное лечение пояснично-крестцового радикулита .....	131
Долгих В.В., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Зурбанова Л.В. Клинико-прогностическое значение гипоталамической дисфункции для течения артериальной гипертензии у подростков .....	133

## ЛЕКЦИИ

Денисова А.А., Мартынович Н.Н. Методы диагностики антифосфолипидного синдрома .....	136
Говорушко С.М. Медицинское и ветеринарное значение пауков: глобальная ситуация .....	139

## ПЕДАГОГИКА

Ленок Г.В. Подготовка специалистов по проблеме предупреждения ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ .....	142
--	-----

## АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

Жуманазаров Н.А. Характеристика дефектов оказания медицинской помощи беременным, роженицам и детям .....	145
---	-----

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Злобина Т.И., Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Меньшикова Л.В., Антипова О.В., Тупицына Г.В. V съезд ревматологов России (23-27 марта 2009, Москва) .....	147
---	-----

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ОЩЕПКОВА О.М., СЕМИНСКИЙ И.Ж. — 2009

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

О.М. Ощепкова, И.Ж. Семинский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра биологии с курсом медицинской генетики, зав. д.м.н., проф. А.А. Майборода)

**Резюме.** Обзор посвящен медико-генетическому консультированию как наиболее эффективному виду профилактики наследственных болезней, направленному на предупреждение появления в семье больных с наследственной патологией. МГК позволяет выбрать адекватные методы дородовой диагностики, лечения и профилактики, реабилитации и адаптации. Показано, что успех в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей в значительной степени зависит от информированности будущих родителей.

**Ключевые слова:** медико-генетическое консультирование, профилактика, наследственные болезни.

## THE MODERN ASPECTS OF GENETIC CONSULTATION

O. Oshepkova, I. Seminskii

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** There is a system of genetic consultation, which includes diagnostics, defining the type of heredity and prognosis for family. Genetic consultation must help in 8-10% of all families. The staff on MGC consists in clinical genetic, cytogenetic, pediatrician, gynaecologist and other specialists. The main task of genetic consultation is prevention of hereditary diseases.

**Key words:** genetic consultation, prognosis, family, hereditary diseases.

Проблема врожденной и наследственной патологии и сегодня продолжает оставаться актуальной. За последнее десятилетие она приобрела серьезную социально-медицинскую значимость. В системе здравоохранения многих стран мира, в том числе и России, профилактика этой патологии, базирующаяся на современных достижениях медицинской генетики, акушерства и перинатологии, стала принимать приоритетное направление.

Большинство наследственных заболеваний передаются из поколения в поколение, протекают тяжело и прогрессивно, практически не излечимы. Единственной возможностью уменьшить медицинский и социальный «груз» этой патологии является проведение профилактических мероприятий посредством медико-генетического консультирования. [3, 4, 10, 12, 15]

В связи с глобальным экологическим кризисом (среда с повышенной мутагенной активностью, загрязненный воздух, пища, содержащая генотоксические компоненты и т.п.) роль медико-генетического консультирования в настоящее время как никогда велика [13]

**Медико-генетическое консультирование** — один из видов специализированной помощи населению, направленный на предупреждение появления в семье больных с наследственной патологией [10, 16].

«Этот процесс заключается в попытке квалифицированных специалистов объяснить пациенту или его семье диагноз, тип наследования, основные проявления, течение и доступное лечение наследственного заболевания; помочь семье принять решение относительно репродуктивного поведения, помочь обратившимся адаптироваться к наличию больного в семье и риску повторения этой болезни» (определение рабочего комитета Американского общества по генетике человека).

Глобальными задачами медико-генетического консультирования с точки зрения организации практического здравоохранения является создание сети генетических учреждений, легко доступных для всех нуждающихся во враче-генетике. По данным ВОЗ 8-10% семей необходима консультация генетика, а реально получают ее 1-2%. [4, 16]

**С медицинской точки зрения, задача медико-генетического консультирования заключается в постановке точного диагноза и определении медико-генетического прогноза в семье, а также в выборе профилактических мероприятий для предупреждения рождения больного ребенка.** Медико-генетический прогноз

содержит три элемента: расчет риска, оценка медицинских и социальных последствий, перспектива применения пренатальной диагностики. Окончательное решение о дальнейшем деторождении принимает только семья. Задача консультанта — довести медицинскую информацию в доступном для пациента виде.

**С социальной точки зрения, задача медико-генетического консультирования — оценка уровня понимания членами семьи последствий наличия наследственного заболевания и помощь семье в принятии правильного решения относительно репродукции.**

Основным структурным подразделением, осуществляющим генетическую помощь населению, является **медико-генетическая консультация (МГК)**. За рубежом принято считать, что термин «генетическая консультация» и систему этой помощи впервые предложил S. Reed в 1947 г., определив ее как социальную (не медицинскую!) службу, предназначенную исключительно для оказания помощи наследственно отягощенным семьям. На самом деле первый кабинет по медико-генетическому консультированию был организован в 1941 г. J. Neel в Мичиганском Университете (США). Более того, еще в конце 20-х годов наш соотечественник — крупнейший генетик и невропатолог С.Н.Давиденков организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики в Москве. Он четко сформулировал задачи и методы медико-генетической консультации. (18). Первые медико-генетические кабинеты в России были организованы в Москве и Ленинграде в 1967 году, а с 1970 года такие кабинеты появились при всех республиканских, краевых и областных больницах. [13]

Формирование медико-генетической службы в России предусматривает ее многоуровневый характер. **Первый уровень** включает **общебольничную сеть, второй — областные больницы и медико-генетические консультации, третий — межобластные медико-генетические центры и четвертый — федеральные центры наследственной патологии.**

В 2000 году в России функционировали 84 МГК (из них 7 являются федеральными центрами (5-Москва, 1-Санкт-Петербург, 1-Томск), 10 — межрегиональными, остальные — областными) [14]. В штат МГК обязательно входят врачи: клинические генетики, цитогенетики, акушеры-гинекологи, желательны в штате МГК иметь психолога, а также привлекать для консультирования специалистов

других медицинских специальностей (невропатолог, эндокринолог, ортопед, окулист).

Вся практическая деятельность медико-генетической службы РФ в настоящее время базируется на положениях основного приказа Минздрава РФ № 316 от 30.12.93 г. «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения РФ». [14]

**Главная цель медико-генетического консультирования** — предупреждение рождения больного ребенка [4, 5, 10]. В соответствии с этой целью МГК должна выполнять следующие **мероприятия**:

- определение прогноза здоровья для будущего потомства в семьях, где был, есть или предполагается больной с наследственной патологией;

- объяснение родителям в доступной форме смысла генетического риска и помощь им в принятии решения по поводу деторождения;

- помощь врачам в постановке диагноза наследственной болезни, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;

- диспансерное наблюдение и выявление группы повышенного риска среди родственников индивида с наследственной болезнью;

- пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

**Основные задачи медико-генетического консультирования** включают:

- установление точного диагноза наследственного заболевания;

- определение типа наследования заболевания в данной семье;

- расчет риска повторения болезни в семье;

- определение наиболее эффективного способа профилактики.

**Показаниями для медико-генетического консультирования** являются:

- рождение ребенка с наследственным заболеванием или врожденным пороком развития,

- отягощенный семейный анамнез (наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи),

- наличие у одного из супругов хромосомной перестройки, наследственного заболевания или порока развития,

- задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка,

- наличие диспластических черт развития в сочетании с другими патологическими признаками (низкий рост, судорожный синдром и др.),

- врожденные пороки развития,

- кровное родство родителей больного ребенка,

- наличие самопроизвольных выкидышей, мертворождений неясного генеза, первичной аменореи, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков (после обследования у эндокринолога); первичного бесплодия супругов (после исключения другой патологии);

- неблагоприятное протекание беременности (угроза прерывания, многоводие или маловодие, гипотрофия плода, изменения сывороточных маркеров крови матери).

- воздействие на женщину неблагоприятных факторов в ранние сроки беременности (инфекционные заболевания, особенно вирусной этиологии; массивная лекарственная терапия; рентгенодиагностические процедуры; производственные вредности)

- возраст будущей матери старше 35 лет (без ограничения срока беременности).

В идеале каждой супружеской паре **необходимо пройти МГК еще во время планирования деторождения (проспективно)** и, безусловно, супруги должны это сделать после рождения у них больного ребенка (**ретроспективно**) [16].

МГК по прогнозу потомства можно разделить на проспективное и ретроспективное.

**Проспективное консультирование** — это наиболее

эффективный вид профилактики наследственных болезней, позволяющий выявить риск рождения больного ребенка еще до наступления беременности или на ранних ее сроках у супругов, у которых ранее не было больных детей, но существует определенный риск их рождения, основанный на данных генеалогического исследования, анамнеза или течения настоящей беременности.

**Ретроспективное консультирование** — это консультирование относительно здоровья будущих детей после рождения в семье больного ребенка.

Консультирование состоит из нескольких этапов: **диагноз, прогноз, заключение, совет**. Это нужно для того, чтобы врач-генетик мог дать обоснованную рекомендацию и подготовить супругов к правильному восприятию его совета. Обязательным условием для успешного консультирования является откровенное и доброжелательное общение врача-генетика с семьей больного.

Консультирование всегда начинается с уточнения диагноза наследственной болезни, поскольку точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации. Лечащий врач, прежде чем направить пациента в медико-генетическую консультацию, должен с помощью доступных ему методов максимально уточнить диагноз и определить цель консультации. Но в большинстве случаев необходимо еще применение генеалогического, цитогенетического, биохимических и других специальных генетических методов (например, использовать молекулярно-генетические методы). В таких случаях пациента направляют на медико-генетическую консультацию, и врач-генетик помогает лечащему врачу в постановке диагноза. При этом может возникнуть необходимость направления пациента или его родственников на дополнительные исследования. Врач-генетик ставит перед другими врачами (невропатологом, эндокринологом, ортопедом, окулистом и др.) конкретную задачу — распознать симптомы предполагаемой наследственной болезни у пациента или его родственников. Сам врач-генетик не может быть столь «универсальным» врачом, чтобы в полном объеме знать клиническую диагностику нескольких тысяч наследственных болезней [11].

**Врач-генетик выполняет две основные функции. Во-первых**, он помогает коллегам поставить диагноз, используя при дифференциальной диагностике специальные генетические методы, и, **во-вторых**, определяет прогноз здоровья будущего потомства (или уже родившегося). При этом всегда перед врачом возникают врачебные, генетические и деонтологические проблемы; на разных этапах консультирования преобладают то одни, то другие [4].

**Первый этап консультирования** начинается с уточнения диагноза болезни. Исходным моментом диагностики служит клинический диагноз. На этом этапе перед врачом-генетиком возникает много сугубо генетических задач (генетическая гетерогенность болезни, унаследованная или вновь возникшая мутация, средовая или генетическая обусловленность данного врожденного заболевания и т. д.).

Уточнение диагноза в медико-генетической консультации проводится с помощью генетического анализа, что и отличает врача-генетика от других специалистов. С этой целью генетик пользуется генеалогическим, цитогенетическим и молекулярно-генетическими методами, а также анализом сцепления генов, методами генетики соматических клеток. Из негенетических методов широко используются биохимические, иммунологические и другие параклинические методы, которые помогают постановке точного диагноза. [11, 15]

**Клинико-генеалогический метод** является обязательным. Все другие методы используются строго по показаниям — в зависимости от клинической картины заболевания, цели обращения пациентов и их индивидуальных особенностей. Генеалогический метод при условии тщательного сбора родословной дает необходимую информацию для постановки диагноза наследственной болезни. В тех случаях, когда речь идет о еще неизвестных формах, генеалогический метод позволяет описать новую форму заболевания. Если в родословной четко прослеживается

тип наследования, то консультирование возможно даже при не установленном диагнозе. В медико-генетической консультации указанный метод применяется во всех случаях без исключения.

Клинико-генеалогический метод позволяет получить необходимую информацию для постановки диагноза, установить наследственный характер заболевания, уточнить его форму и тип наследования.

В некоторых случаях он является единственным методом, с помощью которого можно:

- выяснить наследственную природу заболевания;
- определить тип наследования патологии в семье;
- провести дифференциальную диагностику наследственных болезней;
- оценить прогноз заболевания;
- рассчитать риск рождения больного ребенка;
- выбрать адекватные и оправданные методы дородовой диагностики, лечения и профилактики, реабилитации и адаптации [1].

Для установления наследственного характера патологии требуется тщательный сбор сведений о родственниках больного (не менее 3 поколений), полное клиническое и специальное лабораторное и инструментальное обследование определенного круга лиц из родословной для выявления гетерозиготных носителей патологического гена, что имеет значение при аутосомно-рецессивных и сцепленных с полом заболеваниях [1].

Для большинства наследственных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования характерно неполное клиническое проявление заболевания или полное отсутствие клинической картины (неполная пенетрантность). Пенетрантность представляет собой долю индивидуумов определенного генотипа, у которых данный признак проявился. Значения показателей пенетрантности имеются в специальной литературе для каждого заболевания [8].

**Цитогенетический метод** позволяет непосредственно изучить весь хромосомный набор (кариотип) человека. Определение кариотипа показано при подозрении на наличие гетероплоидии или хромосомной аберрации:

- детям с множественными врожденными пороками развития или умственной отсталостью;
- родителям, дети которых имели множественные врожденные пороки развития или установленный хромосомный синдром;
- родственникам детородного возраста в случае выявления структурной перестройки у пациента;
- женщинам, страдающим невынашиванием беременности, имеющим в анамнезе мертворожденных или умерших от неясных причин детей в раннем детском возрасте;
- лицам с первичной аменореей или нарушением половой дифференцировки.

Цитогенетическое исследование, как свидетельствует опыт работы многих консультаций, применяется не менее чем в 10% случаев консультаций [3]. Это обусловлено необходимостью прогноза для потомства при установленном диагнозе хромосомной болезни и уточнением диагноза в неясных случаях при врожденных пороках развития. Со всеми этими проблемами часто встречаются в практике консультирования. Обследуют, как правило, не только пробандов, но и родителей. Пробандом является больной или носитель изучаемого признака.

Биохимические, иммунологические и другие параклинические методы не являются специфичными для генетической консультации, но применяются так же широко, как и при диагностике ненаследственных болезней.

**Биохимические исследования** проводятся для определения характера наследственного дефекта, уточнения типа заболевания и выявления носителей патологического гена [3, 12]. Предположить наличие у больного наследственного дефекта обмена можно при наличии:

- умственной отсталости (изолированной или в сочетании с патологией других органов и систем) или различных нарушений психического статуса; нарушений физического развития у детей;

- судорог,
- мышечной гипо- и гипертонии;
- нарушений походки и координации движений;
- гипо- и гиперпигментации, фоточувствительности;
- желтухи;
- непереносимости отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов;
- нарушении пищеварения (частая рвота, диарея, потеря аппетита, жирный стул, гепато- и спленомегалия, гингивиты);
- необычном запахе и цвете мочи;
- гемолитической анемии.

**Иммунологические методы** применяют для обследования пациентов и их родственников при подозрении на иммунодефицитные заболевания (агаммаглобулинемия, атаксия-телеангиоэктазия и др.), при подозрении на антигенную несовместимость матери и плода, при необходимости изучения генетических маркеров для определения наследственного предрасположения к болезни.

**Молекулярно-генетический метод** является весьма перспективным и успешно используется в связи с возможностью точной и быстрой диагностики большой группы заболеваний. Он позволяет также выявить гетерозиготное носительство, что важно при проведении пренатальной диагностики таких заболеваний как гемофилия, миопатия Дюшенна, хорей Гентингтона, врожденная гиперплазия коры надпочечников, муковисцидоз, а также при некоторых хромосомных нарушениях [7].

На **втором этапе консультирования** задача врач-генетика заключается в определении прогноза для потомства. Исходным моментом служит родословная обследуемой семьи (моногенно или полигенно наследуемая патология, хромосомные болезни, спорадические случаи патологии). Врач-генетик формулирует генетическую задачу, решение которой основывается либо на теоретических расчетах с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики, либо на эмпирических данных (таблицы эмпирического риска).

На **третьем этапе консультирования** врач-генетик должен прийти к заключению о риске возникновения болезни у детей консультирующихся супругов и дать им соответствующие рекомендации. Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям как два последних этапа могут быть объединены. Письменное заключение врача-генетика обязательно для семьи, потому что члены семьи могут возвратиться к обдумыванию ситуации. Наряду с этим необходимо устно в доступной форме объяснить смысл генетического риска и помочь семье принять решение [17].

**Генетический риск — это вероятность появления определенной наследственной патологии у обратившегося за консультацией или у его потомков** [10].

Он определяется путем расчетов, основанных на генетических закономерностях, или с помощью эмпирических данных. Возможность рассчитать генетический риск зависит в основном от точности диагноза и полноты генеалогических данных. Основным условием для определения генетического риска рождения больного ребенка является постановка точного диагноза. Однако, у большинства обратившихся за МГК, больной ребенок к моменту ее проведения уже, как правило, умирает, и сведения о результатах его обследования, в том числе и патологоанатомического, отсутствуют. Кроме того, довольно часто женщины обращаются за консультацией уже на поздних сроках беременности, когда что-либо предпринять по предупреждению риска рождения больного ребенка бывает довольно трудно [3].

Родословная должна включать информацию не менее чем о трех поколениях. Большое значение имеет выявление кровного родства между консультирующимися супругами; изучение состояния здоровья монозиготных близнецов, если такие есть в родословной; обследование, как больных, так и здоровых членов семьи; сведения о выкидышах, мертворождениях.

Правильный сбор и анализ родословной дают возмож-

ность провести консультацию даже в тех случаях, когда диагноз точно установить не удастся.

МГК дает более точные результаты при наличии у женщины четкой и подробной медицинской документации, составленной не только во время беременности, но и до ее наступления. Это позволяет в случае необходимости провести дообследование, определив характер недостающих диагностических исследований и сроки их проведения, и тем самым уточнить диагноз.

Существуют два основных принципа оценки генетического риска:

Эмпирические данные.

Теоретические расчеты, основанные на генетических закономерностях.

В некоторых случаях оба принципа комбинируются [16].

**Генетический риск до 5% оценивается как низкий** и не считается противопоказанием к деторождению в данной семье. **Риск от 6 до 20% принято считать средним**; в этом случае рекомендации относительно планирования дальнейших беременностей зависят не только от величины риска, но и от тяжести медицинских и социальных последствий конкретного наследственного заболевания, а также от возможности проведения своевременной и полной пренатальной диагностики. **Вероятность риска выше 20% считается высокой** и при отсутствии методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется [15].

**Расчет риска при моногенных заболеваниях**, когда генотипы родителей известны, не представляет труда. Когда генотипы родителей неизвестны, рассчитать риск более сложно: необходимо учитывать все гипотетические варианты генотипов, тип наследования, популяционную частоту заболевания, вероятность новых мутаций.

**При хромосомных болезнях** медико-генетическое консультирование и расчет риска обычно не вызывает больших трудностей.

**Болезни с наследственным предрасположением** (мультифакториальные) поддаются прогнозированию с использованием таблиц эмпирического риска. В таких случаях учитывают семейную частоту, наследуемость признака, пол пробанда, тяжесть поражения, форму заболевания и др. [10].

Точность прогноза зависит от следующих факторов:

точности клинико-генетического диагноза,

тщательности и объективности генеалогического исследования [6].

**Оценка тяжести медицинских и социальных последствий.** Степень генетического риска не всегда соответствует степени тяжести ожидаемого страдания. Например, полидактилия (аутосомно-доминантный тип наследования, с высокой степенью генетического риска — не менее 50%) может быть легко устранена соответствующей корригирующей операцией, и человек может вести нормальный образ жизни, в то время, как фенилкетонурия, риск повторения которой у детей гетерозиготных родителей составляет 25%, представляет собой тяжелое заболевание, плохо поддающееся лечению. Степень страдания во втором случае с точки зрения медицинских и социальных последствий для больного и его семьи расценивается как тяжелая [6].

**Заключительный этап консультирования** (совет врача-генетика) — требует самого внимательного отношения. Как отмечают некоторые авторы, многие консультируемые не подготовлены к восприятию генети-

ческой информации [2]. Одни пациенты склонны чувствовать вину за случившееся несчастье, и страдают от комплекса неполноценности, другие вполне серьезно доверяют прогнозам, основанным на «рассказах знакомых», третьи приходят в консультацию с нереальными запросами или ожиданиями в связи с тем, что они были неправильно осведомлены о возможностях генетической консультации (в том числе иногда лечащими врачами). При этом необходимо иметь в виду, что почти все консультирующиеся супруги хотят иметь ребенка (иначе бы они не обращались за консультацией).

Консультант при заключительной беседе информирует не о «генетическом риске», а дает «ситуационное заключение» (генетический риск с учетом тяжести течения болезни, продолжительности жизни, возможности лечения и внутриутробной диагностики). Как бы ни совершенствовались методы расчета риска (эмпирического или теоретического), как бы полно ни внедрялись достижения медицинской генетики в работу консультаций, нельзя получить желаемый эффект от консультирования, если пациенты неправильно поймут объяснение врача-генетика.

Для достижения цели консультации при беседе с пациентами следует учитывать уровень их образования, социально-экономическое положение семьи, структуру личности и взаимоотношения супругов. Необходимо объяснить родителям случайность распределения генов, отсутствие их «вины» за рождение больного ребенка, а также сообщить им, что вероятность появления аномалии развития при каждой беременности составляет 5% (общепопуляционный риск) [17].

На медико-генетическую консультацию целесообразно направлять супругов не раньше чем через 3-6 мес. после постановки диагноза наследственной болезни, так как в этот период происходит адаптация к возникшей ситуации в семье, а раньше какая-либо информация о будущих детях плохо воспринимается [4].

При медико-генетическом консультировании возникают и **трудности морально-этического характера**. Это: вмешательство в семейную тайну. Эта проблема может возникнуть при сборе данных для построения родословного дерева, при выявлении носителей патологического гена, при несовпадении паспортного и биологического отцовства и др. Проблема разрешается корректным отношением врача к пациенту.

Таблица

Возможные варианты выбора для носителей генов наследственных заболеваний (Доклад научной группы ВОЗ, 1997) [5]

Время выявления генетического риска	Возможные меры	Частота принятия этих мер
До выбора партнера (редко)	Отказ от супружества	Невысокая
	Выбор партнера, который не является носителем	Очень низкая
После выбора партнера и до беременности (более часто)	Выбор партнера обычным путем	Очень высокая
	Решение не иметь детей	Высокая только в отношении тяжелых болезней при отсутствии возможности пренатальной диагностики
	Решение не отказываться от беременности в надежде на благоприятный исход	Высокая в отношении менее тяжелых болезней
После рождения больного ребенка (чаще всего)**	Решение обратиться в службы пренатальной диагностики	Очень высокая
	Искусственное оплодотворение спермой донора или другая форма искусственного зачатия	Очень высокая
	Развод и выбор другого партнера*	Очень низкая
После рождения больного ребенка (чаще всего)**	Принятие ситуации и лечение	Высокая
	Принятие ситуации, но отказ от лечения	Низкая
	Отказ от ребенка	Низкая

Примечание:

\* относится только к рецессивным заболеваниям;

\*\*варианты выбора, возможные до первой беременности, относятся также к беременностям, наступившим после рождения больного ребенка



Необходимость стерилизации или искусственного оплодотворения при высокой степени генетического риска. Эта проблема должна решаться только законодательными путями.

Ответственность врача-генетика за дачу совета на основании вероятностного прогноза. Необходимо, чтобы пациент понял медико-генетическую информацию [6].

**Следовательно, последующие ступени медико-генетического консультирования** по Мерфи Э. и Чейз Г. (1979) могут быть представлены в следующем виде: консультирующиеся принимают решение; они предпринимают шаги, чтобы воплотить решение в жизнь; они успешно выполняют решение

Тактика врача-генетика помощи пациентам в принятии решения окончательно не определена. В любом случае, окончательное принятие решения о деторождении остается за семьей [12].

Разработка организационно-методических принципов

проведения медико-генетического консультирования в семьях,отягощенных тяжелой наследственной патологией, стала возможна благодаря напряженной работе специалистов различных профилей под эгидой международных профессиональных и непрофессиональных организаций. Эти принципы базируются на рекомендациях международных исследовательских групп и организаций с учетом российского законодательства о здравоохранении [9].

И все же успех в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей в значительной степени зависит от информированности будущих родителей. Ведь знание собственной родословной, наличие сведений о состоянии здоровья своих родственников, а также чувство ответственности за состояние здоровья своих детей служат стимулом для принятия решения о необходимости еще доброго медико-генетического консультирования и определения степени возможного риска для будущего потомства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов А.Ю., Демикова Н.С., Морозов С.А. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей. М.: Издательский центр «Академия», 2003. — 224 с.
2. Баранова Е.В. Код ДНК, или как продлить молодость. — М.: АСТ; СПб.: Астрель, 2007. — 222 с.
3. Барашичев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике). — М.: «Триада — X», 2004. — 560 с.
4. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: Медицина, 1997. — 366 с.
5. Доклад научной группы ВОЗ. Борьба с наследственными болезнями. Женева, 1997. — 133 с.
6. Заяц Р.Г., Бутвиловский В.Э., Рачковская И.В., Давыдов В.В. Общая и медицинская генетика. Лекции и задачи. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. — 320 с.
7. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская, Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 591 с.
8. Казаков В.И., Ключева С.К., Прозорова М.В. Основы медико-генетического консультирования. — СПб.: издательство Дом СПбМАПО, 2002. — 71 с.
9. Ключишников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н. и др. Этические проблемы медико-генетического консуль-

тирования на примере хореи Гентингтона. Российский мед. журнал 2000; 2: 32-36.

10. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блишников О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Практика. — 1996. — 415 с.

11. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошиников П.Б. Генетика для врачей. — М.: Медицина. — 1990. — 312 с.

12. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики. — М.: «Высшая школа», 2001. — 234 с.

13. Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека. — Ростов-на-Дону: Феникс. — 1997. — 368 с.

14. Приказ МЗ РФ № 316 от 30.12.93 г. «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения РФ».

15. Прозорова М.В. Медико-генетическое консультирование при хромосомных болезнях и их пренатальная диагностика. — С-Пб.: МАПО. — 1997. — 15.

16. Профилактика наследственных болезней / Под ред. Н.П.Бочкова. — М.: ВОИЦ, 1987.

17. Савченко А.Ю., Рождественский А.С., Литвинович Е.Ф., Захарова Н.С., Шестериков А.А. Основы медицинской и клинической генетики. — Омск: Изд-во ОмГМА, 2007. — 364 с.

18. Шевченко В.А., Топорнина, Стволинская Н.С. Генетика человека. — М.: Гуманит. Изд. Центр ВЛАДОС, 2002. — 240 с.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, проф., зав. кафедрой общей патологии Семинскому Игорю Жановичу

© ПИНСКИЙ С.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В., РЕПЕТА О.Р., ЦМАЙЛО В.М. — 2009

## МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ 1-ГО ТИПА

С.Б. Пинский<sup>1</sup>, В.В. Дворниченко<sup>2</sup>, О.Р. Репета<sup>2</sup>, В.М. Цмайло<sup>1</sup>

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. С.Б. Пинский; <sup>2</sup>Институт усовершенствования врачей, ректор — проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Представлены современные данные о диагностике и лечении синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Приводится редкое наблюдение этого заболевания с опухолевым поражением гипофиза, околощитовидной и поджелудочной желез, надпочечника и бронха. Подчеркиваются особенности клинического течения, трудности ранней диагностики и выбора лечебной тактики.

**Ключевые слова:** множественная эндокринная неоплазия, опухоли гипофиза, околощитовидной и поджелудочной желез, надпочечника, карциноид бронха.

## MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA OF THE 1<sup>ST</sup> TYPE

S.B. Pinsky<sup>1</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>2</sup>, O.R. Repeta<sup>2</sup>, V.M. Tsmajlo<sup>1</sup>

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Institute for Post-Graduate Medical Education)

**Summary.** There has been presented the modern data of diagnosis and treatment of the syndrome of multiple endocrine neoplasia of the 1<sup>st</sup> type. A rare observation of this disease with tumoral lesion of pituitary body, parathyroid gland and pancreas, adrenal gland and bronchus has been described. The features of clinical course, difficulties of early diagnosis and a choice of therapeutic tactics are underlined.

**Key words:** multiple endocrine neoplasia, tumors of pituitary body, parathyroid gland and pancreas, adrenal gland, carcinoid of bronchus.

Под синдромом множественной эндокринной неоплазии понимается развитие в двух или более органах эндокринной системы различных наследственных доброкачественных или злокачественных опухолей и других (диффузных, узловых) гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов. Несмотря на относительную редкость сочетания множественных опухолей эндокринных желез, в последнее десятилетие в отечественной и особенно в зарубежной литературе значительно возросло количество публикаций, посвященных различным аспектам этой проблемы. Разработка и внедрение в клиническую практику широкого спектра современных методов исследования (генетического семейного скрининга, молекулярно-генетических, иммуноморфологических, мониторинга уровня гормонов), способствовали значительному увеличению (в основном в развитых зарубежных странах) выявляемости больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии. Признание важности генетических заболеваний привело к более тщательному описанию этого синдрома и развитию стратегии диагностики и лечения. В последние годы, в связи с успехами генетических исследований, проблема множественных эндокринных неоплазий привлекает особое внимание клиницистов (прежде всего, эндокринологов, онкологов, морфологов). R. Thakker (1998) не случайно назвал множественную эндокринную неоплазию синдромом двадцатого столетия.

Этот синдром известен под разными названиями: «синдром множественных эндокринных опухолей (СМЭО)», «множественный эндокринный аденоматоз (МЭА)», «эндокринный полиаденоматоз», «полигландулярный аденоматоз эндокринной системы». В отечественной и зарубежной литературе чаще всего применяется термин «множественная эндокринная неоплазия (МЭН).

МЭН следует рассматривать исходя из учения о нервном гребне, который представляет собой эмбриональное образование эктомезенхимальной природы, состоящее из клеток, способных к миграции и интенсивной диффузии. Различают 3 группы клеток нервного гребня:

- клетки компактной эндокринной системы (обнаруживаются в эндокринных железах);
- клетки диссеминированной эндокринной системы (выявляются в неэндокринных железах);
- клетки диффузной эндокринной системы (рассеяны на «индивидуальной основе» в глубине покровного эпителия и отличаются от него по морфологическим и функциональным признакам).

Нервный гребень является источником клеток АПУД-системы — нейроэктодермальных клеток, секретирующих пептидные гормоны, биогенные амины и другие биологически активные вещества. Этим клеткам свойственны высокое содержание аминов (Amine), способных к усвоению (Uptake) предшественников (Precursors) аминов из окружающей среды, наличие фермента декарбоксилазы (Decarboxylase). Из первых букв указанных критериев и сложился термин — АРУД, который был предложен Н. Pearse (1966) для обозначения общих свойств нейроэндокринных клеток.

В состав синдромов МЭН входят опухоли нейроэктодермального происхождения, большинство из них относятся к числу семейных заболеваний, которые передаются по аутосомно-доминантному с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью типа наследственности.

Различают 3 основных типа множественных эндокринных неоплазий: МЭН-1 (синдром Вермера), МЭН-11а (синдром Сиппла) и МЭН-11б (синдром Горлинга).

МЭН-1 впервые описал Р. Wermer в 1954 г. как сочетание опухолей в паращитовидной, поджелудочной железах и аденогипофизе, выявленное у близких родственников в 2 семьях. Распространенность синдрома составляет 1 случай на 1 млн человек, а частота наследственной передачи — 50% [13]. Развитие синдрома МЭН-1 связано с мутациями гена хромосомы 11 (11q13), которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Генетический дефект оказывает селективное воздействие на эндокринные клет-

ки, приводя их к пролиферации и развитию эндокринных новообразований.

При МЭН-1 отмечаются гиперплазия или аденома околощитовидных желез, островково-клеточные опухоли поджелудочной железы, аденома передней доли гипофиза, значительно реже развиваются опухоли вилочковой железы, желудка, бронхов, коры надпочечников и щитовидной железы. По данным И.В.Котовой и А.П.Калинина (2003), частота поражения эндокринных желез при МЭН-1 составляет: околощитовидных желез — 90-100%, поджелудочной железы — 80%, гипофиза — 65%, надпочечников — 36%, щитовидной железы — 24% [10]. Имеются сообщения о связи опухолей кожи, слизистых и жировой клетчатки с синдромом Вермера [27,33]. Синдром МЭН-1 не является редкой патологией и определяется у 6,9% больных с нейроэндокринными опухолями [2]. Эндокринные нарушения при МЭН-1 могут проявляться при синхронном, а чаще метасинхронном (с интервалом в несколько лет) развитии гиперпластических процессов или опухолей.

Поражение паращитовидных желез с явлениями гиперпаратиреоза, как правило, является первым проявлением синдрома МЭН-1. Первичный гиперпаратиреоз может быть трех типов: 1) спорадический; 2) семейный с МЭН-1 или МЭН-11; 3) семейный без МЭН (семейный изолированный). Первичный семейный гиперпаратиреоз с МЭН-1, в отличие от других форм заболевания (спорадического и семейного изолированного без МЭН), несмотря на сходство клинических проявлений, имеет некоторые особенности. При МЭН-1 первые клинические проявления чаще всего возникают в возрасте до 40 лет (при семейном изолированном — до 10 лет, при спорадическом — старше 50 лет), реже наблюдается характерное поражение почек и костей. При МЭН-1 преимущественно выявляется диффузная гиперплазия всех околощитовидных желез, реже — аденома (при спорадическом гиперпаратиреозе аденома наблюдается в 90-95%). Рак околощитовидных желез при синдроме МЭН — 1 встречается исключительно редко [20]. Нередко выявляются как дополнительные околощитовидные железы, так и нетипичное их расположение.

Гиперпаратиреоз в большинстве наблюдений протекает на фоне стертой клинической картины. Симптомы гиперпаратиреоза могут маскироваться другими клиническими проявлениями этого заболевания. Диагностика первичного гиперпаратиреоза при МЭН синдроме основывается на определении паратгормона в сыворотке крови, уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы. С целью топической диагностики используют ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, скintiграфию. Сочетание этих методов повышает точность диагностики до 90-95% [10].

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы встречаются относительно нечасто и выявляются в 3-5 случаях на 1 млн. населения [4]. Опухоли островковых клеток поджелудочной железы являются вторым по частоте поражением и выявляются у 50-80% больных при этом синдроме. Гиперфункциональный синдром при МЭН-1 может быть обусловлен различными гормонально-активными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы — инсулиномой, гастриномой, глюкагономой, випомой, которые лежат в основе развития наиболее характерных синдромов — Золлингера-Эллисона, гиперинсулинизма, Вернера-Моррисона, Кушинга. Из них чаще всего выявляются гастриномы — у 40% больных и инсулиномы — у 10%; нефункционирующие опухоли составляют 20%, а глюкагонома, вилома, соматостиннома наблюдаются менее чем в 2% всех опухолей поджелудочной железы при МЭН-1 [19].

Н.А. Майстренко и соавт. (2005) среди 105 больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы у 57 диагностировали органический гиперинсулинизм, у 37 — гастринома, у 5 — карциноид, у 3 — глюкагонома, у 2 — вилома, у 1 — гормонально-неактивная опухоль. Н.М.Кузин и соавт. (2006) представили данные о 212 паци-

ентах с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с проявлениями органического гиперинсулинизма, у 22 (10,4%) из которых заболевание было частью синдрома МЭН-1 [12]. По данным А.В.Егорова и соавт. (2007), у 21 из 29 больных с синдромом МЭН-1 заболевание манифестировалось картиной гипогликемической болезни, у 4 — упорно рецидивирующей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (синдром Золлингера-Эллисона) и у 2 пациентов — клиникой гиперпролактинемии [5]. Р. Cougard et и соавт. (2000) выявили поражение поджелудочной железы у 74 из 324 больных с синдромом МЭН-1. У 44 была диагностирована инсулинома, которая в 15 наблюдениях сочеталась с другими новообразованиями поджелудочной железы. У 6 пациентов отмечен синдром Золлингера-Эллисона, у 6 выявлена глюкагонома и у 1 — вилома. Авторы отмечают, что в 29,5% наблюдений именно симптомы инсулиномы позволили выявить МЭН-1.

Клинические проявления синдромов, обусловленных опухолями поджелудочной железы, характеризуются значительной вариабельностью, а манифестация симптомов обычно происходит в возрасте до 50 лет. Для гормонопродуцирующих опухолей поджелудочной железы при синдроме МЭН характерен малый размер опухоли и множественный характер поражения. Средний срок от появления клинических симптомов болезни до постановки диагноза составляет более 3-5 лет, а более 60% больных с гастриномой подвергаются операции по поводу предполагаемой язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [4].

Поражение поджелудочной железы может характеризоваться преобладанием симптомов, свойственных синдрому Золлигер-Эллисона [36], одним из характерных проявлений которого являются упорно рецидивирующие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, по поводу которых неоднократно выполняются оперативные вмешательства. R. Zollinger (1985) на основании 10-летнего наблюдения над больными с синдромом Золлингера-Эллисона установил, что в 29% он был спорадическим, а в 71% — проявлением синдрома МЭН-1. I.J. Heerden и соавт. (1986) наблюдали на протяжении 26 лет 25 больных с ранее диагностированным синдромом Золлингера-Эллисона, у 22 из них затем был выявлен МЭН-1 [22]. По данным M. Mignon и G. Cadot (1998), почти в 25% синдром Золлингера-Эллисона развивается в рамках МЭН-1 [26]. И.А.Казанцева и соавт. (1999) указывают, что гастриномы при МЭН-1 (ассоциированном синдромом Золлингера-Эллисона) менее злокачественны, чем спорадические и чаще встречаются в двенадцатиперстной кишке, чем в поджелудочной железе [6].

Для МЭН-1 характерно наличие в поджелудочной железе множественных микроаденом. Гиперфункциональный синдром при МЭН-1 может быть обусловлен не только солитарными, но и множественными эндокринными опухолями поджелудочной железы, некоторые из которых относятся к клинически нефункционирующим («немым»). Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы не имеют специфического синдрома гормональной гиперфункции и гормонозависимых симптомов [8,23,28]. И.А.Казанцева и соавт. (2002) выявили нефункционирующие опухоли у 24 (21,6%) из 111 пациентов с нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы [7]. Л.Е.Гуревич и соавт. (2006) установили клинически «немые» у 18 (26,5%) из 60 больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. «Немые» опухоли, в отличие от функционально активных, развиваются длительно и бессимптомно, часто достигают больших размеров, как правило, выявляются поздно, значительно чаще бывают злокачественными и нередко к моменту установления диагноза выявляются метастазы. Такие «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы И.А.Казанцева и соавт. (2002) предлагают называть «функционирующими несиндромальными опухолями». Отсутствие характерных эндокринных синдромов авторы объясняют рядом причин: 1) секретцией клетками недостаточного количества гормонов; 2) секретией гормо-

на, не вызывающего определенных симптомов; 3) секретцией функционально инертного прогормона; 4) дефектностью механизмов реализации гормонов [7].

Более редкими проявлениями синдрома МЭН-1 являются выраженная водная диарея с потерей электролитов, обезвоживанием, гипокалиемией (синдром Вернера-Моррисона), развитие в поджелудочной железе карциноидных опухолей.

Гиперпластические изменения или аденомы гипофиза развиваются у 50-60% больных с синдромом МЭН-1 с соответствующими клиническими проявлениями акромегалии, синдрома Иценко-Кушинга. В большинстве случаев они являются пролактинсекретирующими макроаденомами. У больных с клинической картиной акромегалии проба с СТГ-РГ отрицательная: введенный СТГ-РГ или его аналог не влияет на уровень СТГ крови, что является надежным дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать эктопическое образование СТГ-РГ.

Группу риска по МЭН-1 составляют лица с первичным гиперпаратиреозом, опухолями поджелудочной железы, гипофиза, синдромами гиперинсулинизма (инсулиномы), ультраогненным Золлингера-Эллисона (гастриномы), а также поражение сразу нескольких эндокринных желез, которые проявляются в возрасте до 50 лет [1,16].

Проблема диагностики и лечения синдрома МЭН-1 остается крайне сложной. Трудности ранней диагностики обусловлены и тем, что сочетанное поражение нескольких эндокринных желез на момент постановки диагноза наблюдается только в 30% случаев [13]. Алгоритм обследования включает: 1) исследование гормонального профиля; 2) топическая диагностика — МРТ гипофиза, УЗИ и скинтиграфия околощитовидных желез, УЗИ и КТ брюшной полости (надпочечников); 3) изучение семейной анамнеза [12]. При наличии симптомов гиперпаратиреоза больные и их родственники должны подвергаться специальному исследованию с целью исключения или выявления множественного поражения эндокринных желез. При выявлении синдрома Золлингера-Эллисона или инсулиномы как больных, так и их родственники должны обследоваться с целью исключения или подтверждения у них гиперпаратиреоза (определение уровней в крови паратгормона, тиреокальцитонина, кальция, фосфора, оксипролина, рентгенологическое исследование костей), гипогликемии. Родственники должны подвергаться обследованию с целью исключения или подтверждения наличия пептической язвы [15]. Семейному скринингу при МЭН-1 подлежат все родственники больного первой и второй степени родства с интервалом 1 раз в 2 года.

Лечение синдрома Вернера определяется локализацией опухоли, функциональным состоянием эндокринных желез, наличием или отсутствием метастазов, необходимостью определения этапности лечения.

Последовательность хирургических вмешательств при синдроме МЭН-1 имеет принципиальное значение. Одни авторы рекомендуют вначале предпринимать хирургическое вмешательство по поводу синдрома Золлингера-Эллисона, создающего угрозу перфорации язвы, а позднее выполнять операцию на околощитовидных железах. Другие предлагают начинать лечение с оперативного вмешательства на околощитовидных железах, которая приводит к нормализации уровня кальция в крови и некоторому снижению повышенной секреции гастрина. Все же большинство авторов считают, что паратиреоидэктомия должна предшествовать операциям на поджелудочной железе.

При гиперпаратиреозе в рамках МЭН синдрома остается сложным, но чрезвычайно важным решение вопроса об объеме операции на околощитовидных железах. С учетом преобладания при МЭН паратиреоидной гиперплазии и высокой частоты рецидивов, рекомендуется полная паратиреоидэктомия с одномоментной криоконсервацией и последующей паратиреоидной аутотрансплантацией ткани одной из удаленных желез в предплечье с целью профилактики и лечения послеоперационного гипопаратиреоза. Особое значение придается тщательности ин-

траоперационной ревизии для выявления всех околощитовидных желез в местах типичного и особенно нетипичного их расположения.

В лечении гормонопродуцирующих опухолей поджелудочной железы большинство авторов являются сторонниками активной хирургической тактики [12,5,16,24,29,35]. Объем оперативного вмешательства зависит от локализации первичной опухоли, наличия регионарных и отдаленных метастазов. При доброкачественных опухолях сохраняется стремление к выполнению максимально экономных операций с целью профилактики развития выраженного сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. По данным А.В.Егорова и соавт. (2004), при удалении только опухоли или экономной резекции поджелудочной железе при МЭН-1 рецидив заболевания наступил в течение 3-5 лет у 38% пациентов [3]. Однако после удаления опухоли дальнейшее комплексное лечение, включая повторные оперативные вмешательства на поджелудочной железе, позволили повысить 5-летнюю выживаемость до 60%. P.Cougard и соавт. (2000) у больных с инсулиномой при МЭН-1 считают операцией выбора субтотальную резекцию поджелудочной железы с энуклеацией очагов поражения в области головки железы. Авторы считают, что эндокринная активность опухоли не является противопоказанием к операции [18].

Консервативное лечение при МЭН-1 направлено на устранение симптомов заболевания, профилактику развития осложнений и улучшение качества жизни пациентов. В отечественной литературе появились первые сообщения о применении аналогов соматостатина («Октреотида-Депо») в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [9].

Мы располагаем двумя наблюдениями синдрома МЭН-1. Приводим одно из этих наблюдений.

Больная Л., 47 лет, проживающая в г. Ангарске, в феврале 2004 г. во время профилактического осмотра предъявила жалобы на боли в правой половине грудной клетки. При рентгенографии грудной клетки была обнаружена опухоль средостения. С 24.02.2004 г. находилась на обследовании в онкологическом диспансере г. Ангарска. При КТ выявлено справа паратрахеально образование до 4 см с признаками прорастания в трахею. При фибробронхоскопии — катаральный эндобронхит, ФГС — острая язва луковицы двенадцатиперстной кишки. УЗИ органов брюшной полости — печень и почки без особенностей, липоматоз и киста тела поджелудочной железы. Проведен курс противоязвенной терапии. Направлена на дообследование и лечение в Иркутский областной онкологический диспансер (ООД), где находилась с 15.03.2004 г по 8.04.2004 г.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Из анамнеза: росла и развивалась соответственно возрасту. Семейный онкоанамнез неотягощен. По поводу бесплодия наблюдается гинекологом. Аменорея с 35 лет. В 1984 г. произведено удаление камней лоханки правой почки. Находится под наблюдением уролога по поводу мочекаменной болезни и хронического пиелонефрита.

Сознание ясное. Кожные покровы чистые, сухие. В легких дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ясные, чистые, ритм правильный. АД 110/80 мм рт. ст., пульс — 80/мин. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень и селезенка не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена, мягкая, диффузная. Лабораторные и биохимические показатели крови и мочи в пределах нормальных значений.

Данные рентгенографии грудной клетки, ФГС, ФБС, УЗИ брюшной полости соответствуют проведенным ранее. При КТ: паратрахеально образование справа, до 4 см с признаками сдавления трахеи.

Правосторонняя торакоскопия с биопсией образования. Цитологическое заключение: в пунктате фолликулярный эпителий без особенностей (щитовидная или околощитовидная железа?). Гистологическое заключение: околощитовидная железа обычного строения.

Учитывая отсутствие характерных клинических

проявлений патологии околощитовидной железы, нормальный уровень паратгормона и кальция в крови, больная выписана под наблюдение эндокринолога и ООД с диагнозом: aberrантная околощитовидная железа с локализацией в средостении, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

При контрольном обследовании в ООД в январе-феврале 2005 г. общее состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. В легких дыхание везикулярное. Печень и селезенка не пальпируются. Периферические лимфатические узлы не определяются. КТ грудной клетки: по сравнению с данными от февраля 2004 г. без отрицательной динамики. Сохраняется паратрахеальное образование справа в верхнем средостении 3x4 см, несколько сдавливающее трахею. В легких изменений не выявлено. В плевральных полостях содержимого нет. Заключение: образование верхнего средостения без динамики в течение 1 года. При УЗИ щитовидной железы в правой ее доле обнаружен узел 2,3x2,1 см, с ровными контурами, однородной структуры, гипоэхогенный. Пункционная биопсия щитовидной железы: в пунктате правой доли на фоне немногочисленных лимфоидных элементов и эритроцитов, диффузно и в скоплениях тиреоидный эпителий без атипии. Сгущенный коллоид. Трудно исключить тиреоидит. Впервые отмечено повышение уровня паратиреоидного гормона — 529 пг/мл (норма 9,5-75 пг/мл) при нормальном содержании кальция и фосфора в плазме крови.

С 8.05.2007 по 8.06.2007 очередное контрольное обследование в поликлинике ООД. Жалобы на сухой кашель. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. При аускультации дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет, ЧДД 18/мин. Границы сердца перкуторно в границах нормы. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 76/мин., АД — 120/80 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги. Стул, диурез без особенностей. Периферических отеков нет.

ЭКГ — ритм синусовый, Электрическая ось сердца расположена нормально, процессы реполяризации не изменены, признаки гипертрофии левого желудочка.

УЗИ щитовидной железы: расположение типичное, правая доля 16x48x14 мм, объем 6,97 мл, левая доля — 16x44x12 мм, объем 5,48 мл, перешеек 3 мм. Железа однородной структуры, обычной эхогенности, с ровными четкими контурами, в нижнем полюсе справа лоцируется образование средней эхогенности 24x15 мм, с четкими контурами

При КТ: ранее описанное образование в верхнем средостении паратрахеально справа в размерах не изменилось. Слева в прикорневой зоне определяется опухолевидное образование, муфтообразно охватывающее верхнедолевой бронх. При предыдущих КТ-исследованиях это образование не определялось.

ФБС: голосовые связки подвижны, симметричны, полностью смыкаются при дыхании и фонации. Просвет нижней трети трахеи справа деформирован за счет сдавления по задне-боковой стенке без признаков прорастания. Слева устья язычковых сегментарных бронхов на 1/3 стенозировано инфильтрирующей опухолью с преимущественным перибронхиальным ростом. Достоверные признаки распространения опухолевой инфильтрации на левый главный бронх не отмечаются. Слизистая бронхов справа и слева умеренно гиперимирована, отечная. Контактная кровоточивость слизистой отсутствует. Респираторная подвижность устьев сегментарных и субсегментарных бронхов сохранена, слизистая с явлениями катарального эндобронхита. Произведена биопсия слизистой в области устья язычковых сегментарных бронхов левого легкого.

Цитологическое исследование: в мазках слизистой в области устья язычковых сегментов бронхов левого легкого гиперплазия эпителия, дистрофические изменения.

Морфологическое исследование: биопсийный материал представлен кусочками фиброзно измененной слизистой оболочки бронха с признаками хронического эндобронхита; метаплазия покровного эпителия в плоский; диспла-

зия плоского эпителия 2-й степени; единичные фрагменты грануляционной ткани; опухолевого роста не найдено.

Рекомендовано провести противовоспалительное лечение в течение 1 месяца с последующим повторным обследованием.

С 10.07.2007 г. по 20.07.2007 г. контрольное обследование в ООД.

КТ легких и средостения с последующим в/в болюсным введением контраста (ультравист) автоматическим инъектором и сканированием средостения. Заключение: картина центрального рака верхней доли левого легкого, перибронхиальный рост. Гиперплазия бронхопальмональных лимфоузлов лева. Ателектаз язычковых сегментов левого легкого. Единичные очаговые образования нижней доли левого легкого. Изменения в задне-верхнем средостении справа соответствуют аберрантной околощитовидной железе со сдавлением трахеи.

ФБС с повторной биопсией из слизистой в области устья язычковых сегментарных бронхов левого легкого. Заключение: опухоль верхнедолевого бронха левого легкого. Цитологическое исследование: в мазках из устья верхнедолевого бронха левого легкого реснитчатый эпителий без атипичии, редкие макрофаги. Гистологическое исследование: слизистая верхнедолевого бронха покрыта реснитчатым эпителием обычного строения. Опухолевого роста не обнаружено.

Учитывая отсутствие достоверных данных о наличии злокачественной опухоли легкого по результатам КТ, ФБС, цитологического и гистологического исследований, рекомендовано провести повторное обследование органов грудной клетки в ООД через 2-3 месяца. В связи с подозрением на первичный гиперпаратиреоз рекомендовано обследование в областном диагностическом центре, которое проведено в августе-сентябре 2007 г.

При рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и левого тазобедренного сустава отмечено значительное снижение минеральной плотности костной ткани — остеопороз. Максимальная потеря костной массы составляет 50% от пика костной массы и 47-48% от возрастной нормы. По сравнению с предыдущим исследованием (в 2005 г.) прослеживается отрицательная рентгенологическая динамика в виде снижения минеральной плотности костной ткани. Заключение: выраженный системный остеопороз смешанного генеза без патологических переломов. Синдром дорсалгии.

УЗИ щитовидной железы. Левая доля железы 1,3x1,7x4,7 см, объем 4,76 см<sup>3</sup>, правая доля 1,5x1,7x4,5 см, объем 5,5 см<sup>3</sup>. Объем железы 10,26 см<sup>3</sup>. Перешеек 0,2 см. Расположение типичное. Контуры ровные. Эхогенность обычная. Структура однородная. Справа в нижней половине к задней поверхности железы предлежит образование пониженной эхогенности, размером 2,2x1,3x1,6 см. Интенсивность кровотока в паренхиме железы обычная. Минимальный смешанный кровоток. Регионарные лимфоузлы не лоцируются. Заключение: эхографические признаки объемного образования правой нижней паращитовидной железы?, узлового зоба правой доли щитовидной железы?

Гаммасцинтиграфия паращитовидных желез с радиофармапрепаратом <sup>99m</sup>Tc Технетрил. В тиреоидную фазу визуализируется обычно расположенная щитовидная железа, неправильной формы с достаточным накоплением и неравномерным распределением РФП (больше в правой доле). Под нижним полюсом правой доли щитовидной железы визуализируется очаг гиперфиксации крупных размеров. В паратиреоидную фазу указанный очаг сохраняется. Заключение: увеличение функциональной активности правой нижней паращитовидной железы.

УЗИ органов брюшной полости. Печень, селезенка, желчный пузырь без особенностей. Поджелудочная железа: размеры не увеличены, головка 2,7 см, тело 1,7 см, хвост 2,5 см. Контуры волнистые, эхогенность повышена, структура однородная. В теле лоцируется образование 1,9x1,5x2,1 см, несколько пониженной эхогенности, с четкими неровными контурами. Кровоток достоверно не лоцируется. На границе головки и тела подобное образование размером

1,1x0,8 см. Заключение: объемные образования поджелудочной железы. Признаки липоматоза поджелудочной железы 1-11 степени.

МРТ гипофиза. В sella-области с распространением влево и впереди определяется неомогенное изменение сигнала — изоинтенсивное в T2 и в T1, неправильной формы, с четкими контурами, размерами 23,7x11x20 мм. Заключение: картина интраселлярного объемного образования. Внутренняя компенсаторная гидроцефалия. Мукоцеле правой гайморовой пазухи.

Общие анализы крови и мочи в пределах нормы.

Гормональное исследование крови: тироксин свободный (Т4) — 11,49 пмоль/л (при норме 12-22), тиреотропный гормон (ТТГ) — 3,06 мкМЕ/мл (0,27-4,20), паратиреоидный гормон (ПТГ) — 508,6 пг/мл (15,0-65,0), общий кальций — 3,28 ммоль/л (2,1-2,5), фосфор — 0,52 ммоль/л (0,83-1,48), щелочная фосфатаза — 366,5 Ед/л (0-240), пролактин — > 10000,0 мкМЕ/мл (127,0-637,0), глюкоза — 6,70 ммоль/л (3,89-6,38). Содержание кальция в суточной моче — 13,20 ммоль/сутки (2,50-7,50).

С 15.10.2007 г. дообследование проводится в ООД.

КТ легких и средостения. Остеолитических и остеобластических изменений в костных структурах на осмотровых уровнях не определяются. В верхнем средостении справа сохраняется округлой формы мягкотканное образование (+36 ед.Н.), размерами 35x30 мм, деформирующее просвет трахеи, без четких границ с ее стенкой. Слева перибронхиально вокруг верхушечного бронха, на уровне отхождения левой легочной артерии, а также частично распространяясь вокруг язычковых бронхов, сохраняется мягкотканное образование (+27 ед.Н.), размерами 43x29 мм, без четких границ с увеличенными бронхопальмональными лимфоузлами. Просветы верхушечных и язычковых бронхов сужены, с ровными внутренними контурами. Язычковые сегменты левого легкого обычной воздушности, расправлены. В 9-м сегменте левого легкого, в 5-м сегменте правого легкого определяются единичные округлой формы очаговоподобные образования до 5 мм в диаметре с нечеткими контурами. Плевра не изменена, содержимого в плевральных полостях нет. По сравнению с данными предыдущего исследования выраженных динамических изменений не отмечается. Заключение: картина центрального рака верхней доли левого легкого, перибронхиальный рост. Гиперплазия бронхопальмональных лимфоузлов лева. Единичные очаговые образования обоих легких. Картина аберрантной околощитовидной железы.

ФБС с биопсией слизистой в области устья язычковых сегментарных бронхов левого легкого. Заключение: картина без изменений. Опухоль верхнедолевого бронха левого легкого с распространением на м/долевою шпору (перибронхиальный рост). Сдавление извне нижней 1/3 трахеи справа. При цитологическом исследовании: признаки гиперплазии и дистрофических изменений бронхиального реснитчатого эпителия. Гистологическое исследование биоптата: признаки хронического бронхита с фиброзными изменениями, слизистый реснитчатый эпителий.

Эзофагогастроуденоскопия. Заключение: дистальный рефлюкс-эзофагит. Смешанный (атрофический, катаральный) гастрит. Недостаточность привратника.

Ректосигмоидоколоноскопия. Заключение: хронический геморрой вне обострения. Органической патологии не выявлено.

Консультация гинеколога: патологии со стороны гениталий не выявлено.

24.10.2007 г. госпитализирована в отделение торакальной хирургии ООД

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в усилением. Заключение: признаки дегенеративных изменений поджелудочной железы (жировая дегенерация). Не исключается объемное образование тела поджелудочной железы (солидного характера), дифференцировать с зоной гипертрофии на фоне начальных дегенеративных изменений. Абдоминальная лимфаденопатия. Объемное образование левого надпочечника.

ФБС с биопсией из слизистой в зоне перибронхиальной инфильтрации медиальной стенки устья язычковых сегментарных бронхов левого легкого. Заключение: опухоль верхнедолевого бронха левого легкого с распространением на м/долевую шпору (перибронхиальный рост). Сдавление нижней 1/3 трахеи справа по заднебоковой стенке без признаков прорастания. Цитологическое исследование: признаки гиперплазии бронхиального эпителия.

Предоперационный диагноз: рак верхней доли левого легкого T2N1M0, ст.2б, 2 кл.гр., аберрантная опухоль околощитовидной железы 2 б кл.гр.

8.11.2007 г. операция. Произведена продольная стернотомия. При ревизии паратрахеально и паравертебрально справа на уровне Th1 определяется серого цвета мягкоэластичная опухоль 4х4 см с четкими контурами. Произведено удаление опухоли с капсулой. В области нижнего полюса правой доли щитовидной железы опухоль серого цвета 2х1,5 см, мобилизована и удалена. В корне верхней доли левого легкого опухоль до 5 см в диаметре, плотная, темно-серого цвета. Взят фрагмент для срочного гистологического исследования. Заключение: структура мелкоклеточной карциномы альвеолярного типа, возможно, нейроэндокринной природы — карциноид? В мазках отпечатках с опухолевого узла в корне легкого обнаружены элементы злокачественной опухоли нейроэндокринного типа, опухолевые клетки 2-х типов: округлые, веретеновидные. Заключение: карциноид?, медулярная карцинома?. Произведена расширенная верхняя лобэктомия слева. Отдельно выделен и удален паратрахеальный лимфоузел.

Гистологическое исследование операционного материала. Верхняя доля левого легкого 20х9х7 см, в области корня образование 5х5х3 см, сращенное с лимфоузлами. Заключение: атипичический карциноид (умеренно дифференцированный) левого верхнедолевого бронха с продолженным ростом в лимфоузлы корня верхней доли и метастазом в паратрахеальный лимфоузел. Образование из правой паратрахеальной области размерами 4х3,5х2 см, грязно-серого цвета: аденома околощитовидной железы. Образование из нижнего полюса щитовидной железы в капсуле, размерами 2,5х1,5х1,5 см, серо-красного цвета, однородного вида: ткань околощитовидной железы с признаками аденомы. Препараты консультированы в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А.Герцена. Заключительный диагноз: карциноид левого верхнедолевого бронха, аденомы околощитовидных желез.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Выписана из ООД 28.11.2007 г. с рекомендациями дальнейшего комплексного лечения в Ангарском ОД: курс адьювантной химиолучевой терапии, лучевой терапии на область средостения с захватом скобок на культю верхнедолевого бронха слева СОД-46 Гр, шейно-надключичные лимфоузлы СОД-44 Гр. и проведение иммунотерапии (интрон А).

При контрольном осмотре 27.12.2007 г. Проходит лучевую терапию, принимает достинекс, нитрон А. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы сухие, бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеки отсутствуют. Одышки нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ЧСС 88/мин., АД. 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены.

С 04.02.2008 г находилась на стационарном обследовании в МУЗ клиническая больница №1 г. Иркутска с жалобами на слабость, кашель с небольшим количеством светлой мокроты, одышку при физической нагрузке, повышение температуры тела (до 39°). Продолжает курс лучевой терапии. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы сухие, бледные. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах слева ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 90 в мин., АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Отеков нет.

Общий анализ крови: эритроциты —  $3,37 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 92 г/л, лейкоциты —  $2,0 \times 10^9/л$  (сегментоядерные — 51%, палочкоядерные — 3%, эозинофилы — 1%, моноциты — 15%, лимфоциты — 40%), СОЭ — 35 мм/ч. Общий анализ мочи без особенностей. Биохимический анализ крови: сахар — 5,1 ммоль/л, К — 3,84 ммоль/л, Na — 149,6 ммоль/л, диастаза — 38 ед/л, мочевины — 5,8 ммоль/л, общий билирубин — 12,1 мкмоль/л, общий кальций — 2,49 ммоль/л, фосфор — 1,19 ммоль/л. ЭКГ — синусовая тахикардия с ЧСС 98 в мин, гипертрофия левого желудочка, ЭОС горизонтальное.

КТ головного мозга. Заключение: объемное образование (20х18 мм) селлярной области.

КТ грудной клетки. Заключение: состояние после лобэктомии слева. Нижнедолевая левосторонняя пневмония, левосторонний гидроторакс.

КТ брюшной полости. Заключение: объемное образование тела поджелудочной железы (с признаками активной васкуляризации). Объемное образование (10х7 мм) левого надпочечника. Кисты левой почки.

На основании проведенного обследования, ретроспективного анализа результатов предыдущих исследований, интраоперационных и морфологических данных поставлен диагноз: синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (синдром Вермера). Диагноз основывается на выявлении гормональноактивных эндокринных опухолей в гипофизе (пролактинома), в правой нижней околощитовидной железе (аденома) с гиперпаратиреозом, атипичический карциноид левого верхнедолевого бронха, нефункционирующие опухоли поджелудочной железы и левого надпочечника, мочекаменная болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Большая выписана с рекомендациями продолжения лечения по поводу пневмонии, контрольные обследования в динамике через каждые 3 месяца в течение первого года после операции, наблюдение и лечение у эндокринолога и онколога.

Результаты контрольных обследований в ООД в динамике в течение 2008 года (заключения).

22.02.2008 г. УЗИ брюшной полости: очаговое изменение (21х15 мм) поджелудочной железы (киста?), признаки липоматоза. КТ грудной клетки: состояние после верхнедолевой лобэктомии слева, признаки метастаза в оставшуюся долю левого легкого. В медиальной ножке левого надпочечника изоденсивное овальной формы образование 11х9 мм Локальный пневмофиброз справа.

5-10.06.2008 г. УЗИ брюшной полости: киста тела поджелудочной железы, метастазов в осмотренных органах не выявлено. КТ грудной клетки: очаговое образование нижней доли левого легкого — метастаз? Признаки продолженного роста не определяются. Пневмофиброз нижней доли левого легкого, плевральные спайки. В левом надпочечнике изменений по сравнению с предыдущим исследованием нет.

13.10.2008 г. КТ грудной клетки: признаки продолженного роста не определяются. Очаговое образование верхней доли левого легкого — метастаз? Пневмофиброз нижней доли левого легкого, плевральные спайки. Изменений в левом надпочечнике в динамике нет.

22.10.2008 г. Жалобы на сухой кашель, жажду по утрам. Общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 84 в мин, АД 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Периферических отеков нет.

УЗИ брюшной полости: метастазов в осмотренных органах не выявлено. Киста тела поджелудочной железы (анэхогенное образование с четкими контурами, гомогенное, 18х17 мм). Диффузные изменения в поджелудочной железе.

ФБС с биопсией из слизистой устьев S6a и S6b левого легкого и слизистой устья базальной пирамиды левого лег-

кого. Заключение: состояние после верхнедолевой лобэктомии. Рубцовая деформация устья нижнего долевого бронха левого легкого.

Цитологическое исследование: в мазках со слизистой устья S6a признаки дистрофических изменений и плоскоклеточной метаплазии реснитчатого эпителия; в мазках со слизистой устья базальной пирамиды реснитчатый эпителий с признаками гиперплазии и дистрофическими изменениями.

Гистологическое заключение: фиброзно измененная слизистая оболочка устья базальной пирамиды левого легкого. Поверхность слизистой покрыта одним слоем зрелых призматических клеток. Ткани опухоли не найдены.

Таким образом, в течение более года после операции данных за наличие метастазов нет. Больная находится под наблюдением эндокринолога и онколога по месту жительства и ООД.

Приведенное чрезвычайно редкое наблюдение синдрома МЭН-1 свидетельствует не только о трудностях его ранней диагностики обусловленных, прежде всего, длительным и бессимптомным развитием нейроэндокринных опухолей 5 различных локализаций с отсутствием характерных клинических проявлений. Особый интерес представляет динамика развития заболевания и последовательность, надо полагать, метакронного появления нейроэндокринных опухолей с различной функциональной активностью, что и обусловило диагностические трудности в распознавании истинного характера заболевания. И только ретроспективный анализ результатов проведенных многочисленных вполне современных и адекватных методов исследований на протяжении почти 4 лет наблюдения (до установления истинного диагноза), дает возможность объяснить трудности и ошибки в интерпретации характера выявленных образований на всех этапах обследования и, в конечном итоге, их принадлежность к синдрому множественной эндокринной неоплазии.

Первым проявлением заболевания явилось случайно обнаруженное в 2004 г. опухолевидное образование в средостении на правой боковой поверхности трахеи. Гистологическое исследование биоптата этой опухоли, полученного при торакокопии, уже тогда указывало на его принадлежность к атипично расположенной околощитовидной железе. Через год было выявлено второе образование в области нижнего полюса правой доли щитовидной железы с гормональным подтверждением (повышенного содержания паратгормона и кальция в крови, данных остеоденситометрии) первичного гиперпаратиреоза. Гистологическим исследованием этих образований после их удаления верифицированы аденомы околощитовидной железы. Следует подчеркнуть необычно редкое сочетание аденомы типично расположенной гормонально-активной правой нижней околощитовидной железы и эктопированной нефункционирующей аденомы околощитовидной железы в переднем средостении.

Вторым проявлением МЭН синдрома явилась опухоль

левого бронха, которая впервые была выявлена через 3 года. Эта опухоль, несмотря на отсутствие цитологических и гистологических подтверждений, расценивалась как рак верхней доли левого легкого. Морфологическое исследование удаленной опухоли позволило выставить окончательный диагноз — карциноид бронха.

В отечественной литературе мы не встретили сообщений о наблюдении карциноида бронха, как одного из компонентов синдрома МЭН-1. Между тем, по данным зарубежных авторов карциноид выявляется у 5-15% пациентов с синдромом МЭН-1 [25,32]. По данным R.Gagel и S. Marx (2008), при синдроме МЭН-1 у 2% больных встречается нефункционирующий карциноид вилочковой железы, у 4% — нефункционирующий карциноид бронхов и у 10% — нефункционирующий карциноид желудочно-кишечного тракта [19]. Карциноид чаще всего встречается у женщин до 45 лет [17]. При МЭН-1 злокачественная форма карциноида вилочковой железы составляет около 70%, а карциноида бронха — около 20% [19,25,30].

Известно, что карциноид относится к нейроэндокринным опухолям, происходит из клеток системы АПУД, в ряде случаев обладает биологической активностью и может локализоваться в любом органе, но чаще всего в бронхах, поджелудочной железе и в желудочно-кишечном тракте. Различают типичный и атипичный, гормонально-активный и нефункционирующий карциноид. Он отличается медленным ростом, долгое время протекает бессимптомно, часто бывает злокачественным, метастазы появляются в поздних стадиях заболевания. Карциноидный синдром при функционирующих карциноидах появляется на поздних стадиях и обусловлен выделением клетками опухоли биологически активных веществ — серотонина, гистамина, кининов. В нашем наблюдении диагностирован атипичный нефункционирующий карциноид бронха, являющийся по своей сути нейроэндокринным раком. Наиболее эффективным методом лечения признаны хирургическое в сочетании с лекарственной терапией аналогами соматостатина — октреотидом и его пролонгированными формами, а в последнее время — лечение радиоактивным октреотидом (<sup>111</sup>In октреотид), который избирательно захватывается опухолевой клеткой и подавляет ее пролиферативную активность.

В нашем наблюдении опухоли надпочечника и поджелудочной железы являются гормонально-неактивными и требуют дальнейшего наблюдения. По поводу опухоли гипофиза (пролактинома) проводится соответствующее медикаментозное лечение.

В заключении следует еще раз подчеркнуть, что при выявлении одного из компонентов, входящих в состав синдромов МЭН, необходимо всестороннее обследование больных с целью раннего выявления и проведения адекватного лечения. Тщательный семейный анамнез не позволил выявить каких-либо наследственных заболеваний со стороны ближайших родственников больной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородастая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С. 151-152.
2. Егоров А.В., Ветшев П.С., Кузин Н.М. и др. Хирургическое лечение синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (синдром Вернера). // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 157-159.
3. Егоров А.А., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонопродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ярославль, 2004. — С. 98-101.
4. Егоров А.В., Ветшев П.С. Трудности и ошибки в диагностике и лечении гормонопродуцирующих опухолей поджелудочной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С. 137-141.
5. Егоров А.В., Кузин Н.М., Кондрашин С.А. и др. Лечение синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (синдром Вернера). // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С. 84-86.
6. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Эндокринные опухоли поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии I типа. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М, 1999. — С. 146-149.
7. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Клинически «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 192-194.
8. Калинин А.П., Радбиль О.С., Нурманбетов Д.Н. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы. // Проблемы эндокринологии. — 1986, №2. — С. 40-60.
9. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Инполитов Л.И. и др. Использование аналогов соматостатина для диагностики и лече-

ния нейроэндокринных опухолей. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. - Саранск, 2007. — С. 118-120.

10. Котова И.В., Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий. // Проблемы эндокринологии. — 2003. — С. 37-39.

11. Кузин Н.М., Егоров А.В., Кузнецов Н.С. и др. Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (синдром Вермера) // Клиническая медицина. — 2000, №10. — С. 28-31.

12. Кузин Н.М., Егоров А.В., Ветшев П.С. и др. Современные подходы к топической диагностике инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы. // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С. 150-151.

13. Латкина Н.В., Лысенко М.А., Иловайская И.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа. // Эндокринная хирургия. — 2007, №1. — С. 43-46.

14. Майстренко Н.А., Басос С.Ф., Хижа В.В. Программный подход к профилактике и лечению послеоперационных осложнений у больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С. 216-219.

15. Радбиль О.С., Калинин А.П., Нурманбетов Д.Н. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы и множественные эндокринные аденоматозы. — М.: ВНИИМИ, 1986. — 76 с.

16. Федоров В.Д., Кубышкин В.А., Корняк Б.С. и др. Множественная эндокринная неоплазия. // Хирургия. — 2004. — №1. — С. 56-63.

17. Abe T, Yoshimoto K, Taniyama M. et al. An unusual kindred of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) in Japanese. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1327-1330.

18. Cougard P, Goudet P, Peix J. et al. Les insulinomes dans les neoplasies endocriniennes multiples de type 1. A propos d'une serie de 44 cas du groupe d'etude des neoplasies endocriniennes multiples. // Ann. Chir. — 2000. Vol. 125. №2. — P. 118-123.

19. Gagel R, Marx S. Multiple endocrine neoplasia. // Williams Textbook of Endocrinology. — Sunderly Philadelf. — 2008. — P. 1705-1734.

20. Goderya R., Scott-Combes D., Hopster D. Parathyroid carcinoma and small bowel ulceration in a patients with multiple endocrine neoplasia 1. // J. Pathol. — 2000. — Vol. 190 (Suppl.) — P. 25.

21. Gould P, Bonner J, Sawyer T. et al. Bronchial carcinoid tumors: importance of prognostic factors thei influence patterns of recurrence and overall survival. // Radiology. — 1998. — Vol. 208. — P. 181-185.

22. Heerden J., Smith S., Miller Z. Management of the Zollinger

Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. // Surgery. — 1986. — Vol. 100, №6. — P. 971-977.

23. Liu T, Zhu J, Cui Q. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. An immunohistochemical and electron microscopic analysis of 26 cases // Path. Res. Pract. — 1992. — Vol. 188. — P. 191-198.

24. Lo C., Lam K., Fan S. Surgical strategy for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. // Am. J. Surg. — 1998. — Vol. 175(4). — P. 305-307.

25. Marx S., Spiegel A., Skarulis M. Multiple endocrine neoplasie type 1: clinical and genetic topics. — Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 484-494.

26. Mignon M., Cadiot G. Diagnostic and therapeutic in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. // J. Intern. Med. — 1998. — Vol. 243, №6. — P. 489-499.

27. Pack S., Turner M., Zhuand Z., et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN 1 gene. // J. Inwest. Dermatol. — 1998. — Vol. 110, №4. — P. 438-440.

28. Procacci C., Carbognin G., Accordini S. Nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: possibilities of spiral CT characterization. // Eur. Radiol. — 2001. — Vol. 11. — P. 1175-1183.

29. Proye C., Nguyen H. Current perspectives in the surgery of multiple endocrine neoplasias. // Aust.NZ J. Surg. — 1999. — Vol. 69(2). — P. 106-116.

30. The B., Zedenins J., Kutola S., et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228. — P. 99-105.

31. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia — syndromes of the twentieth century (editorial comment). // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, №8. — P. 2617-2620.

32. Verges B., Boureille F., Goudet P., et al. Pituitary disease in MEN type 1: data from the France-Belgium MEN 1 multicenter study. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 457-465.

33. Vortenmeyer A., Boni R., Pak E., et al. Multiple endocrine neoplasia 1 gene alterations in MEN 1 — associated and sporadic lipomas. // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90, №5. — P. 398-399.

34. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. // Am.J. Med. — 1954. — Vol. 16. — P. 363-371.

35. Wiedenmann B., Jensen R., Mignon M., et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. // World.J. Surg. — 1998. — Vol. 22. — P. 309-318.

36. Zollinger R., Ellison E. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. // Ann. Surg. — 1955. — Vol. 192, №4. — P.709-728.

Адрес для переписки: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, Пинский Семен Борисович — зав. кафедрой общей хирургии, профессор; Дворниченко Виктория Владимировна — зав. каф. онкологии, профессор

© БУРТУШКИНА Н.К. — 2009

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Н.К. Буртушкина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. — д.м.н, проф. Н.В. Протопопова)

**Резюме.** В статье освещаются методы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. Рассматриваются положительные и отрицательные стороны данных методов лечения. Обращается внимание на перспективные направления в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки.

**Ключевые слова:** шейка матки, заболевания, лечение.

## THE METHODS OF MEDICAL TREATMENT OF BENIGN DISEASES OF CERVIX UTERI

N.K. Burtushkina

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The methods of treatment of benign diseases of the cervix uteri are described in the article. The methods of treatment both positive and negative are considered. The attention to the direction perspective in treatment of the benign diseases of the cervix uteri is paid.

**Key words:** cervix uteri, diseases, treatment.

В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику современных методов обследования и разработке рациональных схем лечения были достигнуты определенные успехи в лечении больных с патологическими процессами шейки матки. Однако, рак шейки

матки до сих пор занимает второе место по распространенности злокачественных новообразований гениталий, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Эпителиальным злокачественным новообразованиями шейки матки предшествуют предраковые изменения



эпителиа, которые могут развиваться как на неизменной шейке матки, так и в области фоновых процессов.

Фоновые заболевания шейки матки — это патологические процессы, которые протекают от начала и до конца по своим законам [65]. К ним относили гиперпластические (полип, эндоцервикоз, полип, лейкоплакия, эндометриоз), воспалительные (истинные эрозии, цервициты), посттравматические изменения (разрыв, эктропион, шеечно — влагалищные свищи, рубцовые изменения) [10, 65]. Лечебная тактика в отношении больных с фоновыми заболеваниями шейки матки тесно связана с представлениями о причинах их возникновения. В соответствии с уровнем знаний о сущности патологического процесса менялись и методы их лечения.

В 50-е годы к фоновым заболеваниям шейки матки относили эктопии шейки матки, и как уже упоминалось, ее возникновение связывали с воспалительным процессом. С целью ликвидации воспалительного процесса, а вместе с ним эктопии шейки матки, широко использовали разные медикаментозные средства в растворах или на мазевой основе: спринцевание и ванночки с протарголом, тампоны с бальзамическим линиментом по Вишневскому [10,40,41]. Однако, эффективность медикаментозного метода лечения невелика, по данным В.И. Бодяжиной, составляет 16,7%. Курсы лечения многократно повторялись, а пациентки в течение многих лет находились на диспансерном учете.

Одним из спорных консервативных способов лечения патологии шейки матки, кроме противовоспалительной терапии, является использование веществ, улучшающих регенерацию: пентоксил, облепиховое масло, масло шиповника, метилурациловая мазь. Однако, проведенные исследования отдаленных результатов такого лечения показали, что курс лечения является очень длительным, малоэффективным, а в конечном итоге может способствовать развитию злокачественных процессов на шейке матки, поэтому данный вид лечения не рекомендуется для использования в практике врача [40,41]. Однако, медикаментозный метод лечения использовался не только с целью ускорения эпителизации патологического очага на шейке матки, но и для его удаления. Так, применялись прижигающие вещества: раствор нитрата серебра, жидкость Гордеева, ваготил, концентрированный раствор перманганата калия. В основе лечения прижигающими веществами лежит химическая коагуляция. В нашей стране и во многих странах Европы длительное время применяли растворы ваготила. По мере накопления отдаленных результатов лечения выяснилось, что ваготил действует поверхностно, коагулируя только верхний слой измененного эпителия, при этом расплываясь, препарат обжигал весь экзоцервикс и даже стенки влагалища, что впоследствии способствовало развитию пролиферативных процессов. Все это делало не приемлемым применение данного препарата в работе практикующего врача [10,40,41]. Применение медикаментозного метода лечения привлекает доступностью и простотой, поэтому многие исследователи занимались и занимаются разработкой новых, эффективных лекарственных средств для медикаментозного лечения патологических состояний шейки матки. С учетом опыта недостатков медикаментозных средств, применявшихся ранее, швейцарской фирмой «SOLCO» был предложен новый препарат «Солкогин». Препарат является смесью органически неорганических кислот, обладает избирательным коагулирующим действием, не поражает здоровый многослойный плоский эпителий. В 1986 г. в исследованиях Seidl показана глубина воздействия препарата в толщу патологического процесса, которая достигает 2,5 мм, что обеспечивает его полное уничтожение, без образования рубцовых деформаций шейки матки [25,26,27,40,41,53]. В работах ряда авторов показана низкая эффективность данного препарата в лечении лейкоплакии шейки матки, а его использование при лечении полипов цервикального канала возможно только при четкой визуализации основания полипа и исключении полипа эндометрия или

верхней трети цервикального канала [40,41]. Химический метод является наиболее эффективным для лечения нежных, неороговевающих бородавок генитальной области. Эффективность метода по литературным данным достигает 67,1 — 90% [23,25,26,27,40,41]. Следует отметить, что противопоказанием к использованию химических средств является дисплазия шейки матки. Частота рецидивов после данного лечения встречается 32,9-45,9% [2,13,14, 23,25,26,27].

На протяжении длительного времени происходит поиск наиболее оптимального и эффективного метода лечения патологии шейки матки. Однако исторически сложилось, что все методы направлены только на удаление патологически измененной ткани на экзоцервиксе, без воздействия на этиологический фактор заболевания.

Так, в 50-60-ые годы длительно существующие эктопии (псевдоэрозии) шейки матки рассматривали как предраковые заболевания, требующие радикального лечения. Такой взгляд на проблему приводил к неадекватному для характера патологического процесса лечению. К примеру, Н.В. Ворожба (1955), Н.М. Соловьева (1968) проводили внутрисполостную гамматерапию женщинам от 20 до 70 лет. К экзоцервиксу и в канал шейки матки подводили радиоактивные препараты и оставляли на 24-46 часа. Процессы эпителизации заканчивались на 6-8 недели после лечения. Эффективность лечения составляла 75,2%, в отдаленные сроки 95,8%. В то же время после лечения развивались ряд тяжелых осложнений. Так, у большинства женщин наблюдались необратимые изменения тканей — нарушение эпителизации и трофики слизистой оболочки шейки матки, у 60% больных — фиброз и гиалиноз соединительнотканной основы шейки матки. У многих женщин развивались ректиты, циститы, нарушения менструальной и репродуктивной функции, у 48,8% наступала аменорея, 38,2% — атрофия матки, атрезия влагалища. Таким образом, отсутствие четких представлений о причинах и механизмах возникновения доброкачественных заболеваний шейки матки приводит к неадекватному, не оправданно агрессивному применению тех или иных методов лечения. Так, и лучевая терапия, проведенная с целью профилактики рака шейки матки нанесла гораздо больший вред, превосходящий риск возникновения злокачественного процесса.

С развитием технологического прогресса все больше и больше в медицину стали внедрять физиохимические методы лечения, в том числе и для лечения патологических состояний шейки матки. Одним из таких методов является диатермохирургический — диатермокоагуляция и диатермоконизация. Электрический генератор современного типа впервые был предложен американскими учеными в 1926 году. В нашей стране уже в 30-е годы начал внедряться данный метод лечения патологии шейки матки. В основе диатермокоагуляции лежит использование высокочастотного тока, который вызывает термическое расплавление тканей, при этом в электрическую цепь включается организм человека и генерация тепла происходит в самой ткани шейки матки. На поглощении термической энергии основано испарение межтканевой жидкости и коагуляция тканей. После диатермохирургического вмешательства на раневой поверхности образуется струп, который представляет собой очаг коагуляционного некроза. Через 5-7 дней вокруг очага некроза появляется грануляционная ткань, отмечается полнокровие сосудов. Эпителизация начинается по периферии раневой поверхности, границы которой находятся в пределах неизменного эпителия. Она перекрывается функционально полноценным плоским многослойным эпителием, который узким клином подрастает под струпом. Полная эпителизация заканчивается в среднем через 1,5-2 месяца [4,9, 28,40,41]. Показанием к диатермокоагуляции за рубежом является дисплазия шейки матки, а диатермоконизации — рак шейки матки нулевой стадии. У нас в стране данный метод используют более широко, для лечения лейкоплакии, эктропиона, эндометриоза шейки матки. Как и лю-

бой метод лечения диатермохирургический метод имеет свои противопоказания — нарушение ритма сердечной деятельности органического происхождения, наличие у пациентки кардиостимулятора. Выздоровление после диатермохирургического лечения наступает у 76,7-97,0% больных [2,10,28,40,41]. Однако, имея высокую эффективность данный метод чреват множеством осложнений, что связано с воздействием электрического тока на подлежащие ткани. Так, по данным разных авторов, частота осложнений достигает 6,2-50,0% [40,41]. К таким осложнениям относятся: кровотечение (15%), возникающие в момент отторжения струпа, стеноз и стриктуры цервикального канала (40%), образование грубых рубцов, кровотечения (30%), эндометриоз шейки матки (46-55%), субэпителиальные гематомы (80%), обострение воспалительных заболеваний придатков [40,41]. Помимо этих осложнений после диатермохирургического метода лечения могут возникать нарушения репродуктивной функции пациенток. Так бесплодие после проведенного лечения диагностируется у 3% пациенток, что обусловлено нарушением анатомо-функциональной целостности шейки матки [40,41]. В 20-24% наблюдений встречаются самопроизвольные выкидыши, что, как правило связано с истмико-цервикальной недостаточностью, которая может развиваться после диатермоконизации. Многие исследователи рекомендуют беременных с диатермокоагуляцией в анамнезе выделять в группу особого риска по родовому травматизму, что обусловлено образованием грубых рубцов на шейке матки у пациенток после диатермохирургического лечения. При этом частота дистонии шейки матки в родах составляет 15-20% [40,41]. Эффективность метода определяется не только частотой выздоровления и характером осложнений после проведенного лечения, но и частотой рецидивов заболеваний. Так, в литературе частота рецидивов доброкачественных заболеваний после диатермокоагуляции или диатермоконизации достигает 55%. По данным ряда авторов [40,41], данный метод может способствовать развитию лейкоплакии шейки матки, что связано с нарушением трофики тканей. Накопленный большой опыт по применению данного метода, свидетельствует о значительной травматичности и риске развития большого числа осложнений. Однако, наиболее широко используемым методом лечения доброкачественных заболеваний шейки матки в клинической практике по-прежнему остается диатермокоагуляция — 54,8% [13].

Определенные успехи в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки были достигнуты в связи с внедрением в лечебную практику криодеструкции. Данный метод был первой амбулаторной процедурой для лечения дисплазий шейки матки. В его основе лежит деструкция патологического очага на экзоцервиксе с помощью низких температур. В качестве охлаждающего агента используются жидкие газы: азот, закись азота, углекислый газ. Под действием низких температур в тканях также происходят следующие процессы: концентрация электролитов, денатурация биомакромолекул, биологических мембран, липиднопротеиновых комплексов, нарушение микроциркуляции и ишемия [8,10,39,40,57]. Как следствие этих изменений наступает крионекроз, который формируется в течение 1-3 суток. К 8 неделе шейка матки покрыта функционально полноценным многослойным эпителием [4,8,10,23]. Эффективностью метода составляет от 54,8 до 96,2% [2,8,23,40,41,57]. По данным ряда авторов, эффективность криолечения составляет 67% и зависит от площади деструкции: 88% — при поражении менее ¼ экзоцервикса, 70% — при поражении ½ экзоцервикса и только 11% — при поражении 2/3 и более площади экзоцервикса [35]. E.S. Andersen и M. Hutch (1994) также считают, что эффективность криодеструкции тем выше, чем ниже степень неоплазии и меньше площадь поражения. Важными достоинствами данного метода является безболезненность и бескровность манипуляции, отсутствие склеротических

и атрофических процессов шейки матки. В отличие от диатермокоагуляции криодеструкция не влияет на процесс раскрытия шейки матки в родах [39,40,41]. Однако, по литературным данным, женщины с конизацией шейки матки при помощи криохирургического ножа в анамнезе, угрожаемы по преждевременным родам [69]. Рецидивы доброкачественных заболеваний шейки матки, после проведенного лечения, встречаются у 6-87% пациенток [13,14,39,40]. Следует отметить, что после криовоздействия, как и после диатермокоагуляции шейки матки, стык многослойного плоского и цилиндрического эпителиев может переместиться в цервикальный канал выше наружного маточного зева, что необходимо иметь в виду при обследовании женщин в дальнейшем [40,41].

К физио-хирургическим методам лечения патологических состояний шейки матки также относится лазерная хирургия. Лазеры — оптические квантовые генераторы, вызывающие индуцированное электромагнитное излучение атомов активной среды. Во всех случаях воздействие СО<sub>2</sub>- лазера приводит к высокой концентрации энергии на минимальной площади (в точке), за счет чего происходит испарение ткани на строго ограниченной площади и глубине. Заживление «лазерных ран» происходит быстро за счет уменьшения лейкоцитарной инфильтрации, возникающей при формировании лазерного дефекта тканей. Эпителизация шейки матки происходит быстрее, чем при диатермохирургии или криодеструкции, и завершается в среднем через 3-6 недель после лечения не сопровождается массивным отделением секрета [28,39,40,59,60]. Как правило, облучение шейки матки лучом лазера не сопровождается болевыми ощущениями. Послеоперационное кровотечение, требующее врачебной помощи, после лазерной вапоризации — достаточно редкое осложнение (2,3%). Данное осложнение может возникнуть при испарении тканей на глубину свыше 3мм. Однако, в работах ряда исследователей [1] лазерное воздействие при лечении эндометриоза шейки матки описывается как абсолютно бескровная процедура, при глубине воздействия 2-5 мм. Значительно чаще кровотечение встречается после лазерной эксцизии шейки матки (5-10%), но не раньше 6-го и не позже 20-го дня после операции. К одним из редких осложнений данного вида лечения относится стеноз цервикального канала (1,5%), который затрагивает, обычно, только область наружного зева. Риск возникновения стеноза выше у женщин с олиго — или аменореей, в пременопаузе или принимающих в качестве контрацепции пероральные прогестагенные средства. Кроме этого, для лечения СО<sub>2</sub>-лазером характерно послеоперационное рубцевание подлежащих тканей, что, очевидно, может в дальнейшем привести к аномалиям родовой деятельности у пациенток с лазеровапоризацией или — конизацией в анамнезе [42]. Также в литературе имеются данные, что лазерная конизация шейки матки связана с риском преждевременных родов [71]. В целом осложнения после лазерной терапии в виде кровотечения, синдрома коагулированной шейки, эндометриоза, стеноза цервикального канала относительно редки — 1-12% [39,40]. Частота рецидивов доброкачественных заболеваний шейки матки после лечения лазером достигает 17-66,7% [10,12,13,14]. Эффективностью использования лазеров при комбинированной терапии папилломовирусной инфекции шейки матки составляет 80-96,6% [2,7,12,35,48,54,60]. Проведенное в США исследование, в котором сравнивали три метода — криодеструкция, диатермокоагуляция и лазерный, показало, что все они примерно одинаково безопасны и эффективны. Однако, при выполнении криодеструкции невозможно точно контролировать глубину воздействия. Пои этим причинам не всегда своевременно диагностируются дисплазии тяжелой степени и рак шейки матки. Однако, в литературе имеются данные об эффективности криотерапии при ЦИН низкой степени [76].

Одним из радикальных методов лечения предопухольных заболеваний шейки матки является хирургический, который особенно эффективен при резкой деформации и гипертрофии шейки матки, при послеродовых разрывах. Следует отметить, что случаи нерезко выраженной рубцовой деформации шейки матки представляют значительные диагностические трудности. По данным литературы, в 70-90% случаев эктропион с неглубокими разрывами расцениваются как эктопия. Диагностические ошибки в дальнейшем приводят к длительному, малоэффективному и усугубляющему основной процесс лечению. Так, в литературе отмечено, что у 36,7-51% женщин с рубцовой деформацией шейки матки проводилась диатермокоагуляция, криодеструкция или  $\text{CO}_2$  — лазеровапоризация наряду с длительным консервативным лечением «псевдоэрозии» шейки матки. Эффективность хирургического лечения составляет 98,5% [42].

Таким образом, диатермокоагуляция, криодеструкция или воздействие  $\text{CO}_2$  — лазером, а также хирургический метод обеспечивают радикальное разрушение или удаление патологического очага на шейке матки в пределах здоровых тканей и стойкое выздоровление до 95% больных [10]. Все перечисленные методы позволяют сохранить репродуктивную, менструальную функции женского организма. Некоторым преимуществом обладают методики криодеструкции или лазеровапоризации, так как после лечения этим методами эпителизация раневой поверхности завершается через 6 недель. Преимуществом диатермокоагуляции является возможность получить ткань для гистологического исследования, поэтому эту процедуру можно использовать не только для лечения, но и для диагностики, что не возможно при криодеструкции или лазеровапоризации. Следует отметить, что все перечисленные методы, за исключением оперативного, позволяют сохранить трудоспособность пациентки и их можно использовать амбулаторно. При использовании лазера или хладагента привлекает безболезненность и бескровность процедуры. Однако при криодеструкции пациенток длительное время беспокоит гидрорея, что отрицательно сказывается на качестве жизни больных в послеоперационном периоде. Тем не менее, все методы сопровождаются значительным числом осложнений. Рецидивы доброкачественных заболеваний шейки матки встречаются в 50% случаев. Таким образом, в настоящее время продолжается поиск новых, более щадящих методов лечения.

В настоящее время распространенность дисплазии шейки матки увеличивается среди молодых женщин, большинство из которых желают сохранить репродуктивную функцию. С этой целью разрабатываются новые методы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки, которые не оказывают травматического воздействия на ткани шейки матки. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия. В основе этого метода лежит образование синглетного кислорода и других цитотоксических продуктов. Избирательность накопления фотосенсибилизатора в измененной ткани приводит к разрушению лишь поврежденных клеток с сохранением целостности нормальных структур. Избирательность данного вида лечения является наиболее привлекательной стороной, так как приводит к минимальной травматизации здоровой ткани. Побочные эффекты при применении фотодинамической терапии наблюдаются у 11,1% больных и заключаются в неполной эпителизации шейки матки. Эффективность данного метода составляет 88,9% при лечении доброкачественных заболеваний шейки матки [63]. Фотодинамическая терапия не вызывает рубцовых изменений шейки матки и сохраняет ее анатомическую целостность, что является предпочтительным при лечении патологических состояний шейки матки у нерожавших пациенток репродуктивного возраста [38,63,64].

Исходя из вышеизложенного, актуальным остается выбор оптимального метода хирургического лечения патологических состояний шейки матки, который соче-

тает в себе радикальность и атравматичность. Для решения этой актуальной задачи был предложен метод радиохирургии. В США радиоволновый хирургический прибор «Сургитрон» используется с 1987 года, в Российской Федерации этот прибор разрешен с 1995 года и в последнее десятилетие приобрел широкую известность. В данных приборах эффект разреза достигается поглощением тепла, выделяемого биологическими тканями при соприкосновении проникающему в них радиоволн высокой частоты. Высокочастотная энергия концентрируется на кончике «активного», или «хирургического», электрода и вызывает всплеск внутриклеточной молекулярной энергии, которая нагревает ткани и фактически испаряет клетки. Данная методика отличается простотой выполнения, малой продолжительностью операции, выраженным гемостатическим эффектом, быстрым заживлением послеоперационной раны и низким процентом послеоперационных осложнений [2,4,5,16,23,33,37,46,58,73,75]. Показанием к радиоволновому методу лечения являются доброкачественные заболевания шейки матки. Противопоказанием — наличие кардиостимулятора у пациенток. Как правило, процедура проводится в первую фазу менструального цикла, в амбулаторных условиях. При использовании радионужащая общая структура ткани была сохранена, что является важным для морфологического исследования [5,33,37,46,67,75]. Полная эпителизация послеоперационной раны происходит в среднем на 28-40 сутки [4,5,16,33,37,46,67]. Эффективность данного метода лечения доброкачественных заболеваний шейки матки, по данным разных авторов равна 86-97,7% [2,4,5,23,33,37,46,58,67,73].

Нередко после проводимой терапии тем или иным видом энергии возникают осложнения и рецидивы заболеваний. Очевидно, для реабилитации пациенток в послеоперационном периоде необходимо использование дополнительных методов, которые позволили бы ускорить сроки эпителизации послеоперационной раны, снизить частоту осложнений, а главное, рецидивов доброкачественных заболеваний шейки матки. В связи с этим, в практику врача гинеколога, последнее время внедряются комплексные методы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. Например, предложены криоультразвуковой метод лечения, электрокриохирurgical метод, использование озонотерапии в послеоперационном периоде. Имеются работы с применением до и после хирургического вмешательства противовоспалительной, противовирусной, иммуномодулирующей терапии, комплексного использования различных видов лазера [8,12,13,14,17,20,21].

Доказано, что на фоне приема орального контрацептива три-регол наблюдается повышение числа промежуточных и поверхностных клеток в зоне трансформации, а при гистологическом исследовании биоптата эндцервикса отмечено возрастание частоты пролиферации резервных клеток и плоскоклеточной метаплазии. Так, в исследованиях ряда авторов показана эффективность применения при неосложненной эктопии низкодозированных монофазных контрацептивов, отмечено снижение рецидивов эктопии в 3,5 раза при использовании три — регола в послеоперационном периоде [18,30,31,32,36,39,40,42,43,46]. При изучении состояния шейки матки у женщин, использующих вагинальную рилинги-систему Нова-Ринг выявлены признаки эпителизации зоны эктопии через 6 месяцев у 52,2-60% пациенток [19,36,55].

В заключении следует отметить, что перспективное направление в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки связано с внедрением комплексных методов лечения, позволяющих воздействовать не только на патологический очаг, но и на причину заболевания. Так, патогенетически обоснованное назначение гормональных контрацептивов в комплексе с современным радиохирurgical методом, обеспечивает как контрацептивный, так и лечебный эффекты у пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 2006. — 416 с.
2. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — Т. 6, №6. — С. 70-75.
3. Андреева Е.Н., Григорян О. Р., Ужегова Ж.А. Современные аспекты этиологии и патогенеза фоновых, предраковых процессов и рака шейки матки (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2006. — №5. — С. 17-23.
4. Базелешина Е.Ю. Эффективность применения радиоволновой хирургии в лечении патологии шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Благовещенск, 2005. — 21с.
5. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта // Лечащий врач. — 2001. — №4. — С. 42-49.
6. Буштырева И.О., Фильченко А.С., Хоменко Ю.Б. и др. Степень влияния НоваРинга на состояние слизистой оболочки шейки матки // Гинекология. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 30-32.
7. Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т.6. — №3. — С. 70-75.
8. Ваганова С.Е. Комбинированный криохирургический метод лечения доброкачественных заболеваний шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2007. — 26 с.
9. Валиахметова Ч.Х. Совершенствование методики диатермохирургического лечения предопухолевых заболеваний шейки матки // Казанский медицинский журнал. — 2006. — Т.87., №6. — С. 480-482.
10. Василевская Л.Н. и др. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки. / Василевская Л.Н., Винокур М.Л., Никитина Н.И. — М.: Медицина, 1987. — 160с.
11. Василевская Л.Н., Винокур М.Л. Основы кольпоскопии. — М.: Издательское бюро Республиканского объединения Медучпособие. — 1971. — 105 с.
12. Волков В.Г., Захарова Т.В. Опыт применения СО2 — лазерной хирургии в комплексном лечении патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // Вестник новых медицинских технологий. — 2000. — №3 — С. 1488.
13. Голубкова О.В. Оптимизация тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки при помощи методов радиохимирургии и озонотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 22 с.
14. Голубкова О.В., Федорова Т.А. Роль и место озонотерапии в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Гинекология. — 2002. — Т. 4, №2. — С. 238-240.
15. Григорян О.Р., Ужегова Ж.А., Андреева Е.Н. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т.53, №2. — С. 15-19.
16. Доброхотова Ю., Данилейко Ю., Салюк В. и др. Применение аппарата ЭХВЧ — 250 «КиК — МЕДИМАСТЕР» в лечении патологии шейки матки // Врач из практики. — 2006. — №13. — С. 62-64.
17. Долгушина И.И., Черных С.Л., Долгушина В.Ф. Гормональная коррекция резидентной микрофлоры влагалища и шейки матки у женщин с хроническими цервицитами // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. — 2001. — №4. — С. 100-104.
18. Дуб Г.В., Алексеева Е.Ю., Бесова Н.В., Баринова И.В. и др. Сравнительная оценка методов диагностики хронических воспалительных заболеваний шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — №3. — С. 37-42.
19. Егорова А.Т., Базина М.И., Коржова И.Н. Влияние гормональной влагалищной рилизинг — системы НоваРинг на состояние доброкачественных заболеваний шейки матки и микробиоценоза влагалища. // Русский медицинский журнал. — Т.15, № 3. — С. 178-181.
20. Иванян А.Н. Оптимизация комплексной терапии патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека // Гинекология. — 2003. — Т.5, №5. — С. 28-29.
21. Иванян А.Н. Комплексное лечение патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека, с применением СО<sub>2</sub> лазерной вапоризации и комплекса эндогенных цитокинов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — №2. — С. 114-118.
22. Иевлева Н.Ф. Современные подходы к комплексной диагностике и терапии патологии шейки матки у молодых нерожавших женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2002. — 23 с.
23. Каухова Е.Н., Лузуева А.Ю., Панкова О.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению эктопии шейки матки // Российский вестник акушера — гинеколога. — 2004. — №6. — С. 65-70.
24. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. — 2001. — Т.2. — №2. — С. 2-4.
25. Костава М.Н., Прилепская В.Н. Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6. — N13. — С. 845-847.
26. Костава М.Н. Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки // Гинекология, 2004. — N4. — С. 81-84.
27. Костава М.Н. Эффективность лечения фоновых заболеваний шейки матки у молодых нерожавших женщин «Солковагином» и низкоинтенсивным лазером: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 21 с.
28. Краснополянский В.И., Радзинский В.Е., С.Н. Буянова и др. Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И. Краснополянского. — М.: Медицина, 1997. — 272 с.
29. Краснополянский В.И., Зароченцева Н.В., Серова О.Ф. и др. Ведение беременных с полиповидными образованиями цервикального канала // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007, №5. — С. 68-72.
30. Куперт А.Ф. Псевдоэрозия шейки матки (терминология, классификация) // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — №1. — С. 54-58.
31. Куперт А.Ф. Лечение псевдоэрозии шейки матки (сообщение второе) // Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — №2. — С. 110-113.
32. Кулавский В.А., Насырова С.Ф. Псевдоэрозия шейки матки у нерожавших женщин. — Уфа: МДМ-АРК, 2000. — 152 с.
33. Легков В.А. Радиохирургическое лечение доброкачественных заболеваний шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 16 с.
34. Манухин И.Б., Захарова Т.П., Рыжкова О.А. и др. Инфекции, передаваемые половым путем (хламидийно-вирусные цервициты), диагностика, лечение // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — №2. — С. 74-78.
35. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. — М.: Аэрограф-медиа, 2001. — 112 с.
36. Назарова Н.М. Состояние влагалища и шейки матки на фоне применения контрацептивного кольца НоваРинг // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — №6. — С. 55-58.
37. Нечитайло Т.А. Хирургическое лечение интраэпителиальных неоплазий шейки матки радиоволновым методом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2005. — 25 с.
38. Новикова Е.Г., Трушина О.И., Соколов В.В. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия предопухолевой патологии и начальной формы рака шейки матки // Российский онкологический журнал. — 2005, № 6. — С. 28-33.
39. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопии и эрозии шейки матки. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 176с.
40. Прилепская В.Н. и др. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. В.Н.

- Прилепской. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 432с.
41. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б. и др. Генитальные инфекции и патология шейки матки (Клинические лекции) / Под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. — Омск: ИПЦ ОмГМА, 2004. — 212с.
  42. Прилепская В.Н. и др. Патология шейки матки и генитальной инфекции / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 348 с.
  43. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Назарова Н.М. Морфофункциональные особенности шейки матки у женщин, применяющих гормональную контрацепцию // Акушерство и гинекология. — 1991. — Т.2, № 12. — С.6-9.
  44. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии // Акушерство и гинекология. — 2007. — №5. — С. 73-76.
  45. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Патология шейки матки. Диагностические возможности цитологического скрининга // Акушерство и гинекология. — 1999. — №3. — С.45-50.
  46. Прилепская В.Н., Фокина Т.А. Фоновые заболевания шейки матки: патогенез, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. — 1990. — №6. — С. 12-15.
  47. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Радиохирургическое лечение при доброкачественных заболеваниях шейки матки // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — №1. — С. 40-45.
  48. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: руководство практикующего врача. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 144 с.
  49. Роговская С.И., Ежова Л.С., Прилепская В.Н. и др. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин // Гинекология. — 2004. — Т.6, №2. — С. 57-59.
  50. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Профилактика папилломавирусной инфекции и рака шейки матки // Гинекология. — 2005. — Т.1, №7. — С.22-26.
  51. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. — 2007. — Т. 100, №1. — С. 4-7.
  52. Рудакова Е.Б. Псевдоэрозия шейки матки (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт.мед.наук. — М., 1996. — 42 с.
  53. Русакевич П.С., Костевич Г.В. Клинические аспекты применение химической коагуляции солковагином при фоновых заболеваниях шейки матки // Медицинские новости. — 1998. — N 8. — С. 59-60.
  54. Сельков С.А., Рищук С.В., Костючек Д.Ф. и др. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки // Акушерство и гинекология. — 2005. — №3. — С. 17-20.
  55. Сливанкова Е.В., Аганезова Н.В., Линде В.А. и др. Влияние контрацептивного влагалищного кольца НоваРинг на состояние слизистой оболочки шейки матки и биоценоз влагалища // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т.14, № 18. — С. 1304-1306.
  56. Стаханов М.Л., Вельшер Л.З., Киркин В.В., Масычев В.И., Крылова Е.Н. Применение углекислотного лазера в амбулаторной практике гинеколога // Вопр. гинекол., акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, N 5. — С. 68-71.
  57. Трыкова Т.П., Игнатьева А.В. Криотерапия доброкачественных заболеваний шейки матки // Репродуктивное здо-
  - ровье женщины — 2000. — Петрозаводск, 2000. — С. 223-229.
  58. Ужегова Ж.А., Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Современные возможности диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — №1. — С. 28-34.
  59. Фролова И.И. Сравнительная характеристика радикальных методов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, №2. — С. 43-47.
  60. Фролова И.И. Диагностика цервикальных интраэпителиальных неоплазий: реальность и перспективы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, №4. — С. 80-83.
  61. Фролова И.И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений эктоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 19 с.
  62. Фролова И.И. Аспекты этиологии и патогенеза цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т.2, №1. — С. 78-86.
  63. Хашукоева А.З., Макаров О. В., Отдельнова О.Б. и др. Фотодинамическая терапия в лечении патологии шейки матки и эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2008. — №2. — С. 38-43.
  64. Шнакова О.А. Эффективность новых технологий в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук — Воронеж, 2005. — 25 с.
  65. Яковлева И.А., Кукутэ Б.Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам. — Кишинев: Штиинца, 1979. — 146с.
  66. Massad L.S., Halperin C.J., Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision // J. Gynecol. Oncol. — 1996. — V. 60, №3. — P. 400-403.
  67. Mathevet P., Dargent D., Roy M., Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conisation: cold knife, laser and LEEP // J. Gynecol Oncol. — 1994. — V54, №2. — P. 175-179.
  68. Fanning J., Padratz J. Cold knife vs. LEEP. Are they the same procedure? // J. Reprod. Med. — 2002. — Vol. 47, №1. — P. 33-35.
  69. Crane J.M., Delaney T., Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. — J. Obstet Gynecol. — 2006. — Vol.107, №1. — P. 37-44.
  70. Sjoborg K. D., Vistad I., Svennigsen R. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case — control study. — Acta Obstet Gynecol Scand. — 2007. — Vol. 86, №4. — P. 423-428.
  71. Forsmo S., Hansen M.N., Jacobsen B.K., Oian P. Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia // J. Acta Obstet Gynecol Scand. — 1996. — Vol.75, №2. — P. 139-143.
  72. Van Rooijen M., Person E. Pregnancy outcome after laser vaporisation of the cervix uteri. // J. Obstet Gynecol Scand. — 1999. — Vol.78, №4. — P. 346-348.
  73. Kainz C., Tempfer C., Sliutz G., Breitenacker G., Reinthaller A. Radiosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. // J. Reprod. Med. — 1996. — Vol. 41, №6. — P. 409-414.
  74. Reinthaller A., Kainz, Tempfer G., Joura E. Radiosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. // J. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. — 1994. — Vol. 34, № 2. — P. 98-101.
  75. Einstein M.H., Levie M.D., Goldberg Gary L. Cervical intraepithelial neoplasia: An overview of diagnosis and management. // J. Cancer Invest. — 2002. — Vol. 20, № 5. — С. 769-776.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1,

Бургушкина Наталья Кимовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета;

e-mail: www.natkim 310@ru

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КУЛИКОВ Л.К., ЮРКИН Е.М., СМИРНОВ А.А., МИРОНОВ В.И., ДАНЧИНОВ В.М., СОБОТОВИЧ В.Ф. — 2009

### ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

Л.К. Куликов<sup>1</sup>, Е.М. Юркин<sup>1</sup>, А.А. Смирнов<sup>1</sup>, В.И. Миронов<sup>2</sup>, В.М. Данчинов<sup>2</sup>, В.Ф. Соботович<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах,  
<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Изучены показатели электрогастроэнтерографии у больных с распространенным гнойным перитонитом, у которых при хирургической санации брюшной полости была выполнена назо-интестинальная интубация. В результате проведенных исследований установлено, что у больных с распространенным гнойным перитонитом (РГП) метод периферической электрогастроэнтерографии является объективным и позволяет оценить в динамике степень тяжести моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Ключевые слова:** перитонит, электрогастроэнтерография, моторно-эвакуаторные нарушения.

### ELECTROPHYSIOLOGICAL OF CRITERIA OF PURULENT PERITONITIS

L.K.<sup>1</sup> Kulikov, E.M.<sup>1</sup> Yurkin, A.A.<sup>1</sup> Smirnov, V.I.<sup>2</sup> Mironov, V.M.<sup>2</sup> Danchinov, V.F.<sup>1</sup> Sobotovich  
<sup>1</sup> State Postgraduated Medical Institute, <sup>2</sup> PEE HPE Irkutsk State Medical University

**Summary.** Researched the indices of electrogastroenterography for patients with extensive purulent peritonitis, who under surgical sanation of abdominal cavity were underwent naso-intestinal intubation. As a result, after the researches it is established that the usage of the method of electrogastroenterography for patients with extensive purulent peritonitis is objective and helps to estimate the degree of severity of motility derangements of gastrointestinal tract interactively.

**Key words:** peritonitis, gastrointestinal motility, electrogastroenterography.

Лечение больных с распространенным гнойным перитонитом остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии. По мере прогрессирования перитонита одной из причин эндогенной интоксикации является паралитическая кишечная непроходимость [1, 2]. При этом ведущими этапами формирующегося синдрома энтеральной недостаточности считаются ранние моторно-эвакуаторные нарушения, прогрессирующая ишемия кишечной стенки, образование активных оксидантных комплексов, нарушение внутрикишечной микробиологической экосистемы, снижение барьерной функции слизистой оболочки кишечника с изменением её проницаемости для микробов и транслокацией инфекционно-токсических агентов в брюшную полость с последующей их генерализацией, а также структурные изменения со стороны внутренних органов и прогрессирующие метаболические сдвиги в организме. [3, 4]. Отражением эффективной моторно-эвакуаторной функции, является адекватная биоэлектрическая активность желудочно-кишечного тракта. Информативным методом объективной оценки моторно-эвакуаторных нарушений тонкой кишки у больных с РГП считается периферическая компьютерная электрогастроэнтерография [5]. Динамический контроль и прогнозирование дисфункции ЖКТ позволяет индивидуализировать хирургическую тактику и провести своевременную и адекватную лекарственную и хирургическую программы лечения РГП.

Цель исследования изучить моторно-эвакуаторные нарушения ЖКТ тракта при помощи электрогастроэнтерографии у больных с РГП.

#### Материалы и методы

В основу работы положен анализ хирургического лечения 20 больных с РГП, у которых после устранения источника перитонита и при выраженной эктазии петель тонкой кишки была выполнена назо-интестинальная интубация зондом Миллера-Эббота. Критерием исключения из исследования были больные с онкологической патологией, панкреонекрозом, хирургическими осложнениями инфекционных заболеваний, инфарктом кишечника. Возраст пациентов колебался от 42 до 79 лет (средний возраст — 64,05 лет±10,87), старше 60 лет было 13 больных. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1. Этиология РГП была обусловлена острым гангренозно-перфоративным аппендицитом (2); перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (4); ущеленной грыжей с некрозом тонкой кишки (6); флегмоной желудка (1); перфорацией дивертику-

ла тонкой (2) и толстой (1) кишки; ятрогенной перфорацией тонкой кишки (1); несостоятельностью межкишечного анастомоза (3). Программируемые ревизии и этапные санации брюшной полости были выполнены у 18 больных. Количество этапных санаций варьировало от 1 до 5 (в среднем — 2,5±1,4). Интервал между этапными санациями, как правило, составлял 24-36 часа. Кроме того, в программу интегральной оценки степени тяжести больных с РГП, наряду со стандартными лабораторными и инструментальными методами исследования, включали анализ Мангеймского индекса перитонита (МИП), контроль внутрибрюшного давления, оценку показателей периферической компьютерной электрогастроэнтерографии (ПК ЭГЭГ). Тяжесть состояния РГП анализируемых больных согласно Мангеймскому индексу перитонита (МИП) соответствовала II-III ст.: из них у десяти больных МИП соответствовал II ст, у десяти больных — III ст. Измерение внутрибрюшного давления (ВБД) проводили непрямым методом через мочевого пузыря при помощи системы UnoMeter Abdo-Pressure компании Unomedical. Определение ВБД выполняли на следующие сутки после каждой санационной релапаротомии. Для оценки изменения электрической активности желудочно-кишечного тракта выполняли периферическую компьютерную электрогастроэнтерографию, которую проводили при помощи аппарата «Гастроскан ГЭМ-01». Данный метод основан на регистрации биоэлектрических изменений и выявляет ранние двигательные и метаболические нарушения ЖКТ [6]. Электрогастроэнтерографию выполняли на первые, вторые и третьи сутки послеоперационного периода. При этом, с учетом возможной запланированной релапаротомии, его осуществляли также и до операции. В процессе анализа электрогастроэнтерографических кривых оценивали абсолютную (Pi) и относительную (Pi/Ps) электрическую мощности, коэффициент ритмичности (Kritm), коэффициент сравнения (Pi/Ps+1), а также своевременность, силу, длительность и фазовость ответа.

Анализ электрогастроэнтерографии основан на сравнении полученных данных относительно нормальных величин. Показатели абсолютной и относительной электрической мощности отражают изменения электрической активности отделов и всего ЖКТ (суммарная электрическая активность). Коэффициент ритмичности отражает пропульсивную перистальтику, коэффициент соотношения — скоординированность сокращений. Снижение данных показателей позволяет выявить функциональные моторно-эвакуаторные нарушения ЖКТ, а повышение этих показателей — механические.

Показатели биоэлектрической активности ЖКТ на первые и третьи сутки послеоперационного периода

Показатели	МИП II ст.	МИП III ст.	МИП II ст.	МИП III ст.
	1 сутки	1 сутки	3 сутки	3 сутки
<b>ВБД*</b>	10,85 ± 3,20	14,65 ± 3,85	10,0 ± 4,75	11,6 ± 5,64
<b>Ps*</b>	1,88 (0,68-3,08)	35,62 (3,4-65)	36,5 (0,69-101,4)	51,6 (17,9-93,65)
<b>Pi Желудок*</b>	0,382 (0,13-0,63)	8,18 (0,6-16,58)	7,3 (0,13-18,4)	11,2 (2,73-16,22)
<b>Pi ДПК</b>	0,148 (0,07-0,22)	2,25 (0,51-3,9)	3,17 (0,071-9,16)	2,95 (0,96-6,8)
<b>Pi Тошная*</b>	0,437 (0,18-0,69)	6,9 (0,29-16,16)	10,45 (0,18-30,5)	11,96 (2,73-27,6)
<b>Pi Подвзд*</b>	0,388 (0,15-0,62)	8 (0,45-14,8)	10,22 (0,15-28,9)	12 (3,10-25,81)
<b>Pi/Ps Желудок (22,41)</b>	20,60 (19,6-21,7)	22,3 (17,3-28,8)	27,77 (18,25-45,5)	21,8 (14,79-30,9)
<b>Pi/Ps ДПК (2,10)</b>	8,71 (7,22-10,21)	5,86 (1,5-9,6)	7,59 (3,7-10,2)	6,26 (3,13-10)
<b>Pi/Ps Тошная (3,35)</b>	23,77 (21,4-26,1)	18,85 (8,7-32,4)	21,21 (7,41-30,04)	21,8 (11,3-32,48)
<b>Pi/Ps Подвзд (8,08)</b>	21,07 (19,9-22,2)	21,15 (13-27,8)	23,74 (20,5-28,44)	21,97 (12,73-27)
<b>Pi/Pi 1 Жел/ДПК (10,40)</b>	2,69 (2,6-3,2)	8,46 (2,5-20,73)	5,84 (2,3-12,64)	6,2 (2,54-12,43)
<b>Pi/Pi 1 ДПК/Тош (0,60)</b>	0,41 (0,38-0,43)	0,36 (0,12-0,65)	0,43 (0,3-0,61)	0,31 (0,17-0,45)
<b>Pi/Pi 1 Тош/Под (0,40)</b>	1,24 (1,17-1,31)	0,92 (0,56-1,37)	0,88 (0,38-1,17)	1 (0,69-1,23)
<b>Pi/Pi 1 Под/Тол * (0,13)</b>	1,68 (1,51-1,84)	0,99 (0,27-1,03)	1,77 (0,97-2,51)	1,34 (0,36-2,72)
<b>Kritm Желудок * (4,85)</b>	1,66 (1,04-2,3)	7,68 (2,66-11)	6,19 (1,04-11,98)	9,01 (4,61-11,03)
<b>Kritm ДПК (0,90)</b>	0,76 (0,54-0,98)	2,9 (0,998-2,18)	2,74 (0,54-6,5)	3,42 (2,09-5,69)
<b>Kritm Тошная * (3,43)</b>	1,53 (1,1-1,96)	5,99 (2,23-10)	5,7 (1,1-14,09)	7,5 (4,18-12,57)
<b>Kritm Подвзд * (4,99)</b>	1,23 (0,84-1,63)	6,5 (2,15-8,9)	5,6 (0,84-13,23)	7,5 (4,2-11,47)

Примечание: \* - различия в группах значимы  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка результатов была произведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Определение значимости различий полученных данных ( $p$ ) в сравниваемых выборках при ненормальном распределении проводили по критерию Манна-Уитни, Вилкоксона. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Все больные с РГП, в зависимости от степени его тяжести соответственно МИП, были условно разделены на две группы (табл. 1).

При анализе полученных результатов оказалось что ВБД до 12 мм. рт. ст. выявлено у восьми больных, ВБД 12-15 мм. рт. ст. обнаружено у восьми больных, ВБД 16-20 мм. рт. ст. — у четырех больных с РГП. Стартовый показатель ВБД у больных с РГП колебался от 5 мм. рт. ст. до 20 мм. рт. ст. и в среднем составил —  $12,275 \pm 4,03$  мм. рт. ст. Установлено, что при регрессе РГП в условиях этапной хирургической детоксикации, в сочетании с зондовой декомпрессией тонкой кишки, выявлено постепенное снижение уровня ВБД.

При анализе электрогастроэнтерограмм в динамике у пациентов с МИП II ст. и МИП III ст. значимых изменений электрической активности ЖКТ не отмечено ( $p > 0,05$ ). Повышение суммарной электрической активности выявлено на вторые и третьи сутки послеоперационного периода у больных с МИП II ст. и МИП III ст. тяжести РГП Ps с  $25,91 [0,68; 65,041]$  мВт до  $37,35 [0,69; 101,466]$  мВт ( $p = 0,040$ ). Временное повышение суммарной электрической активности ЖКТ с последующим ее постепенным снижением и дальнейшим неблагоприятным исходом течения РГП, обнаружено у четырех больных. Восстановление электрической активности  $P_i$  основных отделов желудочно-кишечного тракта (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая, подвздошная кишка) также наблюдали к вторым суткам по-

слеоперационного периода у 11 больных. В отличие от этого у больных с МИП III ст. (у пяти пациентов) наблюдали снижение в динамике данного показателя ниже нормы на частотах: желудка, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки в два и более раза. У больных с МИП II и III ст. относительная электрическая активность  $P_i/P_s$  на частотах желудка была ниже нормы (22,41%) у 15 больных — 19,508 % [17,329; 21,699], с последующим интенсивным повышением в динамике к 3-4 суткам послеоперационного периода. У больных с МИП III ст. и у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания в спектре частот двенадцатиперстной кишки, тощей и подвздошной кишки относительная электрическая

активность была в пределах нормы, с снижением или незначительным повышением в динамике данного показателя. Анализ коэффициента соотношения  $P_i/P(i+1)$  свидетельствует о том, что у всех больных, вне зависимости от тяжести РГП, отмечено его снижение на частотах желудка/двенадцатиперстная кишка, а у 15 больных на участке двенадцатиперстная кишка/тощая кишка. У шести больных с МИП II ст. кроме этого отмечено повышение данного показателя в динамике, которое не превышало нормальных величин. Значимых изменений  $P_i/P(i+1)$  на частотах тощая кишка/подвздошная кишка не выявлено. Показатель коэффициента ритмичности ( $p = 0,040$ ) на частотах желудка, тощей кишки, подвздошной кишки были ниже нормы на вторые и третьи сутки послеоперационного периода у семи больных. У пяти больных в сравнении с предыдущими сутками обнаружено значимое повышение аналогичного показателя, что соответствовало клинической картине заболевания. Показатель коэффициента ритмичности на частотах двенадцатиперстной кишки был в пределах нормы у всех больных не зависимо от степени тяжести РГП. Наличие функциональных нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ в виде дуоденогастрального рефлюкса (признаками дуодено-гастрального рефлюкса считали появление волны возбуждения  $P_i$  на частотах двенадцатиперстной кишки раньше, чем на частотах желудка) наблюдали у трех больных при общем повышении суммарной электрической активности и эти нарушения сохранялись до трех суток послеоперационного периода, не оказывая негативного влияния на течение РГП.

Таким образом, периферическая электрогастроэнтерография является объективным методом исследования моторной функции желудочно-кишечного тракта у больных с распространенным гнойным перитонитом, позволяет оценить степень тяжести пареза желудочно-кишечного тракта и оптимизировать программу как хирургического так и лекарственного лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия послеоперационного перитонита. — Иркутск, 2000. — 314 С.
2. Григорьев Е.Г., Колмаков С.А., Коган А.С. Хирургия распространенного гнойного перитонита // Бюл. Сиб. Отд-ния Рос. АМН. — 2001. — №2. — С. 9-11.
3. Македонская Т.П., Попова Т.С., Пахомова Г.В. и др. Лечение синдрома кишечной недостаточности у пациентов с перитонитом // Хирургия. — 2004. — №10. — С. 31-33.
4. Савельев В.С., Болдин Б.В., Гельфанд Б.Р. и др. Влияние зондовой декомпрессии кишечника на портальную и системную

бактериемию у больных с перитонитом // Хирургия. — 1993. — №10. — С. 25-29.

5. Смирнов А.А. Диагностическая оценка изменений электрической активности тонкой кишки у больных с распространенным перитонитом: Дис...канд. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 147 с.

6. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Баглаенко М.В. и др. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 60-62.

Адрес для переписки: 664053, г. Иркутск, ул. Баумана, 216 «а» кв. 64, тел. (3952) 55-23-70, Юркин Евгений Михайлович, аспирант кафедры хирургии, e-mail: eugene\_82@bk.ru

## ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПЕРХЛОЗОНА НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК У БЕЛЫХ КРЫС

З.Г. Самбуева, Г.Н. Малханова, И.А. Павлов, С.М. Гуляев, А.Г. Мондодоев, С.М. Николаев, Л.Д. Раднаева  
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов, Бурятский институт природопользования СО РАН г. Улан-Удэ директор — чл.-корр. РАН, проф. А.К. Тулохонов)

**Резюме.** В настоящей работе приведены результаты исследования гепато- и нефропротекторного влияния липосомальной формы противотуберкулезного препарата перхлозон в дозе 20 мг/кг массы в экспериментах на белых крысах.

**Ключевые слова:** перхлозон, рыбий жир, печень, почки.

## INFLUENCE OF LIPOSOMAL FORM OF PERKHLZONE ON MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF WHITE RATS LIVER AND KIDNEYS

Z.G. Sambueva, Malkhanova G.L., Pavlov I.A., Gulyaev S.M., Mondodoev A.G., Nikolaev S.M., Radnaeva L.D.  
(Institute of General and Experimental Biology SD RAS Ulan-Ude Buryat Institute of Nature Management SD RAS Ulan-Ude)

**Summary.** It is established that liposomal form of antituberculous medical preparation Perkhlozone displayed hepato- and nephroprotective activity on white rats in experimental condition.

**Key words:** liposomal form, Perkhlozone, morphofunctional condition, white rats.

В клинике туберкулеза проблема гепато-нефропатий приобретает большое значение, так как лечение больных туберкулезом требует длительного, непрерывного приема нескольких препаратов, чаще обладающих токсическим действием. В связи с этим, является актуальным поиск эффективных, но менее токсичных лекарственных форм. Для повышения эффективности лекарственных средств перспективным является использование их в липосомальной форме, что позволит улучшить селективность действия, а также снизить токсичность препаратов. Наряду с этим, введение в липосомы полиненасыщенных жирных кислот повышает биологическую активность препаратов.

Целью настоящей работы явилось определение гепато- и нефротоксичности липосомальной формы перхлозона — высокоэффективного противотуберкулезного препарата, разработанного в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН совместно с Санкт-Петербургским НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ [8].

### Материалы и методы

Фосфолипиды экстрагировали из яичных желтков по классическому методу Folch et al. [2, 11]. Липосомы получали из фосфолипидов с добавлением рыбьего жира в соотношении 2:3 [9] с использованием ультразвука. Опытным путем установлено, что оптимальное время ультразвуковой обработки составляет семь минут, при которой степень загрузки составляет 67%. Продолжительное ультразвуковое воздействие приводило к повышению температуры образцов, что отрицательно отражалось на качестве получаемых липосом, поэтому ультразвуковую обработку проводили с перерывами в три минуты через каждые две минуты. В работе использовали рыбий жир аптечный, который получают из печени тресковых рыб. О высоком качестве данного жира свидетельствовали результаты исследования некоторых его физико-химических свойств: высокое значение йодного числа, характеризующее высокую степень ненасыщенности жирно — кислотных цепей; низкое перекисное число отражает незначительную степень содержания перекисных соединений. Кислотное число характеризует содержание свободных кислот в рыбьем жире (табл. 1).

Таблица 1

Показатель	Характеристика
Цвет	Светло-желтый
Запах	Специфический
Йодное число	161
Перекисное число	0,05
Кислотное число	1,8
Число омыления	190

При исследовании жирно-кислотного состава рыбьего жира методом газо-хромато-масс-спектрометрией было установлено содержание большого количества непредельных жирных кислот, в частности,  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 кислот, что указывает на полиненасыщенность и высокую биологическую активность жира (табл. 2).

Таблица 2

### Жирно-кислотный состав рыбьего жира

Кислоты	Содержание, %
Пальмитоолеиновая C16:1n9	0,989±0,156
Пальмитоолеиновая (изомер) C16:1n7	0,958±0,183
Олеиновая C18:1n9	2,498±0,126
Ваценовая C18:1n7	0,938±0,066
Линоленовая C18:2n6	6,222±0,068
γ-линоленовая C18:3n6	1,930±0,049
α-линоленовая C18:3n3	2,155±0,048
Октодикатриеновая C18:3n4	1,754±0,089
Эйкозатриеновая C20:3n3	1,310±0,038
Эйкозапентаеновая C20:5n3	24,998±1,198
Эруковая C22:1n13	6,372±1,075
Докозапентаеновая C22:5n6	1,834±0,078
γ-докозапентаеновая C22:5n3	5,656±0,316
Докозагексаеновая C22:6n3	23,459±1,594
Генейкозаеновая C21:1	6,725±0,470
Сумма мононенасыщенных жирных кислот	18,48
Сумма полиненасыщенных жирных кислот	72,16
Не определено	9,36

Эксперименты по оценке гепато- и нефротоксичности липосомальной формы проведены на белых крысах линии Wistar обоого пола с массой 180-200 г. На первом этапе исследовано гепатотоксическое действие липосомальной формы перхлозона, на втором — нефротоксическое.

Крысам контрольной группы вводили per os перхлозон в экспериментально-терапевтической дозе — 20 мг/кг массы один раз в сутки в течение двух недель. Вторая группа животных получала липосомальную форму перхлозона в дозе 20 мг/кг, а крысы третьей группы — незагруженные липосомы по аналогичной схеме. Животным интактной группы вводили эквивалентное количество очищенной воды. На первом этапе для оценки гепатотоксичности испытуемых средств определяли у наркотизированных тиопентал — натрием (40 мг/кг) крыс скорость секреции желчи в течение 4 часов, общее количество выделенной желчи, а также содержание в желчи основных ее ингредиентов: билирубина [10], желчных кислот и холестерина [7]. В сыроворотке крови определяли активность трансaminaза, содержание билирубина и холестерина [5]. Для оценки нефротоксичности испытуемых средств у животных определяли диурез по общепринятому методу с 2,5 % водной нагрузкой [1]; депурационную функцию почек оценивали по содержа-



Влияние перхлорона и его липосомальной формы на биохимические показатели сыворотки крови у белых крыс

Группы животных	Показатели			
	АсАТ, ед/л	АлАТ, ед/л	Били-рубин, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
Интактные (Н <sub>2</sub> O)	99,3±9,2	103,0±10,4	5,0±0,3	1,5±0,1
Перхлорон	172,3±11,8	135,0±18,0	6,4±0,4	2,46±0,07
Перхлорон в липосомальной форме	140,0±9,4	145,2±14,0	5,0±0,4*	2,02±0,06*
Липосомы	153,6±14,6	124,3±9,3	5,5±0,6	2,13±0,05*

нию креатинина в сыворотке крови, а также определяли содержание мочевины в сыворотке крови, в моче – белка [5] и скорость клубочковой фильтрации — по клиренсу эндогенного креатинина [3]. Для патоморфологических исследований кусочка печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, готовили срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Часть кусочков печени замораживали, готовили срезы и окрашивали для определения содержания липидов, гликогена, а также активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по Нахласу [4, 6].

### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у крыс, получавших чистый перхлорон, на 14 сутки опыта скорость секреции желчи снижалась на 25-31% соответственно на 2-4 часа наблюдения. Суммарное содержание желчных кислот в желчи снижалось на 18,5%, что свидетельствовало об угнетении синтетической функции печени. Под влиянием перхлорона уменьшалось содержание билирубина в желчи на 13% (табл. 3). Кроме того, в сыворотке крови повышалась активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в 1,5 раза, аланинаминотрансферазы (АлАТ) – на 31%, повышалось содержание билирубина — на 28%, холестерина — на 64%, мочевины — на 34% и креатинина — на 68% (табл.4).

Курсовое введение крысам липосомальной формы перхлорона ограничивало вышеуказанные нарушения желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. В частности, скорость секреции желчи превышала таковую у крыс контрольной группы на 10, 25, 38 и 21% соответственно за 1 — 4 часа наблюдения. Концентрация желчных кислот в желчи сохранялась практически на уровне у интактных крыс. Более того, липосомальная форма перхлорона оказывала стимулирующее влияние на секрецию билирубина с желчью, концентрация которого превышала таковую у животных контрольной группы в 1, 5 раза (табл. 3). При исследовании биохимических показателей сыворотки крови установлено, что у крыс, получавших липосомальную форму перхлорона при сравнении с таковыми у крыс контрольной группы, содержание билирубина было ниже на 22%, холестерина — на

18%, мочевины — на 33% и креатинина — на 31% (табл. 4, 5).

При патоморфологическом исследовании установлено, что в печени у крыс, получавших чистый перхлорон, наблюдаются умеренно выраженные гемодинамические нарушения, отек и инфильтрация печени лейкоцитами, находили участки из гепатоцитов с выраженной гидропической, зернистой и жировой дистрофией, а также обнаруживались микроочаги со скоплениями некротизированных гепатоцитов, активность СДГ и ЛДГ была снижена. У животных, получавших перхлорон в липосомальной форме, изменения в печени были менее выраженными. Лишь в единичных случаях встречали клеточную инфильтрацию, очаги с гепатоцитами, подверженными зернистой дистрофии, гликоген находили в клетках печени в пылевидном состоянии, отсутствовали признаки жировой дистрофии, активность СДГ и ЛДГ была выражена.

Результаты оценки нефротоксичности исследуемых средств приведены в таблице 5, из которой следует, что чистый перхлорон в указанной дозе вызывает повышение уровня креатинина на 68%, мочевины — на 34%, снижение диуреза — на 34%, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — на 38% и повышение содержания белка в моче — на 51%. У крыс, получавших липосомальную форму перхлорона, наблюдали менее выраженное нефротоксическое влияние: уровни креатинина и протеинурии были на 31% и 33% соответственно ниже, а диурез и скорость клубочковой фильтрации — на 42,5% и 29% выше чем у крыс контрольной группы. У животных, получавших липосомы, признаков нефротоксического влияния не выявлено.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что липосомальная форма перхлорона не оказыва-

Таблица 5

Влияние перхлорона и его липосомальной формы на функциональные показатели почек

Показатели	Группы животных			
	Интактные (Н <sub>2</sub> O)	Перхлорон	Перхлорон в липосомальной форме	Липосомы
Диурез, мл/100 г/ч	0,637±0,039	0,416±0,025	0,593±0,037*	0,645±0,034*
Белок в моче, г/л	1,89±0,13	2,86±0,17	2,14±0,12*	1,98±0,08*
Креатинин в сыворотке крови, ммоль/л	46,03±1,73	77,30±4,76	52,90±4,23*	46,03±3,45*
Мочевина, ммоль/л	5,8±0,3	7,8±0,6	5,2±0,2*	5,2±0,3*
СКФ, мл/кг/мин	1,73±0,09	1,07±0,09	1,51±0,11*	1,79±0,12*

ет выраженного токсического влияния на печень и почки, липосомы на основе рыбьего жира предотвращают токсическое влияние самой субстанции. Гепато — и нефропротекторное влияние липосомальной формы перхлорона обусловлено реконструктивными свойствами ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире и особенно с пятью и шестью двойными связями, которых нет в животных жирах и растительных маслах.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.В., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул. — 1972. — 156 с.

2. Биохимия. Практикум для студентов университетов / Под редакцией Асатиани Н. — М.: МГУ, 1989. —

Таблица 3

Влияние перхлорона и его липосомальной формы на скорость секреции и биохимический состав желчи

Группы животных	Скорость секреции желчи в течение 4 часов, мг/мин на 100 г				Общее количество желчи за 1-4 часы, мг/100 г	Желчные кислоты	Билирубин	Холестерин
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч				
Интактные (Н <sub>2</sub> O)	8,1±0,8	8,6±0,2	7,7±0,5	7,5±0,6	1914±96	461,7	15,0	34,40
Перхлорон (контроль)	7,0±0,4	6,4±0,5	5,5±0,3	5,2±0,6	1451±125	376,2	13,0	34,65
Перхлорон в липосомальной форме	7,7±0,4	8,0±0,4*	7,6±0,6*	6,3±0,3*	1776±62*	444,6	20,0	34,70
Липосомы	7,6±0,6	7,5±0,5	7,7±0,3*	8,0±0,5*	1848±81*	490,2	15,0	35,15

Примечание: \* — означает, что здесь и в таблицах 4, 5 различия значимы по отношению к контролю при p≤0,05.

3. Вандер А. Физиология почек. — Спб. — Изд-во "Питер", 2000. — 256 с.
4. Волкова О.Е., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. — М. — 1982. — 304 с.
5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник/Под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
6. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
7. Мирошниченко В.П., Громашиевская Л.Л., Касаткина М.Г.,

- Козачек Г.А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи// Лаб. дело. — 1978. — № 3. — С. 149-153.
8. Патент РФ на изобретение № 1621449 от 25. 10. 1993 г.
  9. Патент РФ на изобретение № 2153328. Способ получения липосом. Тыхеева Н.А., Ламажапова Г.П., Жамсаранова С.Д. Опулб. 27 июля 2000 г.
  10. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина// Проблемы эндокринологии. — 1956. — № 6. — С. 75-78.
  11. Bangham A.D., Horne R.W. // J. Mol. Biol. — 1964. — 8. — P. 660-668.

Адрес для переписки: 670047, Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

© ИСАЕВА Е.Н., ИСАЕВ Ю.С., СЕМИНСКИЙ И.Ж. — 2009

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИОННЫХ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ ЛОКУСОВ D16S539, TH01, D3S51358 У БУРЯТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Е.Н. Исаева, Ю.С. Исаев, И.Ж. Семинский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины и медицинского права, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Исаев, кафедра биологии с курсом медицинской генетики, зав. — д.б.н., проф. А.А. Майборода)

**Резюме.** Широкое применение молекулярно-генетических методов для идентификации личности выявило определенные трудности, связанные с применением стандартов типирования, разработанных для европейской расы. В данной работе показано несоответствие идентификационных локусов Российского стандарта и локусов, выявленных у популяции бурят, проживающих на территории Восточной Сибири. В частности, в исследуемом локусе D3S51358 среди бурят самыми частыми являются аллели 15 и 16, причем частота аллеля 15 почти в два раза превышает рекомендованные данные. Существенная разница отмечается также и в аллелях 14, 17, 18. Аллельные формы 19, 20 среди бурят нами зарегистрированы не были.

**Ключевые слова:** молекулярно-генетическое типирование, буряты Восточной Сибири.

## CRIMINALISTIC ANALYSIS OF THE ALLEL LOCUSES D16S539, TH01, D3S51358 IN THE BURYAT POPULATION OF EAST SIBERIA

E. Isaeva, Y. Isaev, I. Seminskii  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** 117 aborigines of East Siberia were examined by PCR-method (allel locuses D16S539, TH01, D3S51358). In the result, there is difference between allel locuses D16S539, TH01, D3S51358 aborigines of East Siberia and Europe population:

**Key words:** cimnalistic analysis, allel locuses, East Siberia.

Одним из наиболее доказательных методов изучения биологического материала при судебно-медицинских исследованиях является метод молекулярно-генетического идентификационного анализа, в основе которого лежит феномен полиморфизма длин амплифицированных фрагментов ДНК. В качестве маркерных элементов при изучении генома человека, в частности, в экспертной практике при идентификации личности и установлении кровного родства, используются генетические локусы главным образом микро-сателлитной природы, во множестве представленные в геноме человека, обладающие высоким уровнем полиморфизма длины [5,6]. Для того, чтобы определить индивидуализирующее значение выявленного геномного профиля, нужно определить его распространенность в популяции. От частотных характеристик индивидуального аллельного спектра зависит окончательная интерпретация результатов и формулировка вывода эксперта [2,3].

На практике для оценки полученных результатов используются базовыми данными, приводимыми фирмой производителем реагентов используемых в исследованиях или рекомендациями, появившимися в публикациях отечественных производителей [4]. Однако общеизвестно, что наиболее эффективного и объективного использования возможностей типирования того или иного локуса можно достичь, если интерпретация результатов будет происходить с учетом региональной частоты встречаемости у населения аллелей и генотипов [1,9]. Причем, чем ближе соответствие популяционных данных распределению аллелей в регионе, обслуживаемом судебно-медицинской лабораторией, тем выше достоверность результатов генетических исследований.

В частности, территорию Восточной Сибири населяет обширная и довольно изолированная популяция бурят. Многие исследователи рассматривали бурят как единое целое или как «этнический конгломерат», спаянный общими интересами и общностью культуры. Среди бурят распространена легенда о происхождении трех основных племен Прибайкалья от легендарных предков — Булагата, Эхирита и Хоредоя, а основной массы родов — от их сыновей и внуков. Все остальные родоплеменные группы считаются более поздними пришельцами. У родовых отношений была важная функция — функция регулирования семейно-брачных отношений, продолжения рода, что было связано с целой серией сложных обрядов, определенной системой родства, запретов и табу.

В прошлом у бурят и их предков существовала так называемая кольцевая система родства: мужчина из рода А, взявший жену из рода Б, уже не имел права выдать свою сестру в этот род замуж. Следовательно мужчина из рода Б должен искать себе жену а третьем роде В, а мужчина из рода В мог жениться на женщине из рода А. Кольцевая триада — сложное и противоречивое образование: с одной стороны, это закрытая система — для ее существования достаточно трех родов, с другой — открытая, так как основана на однонаправленном характере родства, в котором зять — всегда чужой человек, хурьген (в буквальном переводе — «сосед по ограде», т.е. представитель чужого рода), с которым данный род может вступать в родство, отдавать в этот род своих женщин. Брать же жен можно только в роду тестя, тоже из чужого рода. Следовательно, любой чужой род в данной системе мог оказаться родом или тестя, или зятя. При разделении рода существовал специальный обряд, сохранившийся до начала XX века.

Популяционные частоты аллелей локуса D16S539

Номер аллеля	Длины аллелей п.н.	Частота встречаемости		
		Популяционная выборка бурят	Рекомендуемые частоты фирмой-производителем	Консервативная оценка для европеоидного населения России
8	106	0,067	0,026	0,02
9	110	0,304	0,107	0,13
10	114	0,124	0,079	0,06
11	118	0,175	0,319	0,31
12	122	0,237	0,269	0,37
13	126	0,077	0,167	0,21
14	130	0,015	0,031	0,07
15	134	0	0,002	0,01

Таблица 1

ляющихся родственниками и проживающих на территории Бурятского Автономного округа Иркутской области и Республики Бурятия. Это микросателлитные, тетрамерные локусы, с длиной повторяющейся единицы 4 п.н. Продукты амплификации их колеблются от 100 п.н. до 152 п.н., что дает очевидное преимущество для исследования, как минимальных

Популяционные частоты аллелей локуса TH01

Номер аллеля	Длины аллелей п.н.	Частота встречаемости		
		Популяционная выборка бурят	Рекомендуемые частоты фирмой-производителем	Консервативная оценка для европеоидного населения России
5	128	0	0,007	0,01
6	132	0,139	0,237	0,22
7	136	0,313	0,148	0,17
8	140	0,173	0,117	0,14
9	144	0,269	0,155	0,18
9.3	147	0,101	0,331	0,35
10	148	0,005	0,005	0,03
11	152	0	0	0,01

Таблица 2

количеств, так и сильно деградированной ДНК, что нередко наблюдается в судебно-медицинской экспертной практике. С целью выявления распределения частот встречаемости аллелей локусов D16S539, D3S1358, TH01 было прогенотипировано 97, 108 и 104 человек соответственно. Типирование проводилось в монолокусном формате с помощью ПЦР с использованием системы энзиматической амплификации, руководствуясь методическими рекомендациями «Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (ПДФА) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установления родства» (утверждены приказом Минздрава РФ 19.01.1999 г.) [13,14,15]. Исследование проводили используя сертифицированные и рекомендованные к применению в судебной

Популяционные частоты аллелей локуса D3S51358

Номер аллеля	Длины аллелей п.н.	Частота встречаемости		
		Популяционная выборка бурят	Рекомендуемые частоты фирмой-производителем	Консервативная оценка для европеоидного населения России
11	111	0	0	0,01
12	115	0	0	0,01
13	119	0	0	0,01
14	123	0,023	0,103	0,14
15	127	0,463	0,262	0,27
16	131	0,310	0,253	0,31
17	135	0,130	0,215	0,22
18	139	0,074	0,152	0,15
19	143	0	0,012	0,03
20	147	0	0,002	0,01

Таблица 3

Достаточно разросшийся род через своих «родовичей» решил вопрос о необходимости его разделения. В назначенный день все старейшие представители рода съезжались, молились предкам и на границе родовых участков ломали надвое котел и лук, указывая при этом, что как две половинки котла и две половинки лука никогда не составят больше целого предмета, так и две ветви рода никогда больше не составят одного рода [11].

Как известно, объективным носителем этнокультурного наследия в различные исторические эпохи был сам человек. Но существует и биологическая сторона его природы, когда одновременно он составляет часть естественной исторической общности людей, генетически связанных между собой разной степенью родства. В геноме человека заложены его внутренние и внешние особенности, а родственная группа людей обладает своим определенным комплексом этих особенностей. Замечено, что в силу географических и исторических причин в отдельных этнических группах частота проявления наследуемых признаков варьирует по-разному [7,8,10]. Именно характер распределения тех или иных генов среди представителей определенной общности людей многое может рассказать об этнической истории народа, его миграциях, контактах, или обособлениях в разные периоды [12]. В последнее время появился ряд работ, предлагающих оценку аллельных частот идентификационных локусов в отдельных регионах [12].

В связи с этим нами была поставлена цель — выявить популяционную частоту аллелей локусов D16S539, TH01, D3S51358 у бурятского населения Восточной Сибири.

Было проведено исследование особенностей распределения аллельных и генотипических частот трех STR-локусов D16S539, D3S1358, TH01 в выборке представителей этнических бурят, мужчин и женщин, не яв-

ляющихся родственниками и проживающих на территории Бурятского Автономного округа Иркутской области и Республики Бурятия. Это микросателлитные, тетрамерные локусы, с длиной повторяющейся единицы 4 п.н. Продукты амплификации их колеблются от 100 п.н. до 152 п.н., что дает очевидное преимущество для исследования, как минимальных количеств, так и сильно деградированной ДНК, что нередко наблюдается в судебно-медицинской экспертной практике. С целью выявления распределения частот встречаемости аллелей локусов D16S539, D3S1358, TH01 было прогенотипировано 97, 108 и 104 человек соответственно. Типирование проводилось в монолокусном формате с помощью ПЦР с использованием системы энзиматической амплификации, руководствуясь методическими рекомендациями «Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (ПДФА) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установления родства» (утверждены приказом Минздрава РФ 19.01.1999 г.) [13,14,15]. Исследование проводили используя сертифицированные и рекомендованные к применению в судебной

медицине наборы фирмы АТГ «Биотех» г. Москва. Размеры амплифицированных фрагментов геномной ДНК определяли с использованием локуса специфических аллельных маркеров фирмы производителя.

Данные по распределению аллельных частот представлены в таблицах 1,2,3 и на диаграммах (рис.1,2,3)

На основании исследования выборки из популяции бурят, были выявлены в локусе D16S539 (см. табл. 1, рис.1) существенные различия по аллелю 8. В бурятской популяции он встречается более чем в два раза чаще, а аллель

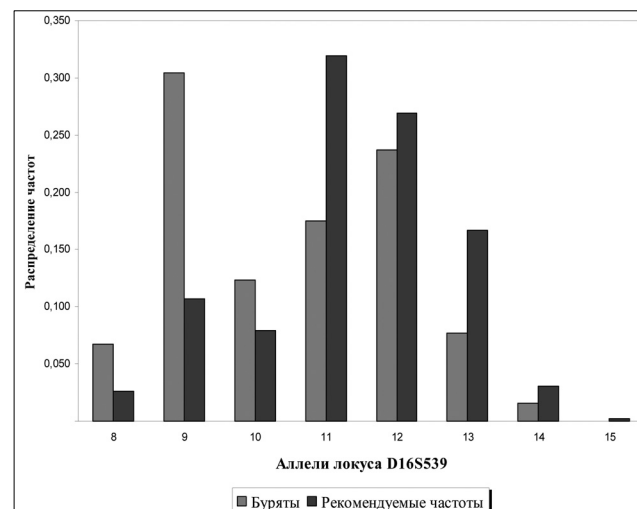


Рис. 1. Диаграмма распределения аллельных частот локуса D16S539

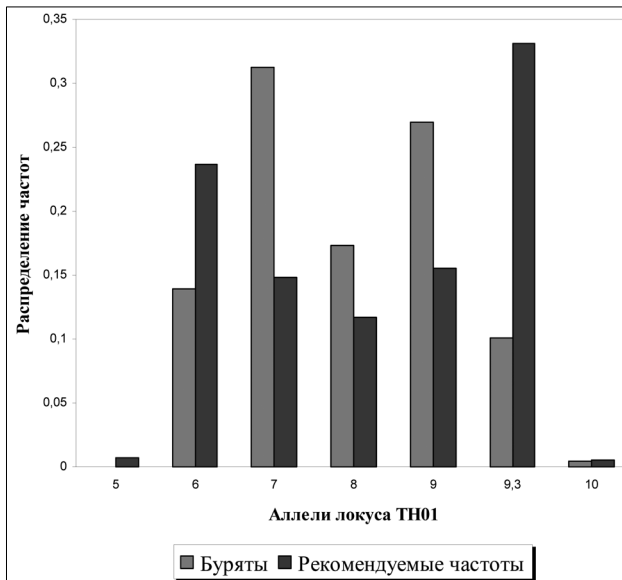


Рис. 2. Диаграмма распределения аллельных частот локуса TH01

9 — почти в три раза чаще, чем в стандарте. В рекомендуемых величинах, редко встречающийся аллель 10, является достаточно частым среди бурят. Так же существенно различаются величины по аллелям 11,13,14. Лишь незначительные различия отмечены по аллелю 12. Редко встречающийся аллель 15 в популяционной выборке бурят нами не был зарегистрирован ни разу.

В локусе TH01 (см. табл.2, рис.2) выявлены существенные различия по всем аллелям (кроме 10). Особо хочется отметить аллель 9.3. Он является самым распространенным во многих популяционных выборках, в то время как в исследуемой выборке у бурят самым распространенным является аллель 7. Редкий аллель 5 среди исследованных бурят нами не был выявлен.

В исследуемом локусе D3S1358(см. табл.3, рис.3) среди бурят самыми частыми являются аллели 15 и 16, причем частота аллеля 15 почти в два раза превышает рекомендуемые данные. Существенная разница отмечается также и в аллелях 14, 17,18. Аллельные формы 19,20 среди бурят нами зарегистрированы не были.

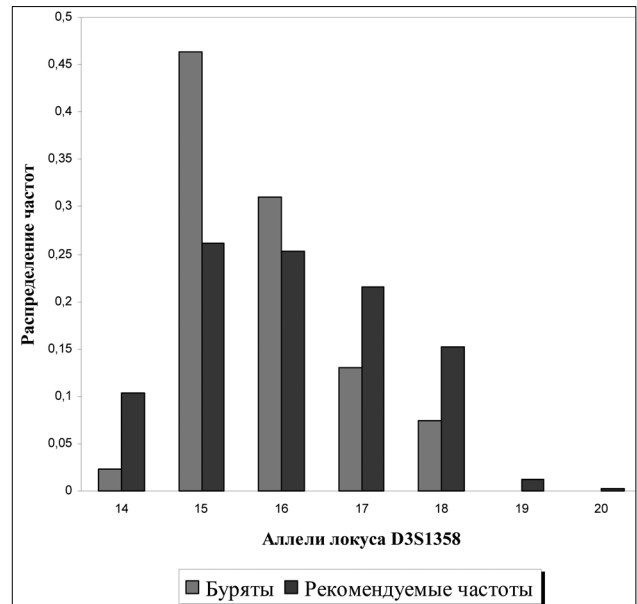


Рис. 3. Диаграмма распределения аллельных частот локуса D3S1358

При сравнительном анализе полученных аллельных частот практически во всех случаях имеются отличия, достигающие по отдельным аллелям критической разницы в частоте. Так же хочется отметить наличие меньшего количества аллельных форм по всем исследуемым локусам среди популяционной выборки бурят (отсутствие аллелей 15; 5; 19 и 20 локусов D16S539, TH01, D3S1358 соответственно). Вышеуказанное подтверждает наличие региональных особенностей в показателях аллельных частот и вызывает необходимость строгого учета генетических различий населения отдельных регионов и этнических популяций. Дальнейшие исследования, направленные на увеличение выборки и на выявление этнических особенностей распределения аллельных частот других используемых в лаборатории тест-систем, позволяют более объективно регламентировать интерпретационную часть молекулярно-генетических экспертных исследований, что в свою очередь, повысит достоверность судебно-медицинских выводов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алтухов Ю.П., Дуброва Ю.Е. Биохимический полиморфизм популяций и его биологическое значение // Успехи соврем. Биологии. — 1981. — Т. 91, №3. — С. 467-480.
2. Ачеркан Н.Н., Зарецкая Е.Ф., Жиленкова Е.В. Применение хромосомного анализа в экспертизе спорного происхождения детей // Судебно-медицинская экспертиза. — 1987. — №4. — С. 50-52.
3. Бедрин Л.М., Загрядская А.П., Томилин В.В., Федоровцев А.Л. Применение принципов теории криминалистической идентификации при исследовании объектов судебно-медицинской экспертизы // Судебно-медицинская экспертиза. — 1990. — №1. — С. 3.
4. Иванов П.Л. Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установления родства // Методические указания. — Минздрав РФ, Москва, 1999. — С. 1-12.
5. Иванов П.Л. О современном состоянии и перспективах развития молекулярно-генетических экспертных исследований в судебно-медицинской службе Российской Федерации // Материалы первого всероссийского совещания — семинара «Состояние и перспективы развития судебно-генетической службы в Российской Федерации». — С.-Петербург, 1998. — С. 111-120.
6. Иванов П.Л., Гуртовая С.В. Молекулярно-генетические подходы в судебно-медицинской идентификации личности и установление кровного родства // Материалы III Всерос. Съезда судебных медиков. — Саратов, 1992. — Вып.2. — С. 273-275.
7. Иванов П.Л., Орехов В.А., Фролова С.А., Земскова Е.Ю., Соловьёва Н.О., Бинько И.А. Анализ генетического разнообразия митохондриальной ДНК в аспекте судебно-экспертной идентификации лично-

- сти // Судебно-медицинская экспертиза. — 2003. — №2. — С. 20-24.
8. Иванов П.Л., Томилин В.В. О современном состоянии и перспективах развития молекулярно-генетических экспертных исследований в судебной медицине Российской Федерации // Проблемы идентификации в теории и практике судебной медицины. — Москва — Владимир, 1996. — Ч. II. — С. 93-96.
9. Исакова И.В. Современное состояние экспертизы спорного происхождения ребёнка // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы детей. Л., 1989. — С. 102-104.
10. Кайданов Л.З. Генетика популяций // М.: Высш. шк., 1996. — С. 139-164.
11. Кондик В.М. Плантарный дерматоглифический полиморфизм народонаселения и его применение в этнической антропологии (генетико-популяционный подход) // Вопросы антропологии. — М., 1989. — №82. — С. 38-53.
12. Корниенко И.В., Афанасьева Г.Ф., Щербаков Е.В., Иванов П.Л. Распределение аллелей локусов HLA DQ A1, LDLR, GYPA, HBGG, D7S8, GC среди населения России // Судебно-медицинская экспертиза. — 2002. — №1. — С. 20-22.
13. Котлярова С.Э., Коваленко С.Н., Шаронова Д.А., Новоселов В.П. Применение метода полимеразной цепной реакции для анализа полиморфных участков генома человека при проведении судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств // Судебно-медицинская экспертиза. — 1994. — №2. — С. 19-21.
14. Ли Ч. Введение в популяционную генетику // М.: Мир. — 1978. — С. 1-555.
15. Мазин А.В., Кузнецов К.Д., Краев А.С. и др. Методы молекулярной генетики и геномной инженерии // Новосибирск: Наука, 1990. — С.32-54.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Исаев Юрий Сергеевич — зав. каф. судебной медицины, профессор

## ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ С ПОМОЩЬЮ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Е.М. Урнева, С.А. Алпатов, Д.А. Аверьянов, А.Г. Щуко, В.В. Малышев  
(Иркутский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова Росмедтехнологии»,  
директор-д.м.н. проф. А.Г. Щуко)

**Резюме.** С помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения были обследованы 70 пациентов (140 глаз) с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Обнаружены выраженные структурно-функциональные изменения на уровне слоя хориокапилляров, мембраны Бруха, пигментного и нейроэпителия сетчатки. На основании комплексной оценки состояния сетчатки можно выделить несколько этапов течения ВМД, что может являться необходимым критерием для своевременного и адекватного лечения.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, сетчатка, оптическая когерентная томография высокого разрешения.

## OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF MACULAR RETINAL RUPTURES IN WET FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

E.M. Urneva, S.A. Alpatov, A.G. Shchuko, V.V. Malyshev  
(Sv. Fedorov Eye Microsurgery Complex, Irkutsk)

**Summary.** 70 patients (140 eyes) with wet form of age-related macular degeneration were examined with Ultra-high Resolution Optical Coherence Tomography. Marked structural and functional changes at the level of choriocapillary layer, Bruch membrane and retinal neuroepithelium were found. On the base of complex assessment of retinal status, it is possible to differentiate several stages of disease course. It could be necessary criterion for opportune and adequate treatment.

**Key words:** age-related macular degeneration, retina, ultra-high resolution optical coherence tomography.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной снижения зрения среди пожилых пациентов в развитых странах [6] и встречается в 58-100% случаев среди лиц старше 70 лет [14]. Патогенез ВМД до конца не изучен. Известно лишь, что основные изменения при ВМД происходят на уровне слоя хориокапилляров, мембраны Бруха и сетчатки [7].

На сегодняшний день предложено много вариантов классификации ВМД.

В основе классификации D. Gass (1967) лежит оценка дистрофических изменений макулы, выявляемых с помощью флюоресцентной ангиографии (ФАГ). Несмотря на несомненные преимущества ФАГ, методика может быть применена только в ограниченном количестве случаев. Например, ангиография будет мало информативна при так называемой «скрытой» хориоидальной неоваскуляризации, которая составляет большинство случаев наиболее агрессивной влажной ВМД. А.С. Bird, N.M. Bressel и соавт. [6] в 1995 предложили интернациональную классификацию, которая детально учитывала глубину и площадь поражения сетчатки, степень выраженности неоваскуляризации и т.д. Классификация оказалась громоздкой и не нашла практического применения.

В клинике традиционно выделяют 2 типа ВМД: сухую и влажную. Сухая, или неэкссудативная макулодистрофия включает как атрофические, так и гипертрофические изменения в макуле. Прежде всего, это мягкие и твердые друзы, которые располагаются под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и состоят в основном из продуктов метаболизма клеток пигментного эпителия [11]. Приблизительно у 10-20% больных сухая ВМД постепенно переходит во влажную, или экссудативную форму, которая характеризуется развитием патологической хориоидальной неоваскуляризации.

В настоящее время ВМД считается заболеванием, в этиопатогенезе которого участвуют генетические и эпигенетические факторы, а так же факторы окружающей среды. Все они взаимодействуют между собой и вносят свой вклад в риск развития заболевания [8,12,13]. При ВМД происходит накопление продуктов метаболизма в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС), плотность его уменьшается, мембрана Бруха становится более плотной и гидрофобной [4]. В дальнейшем в патологический процесс включаются нарушения в системе комплимента, ведущие к экспрессии цитокинов и изменению баланса между протеолитическими ферментами и их ингибиторами. Это по-

тенцирует разрушения в пигментном и нейроэпителии. На фоне заболевания происходит более активная выработка эндотелиального фактора роста сосудов, что является мощным стимулятором ангиогенеза. По данным Grossniklaus с соавт., (2007), рост новообразованных сосудов может распространяться вначале под ПЭС и вызывать его отслойку (1 тип неоваскуляризации) [9]. В дальнейшем происходит перфорация ПЭС и отслойка уже нейроэпителия (2 тип). По мере прогрессирования процесса формируется хориоидальная неоваскулярная мембрана, увеличивается количество соединительной ткани и, как правило, формируется фиброзный рубец [10]. Возникает необратимое ухудшение зрения до сотых в течение года.

Одной из новых методик, которые позволяют с максимальной точностью оценить состояние сетчатки и, что особенно важно, пигментного эпителия и хориокапилляров, является оптическая когерентная томография (Optical Coherence Tomography — OCT) [1]. Это бесконтактная неинвазивная технология, которая позволяет выявить и количественно оценить состояние хориокапилляров, мембраны Бруха, пигментного и нейроэпителия сетчатки и прилежащего стекловидного тела. OCT высокого разрешения с точностью до 5 мкм даёт срезы исследуемых тканей, а получаемые изображения практически идентичны гистологическим срезам [2,3,5]. Возможность многократного повторения исследований и сохранение полученных результатов в памяти компьютера позволяет проследить динамику патологического процесса, определить стадию его развития.

Соответственно, основной целью нашего исследования явилось исследование изменений хориокапилляров, мембраны Бруха, пигментного и нейроэпителия, а также витреомакулярного интерфейса у пациентов с ВМД на разных стадиях ее развития, используя для этого возможности оптической когерентной томографии высокого разрешения.

### Материалы и методы

Обследованы 70 пациентов (140 глаз) с влажной формой возрастной макулярной дегенерации (ВВМД). Учитывая, что патологический процесс, как правило, захватывает оба глаза и протекает в разной степени выраженности, то оценка OCT признаков ВМД производилась в каждом глазу отдельно. У 10 пациентов были симметричные изменения на обоих глазах, поэтому они были

отнесены к одной группе. Возраст пациентов варьировал от 57 до 88 лет. В представленной группе было 51 (72,8%) женщин и 19 (23,2 %) мужчин.

Всем больным было произведено стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включающее, оптическую когерентную томографию высокого разрешения (ОСТ-HD Cirrus фирмы «Zeiss Meditec Inc»). Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета компьютерных программ «Statistica for Windows 5.0». Данные обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и вычислен показатель значимости различий. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты были разделены на 6 групп (табл.1). В первую группу вошли 37 пациентов — 37 глаз (26,4%), у которых отмечались начальные проявления ВМД, так называемая пре-хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ). Вторую группу составили 20 пациентов — 22 глаза (15,7%) с отслойкой пигментного эпителия (ПЭС). В третью группу вошли 14 пациентов — 17 глаз (12,1%), у которых отмечалась не только отслойка ПЭС, но и отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС). Четвертую группу 27 пациентов-29 глаз (20,7%) составили больные с признаками явной ХНВ. В пятую и шестую группу отнесены пациенты с такими поздними клиническими проявлениями, как кистовидный макулярный отек — 13 пациентов-16 глаз (11,4%), и фиброз, 19 пациентов — 19 глаз (13,5%).

Таблица 1

Этапы развития влажной формы возрастной макулярной дегенерации (n=140 глаз)

Этапы развития ВМД		Пациенты с ВМД, Кол-во глаз %
1) ПреХНВ		37 (26,4 %)
2) Стадия первых клинических признаков	ОСТ признаки отслойки ПЭС	22 (15,7 %)
	ОСТ признаки отслойки ПЭС+НЭС	17 (12,1 %)
3) Стадия явных клинических признаков, ХНМ	ОСТ признаки явной ХНМ	29 (20,7 %)
4) Стадия поздних клинических признаков	ОСТ признаки кистовидного макулярного отека	16 (11,4 %)
	5,ОСТ признаки фиброза	19 (13,5 %)

У 1 группы пациентов острота зрения была не изменена (таблица 2). По данным электронной периметрии снижение световой чувствительности сетчатки было минимальным. Толщина сетчатки в области центральной ямки незначительно отличалась от нормы и в среднем составила  $223,7 \pm 12,38$  мкм (от 144 до 333 мкм), парафовеолярно  $310,9 \pm 5,59$  мкм (от 250 до 395 мкм). В тоже время было отмечено снижение прозрачности слоя фоторецепторов, неравномерность толщины слоя пигментного эпителия, его единичные дефекты и наличие друз (рис. 1).

У пациентов 2 группы диагностирована серозная отслойка пигментного эпителия. Расстройства зрения при этом были минимальны и заключались в умеренном снижении зрения до  $0,52 \pm 0,04$  ед. ( $0,95-0,25$  ед.), искажении линий при исследовании на сетке Амслера. При выполнении ОСТ у этих пациентов была выявлена отслойка ПЭС в виде проминирующего в стекловидное тело правильного купола с пологими склонами (рис. 2). Толщина сетчатки над зоной отека была снижена и составила —  $215,4 \pm 4,29$  мкм (от 106 до 280 мкм). Высота серозной отслойки ПЭС варьировала в пределах  $359 \pm 5,5$  мкм (от 122 до 800 мкм). В парафовеолярной области отмечено увеличение толщины сетчатки по сравнению предыдущей группой исследуемых пациентов и составила  $353,2 \pm 6,72$  мкм (от 301-570 мкм). Протяженность изменений определялась по меридиану, соответствующему максимальному размеру выявленных

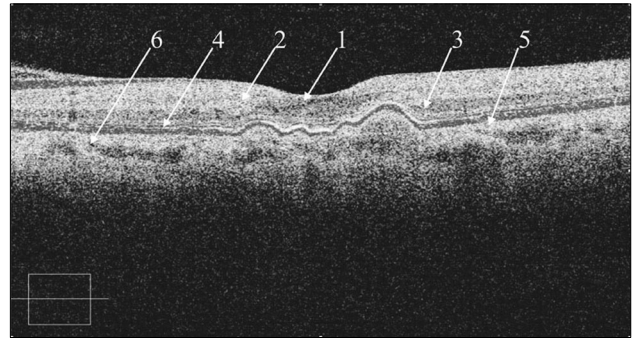


Рис. 1. ОСТ макулы пациента с латентной стадией ВМД. Макула имеет правильный профиль с углублением в центре. Слой сетчатки хорошо дифференцируются, равномерные по толщине. Прозрачность слоя фоторецепторов снижена. На уровне пигментного эпителия отмечается волнообразное истончение, без явных признаков разрыва ПЭС. В области центральной ямки жёлтого пятна сетчатка составила в среднем около 170 мкм, у края фовеа — 250 мкм. 1 — слой фоторецепторов, 2 — слой нервных волокон, 3 — биполярные клетки, 4 — пигментный эпителий сетчатки, 5 — слой хориокапилляров, 6-хориоидея.

патологических изменений, и составила  $2455,4 \pm 187$  мкм (от 1087 до 4500 мкм). Нарушения дифференциации слоёв сетчатки на данном этапе были минимальными. Полость между ПЭС и слоем хориокапилляров заполнена оптически прозрачной жидкостью. Пигментный эпителий частично сохранен и прослеживается в виде ярко-красной линии относительно одинаковой толщины. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов этой группы наблюдаются более выраженные изменения, которые могут указывать на прогрессирование патологического процесса на уровне ПЭС сетчатки в макулярной области.

У 3 группы больных кроме отслойки пигментного эпителия, наблюдалось некоторое отделение нейроэпителия от ПЭС. В этой группе значительного изменения остроты зрения не произошло. Острота зрения составила  $0,57 \pm 0,05$  ед. ( $0,95-0,35$  ед.). В то же время пациенты отмечали значительное искажение предметов. При проведении электронной периметрии выявлена депрессия световой чувствительности сетчатки в виде появления относительных скотом. На ОСТ диагностирована неравномерная по высоте, волнообразная проминенция сетчатки и ПЭС в стекловидное тело. Сетчатка вместе с пигментным эпителием приподнята над хориоидеей в виде купола с несколькими вершинами, переходящими одна в другую. Толщина сетчатки на вершине купола варьировала от 141 до 304 мкм, в среднем составив  $179 \pm 4,7$  мкм. В парафовеолярной области сетчатка также была утолщена —  $349 \pm 5,5$  мкм (от 280 до 478 мкм). Высота отслойки сетчатки составила  $424 \pm 5,7$  мкм (от 100

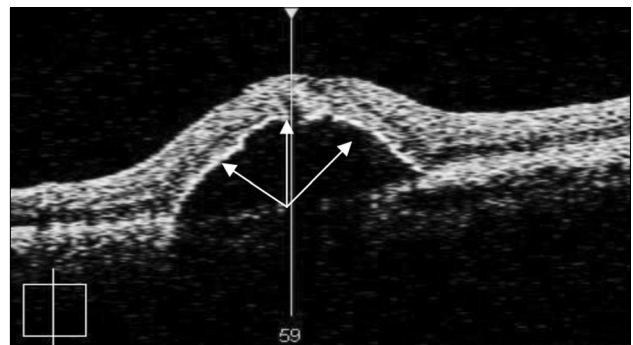


Рис. 2. ОСТ макулы левого глаза пациентки с ВМД и отслойкой пигментного эпителия. Сетчатка возвышается над хориоидеей в виде правильного купола высотой 541 мкм. Изменений в слое хориокапилляров не определяется. Пигментный эпителий визуализируется, как сплошная красная линия. Полость между ПЭС и слоем хориокапилляров заполнена оптически прозрачным содержимым. Архитектоника слоев нарушена минимально. Прозрачность слоя фоторецепторов несколько снижена на вершине купола. Заметных изменений в прилежащем стекловидном теле нет. Толщина сетчатки над отслойкой, в фовеа 237 мкм, парафовеолярно 333 мкм. Протяженность очага поражения 2876 мкм.

Результаты сравнительного анализа показателей состояния зрительной системы у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации

Показатели состояния зрительной системы	Группы пациентов					
	1 (Пре-ХНМ)	2 (Отслойка ПЭС)	3 (Отслойка ПЭС+НЭС)	4 (ХНМ)	5 Кистовидный макулярный отек	6 Фиброз
	(n=37)	(n=22)	(n=17)	(n=29)	(n=16)	(n=19)
Визометрия без коррекции монокулярно, ед.	<b>0,50±0,07</b>	<b>0,3±0,08</b> p1-2<0,01	<b>0,27±0,06</b> p1-3<0,001 p2-3<0,001	<b>0,13±0,04</b> p1-4<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,001	<b>0,05±0,03</b> p1-5<0,001 p2-5<0,001 p3-5<0,001 p4-5<0,05	<b>0,05±0,01</b> p1-6<0,05 p2-6<0,001 p3-6<0,001 p5-6<0,05
Визометрия с коррекцией, монокулярно, ед.	<b>0,73±0,09</b>	<b>0,52±0,04</b> p1-2<0,01	<b>0,57±0,05</b> p1-3<0,001 p2-3<0,05	<b>0,3±0,07</b> p1-4<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,001	<b>0,11±0,05</b> p1-5<0,05 p2-5<0,001 p3-5<0,001 p4-5<0,05	<b>0,05±0,01</b> p1-6<0,001 p2-6<0,001 p3-6<0,001 p4-6<0,05 p5-6<0,05
Световая чувствительность, дБ.	<b>958,5±0,30</b>	<b>907,5±0,37</b> p1-2<0,05	<b>900±0,3</b> p1-3<0,001 p2-3<0,05	<b>806,3±0,37</b> p1-4<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,001	<b>579±0,42</b> p1-5<0,05 p2-5<0,001 p3-5<0,001 p4-5<0,001	<b>562,8±0,37</b> p1-6<0,001 p3-6<0,001 p4-6<0,05 p5-6<0,05
Визоконтрастометрия, усл. Ед.	<b>18,2±0,37</b>	<b>15,2±0,46</b> p1-2<0,05	<b>15,0±0,48</b> p1-3<0,05 p2-3<0,05	<b>10,2±0,46</b> p1-4<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,05	<b>6,15±0,32</b> p1-5<0,05 p2-5<0,001 p3-5<0,001 p4-5<0,001	<b>5,7±0,46</b> p1-6<0,001 p2-6<0,001 p3-6<0,001 p5-6<0,001
Никтометрия, сек	<b>28,3±2,8</b>	<b>48,1±1,91</b> p1-2<0,05	<b>50±2,5</b> p1-3<0,001 p2-3<0,001	<b>67,4±4,16</b> p2-4<0,001 p3-4<0,001	<b>149±5,6</b> p1-5<0,05 p2-5<0,05 p3-5<0,001 p4-5<0,001	<b>152,8±9,21</b> p1-6<0,001 p2-6<0,001 p4-6<0,05 p5-6<0,001
Толщина в фовеоле, мкм	<b>223,7±12,38</b>	<b>215,4±4,29</b> p1-2<0,001	<b>179±4,7</b> p1-3<0,001 p2-3<0,05	<b>175,4±4,2</b> p1-4<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,001	<b>126±4,5</b> p1-5<0,05 p2-5<0,001 p3-5<0,001 p4-5<0,001	<b>127,7±4,29</b> p2-6<0,001 p3-6<0,001 p4-6<0,001 p5-6<0,05
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	<b>310,9±5,59</b>	<b>353,2±6,72</b> p1-2<0,05	<b>349±5,5</b> p1-3<0,05 p2-3<0,001	<b>348,8±6,72</b> p1-4<0,001 p2-4<0,001 p3-4<0,05	<b>415±6,0</b> p1-5<0,001 p1-2<0,001 p2-4<0,05 p1-5<0,001 p3-5<0,001	<b>419,6±6,72</b> p1-6<0,05 p2-6<0,001 p3-6<0,001 p4-6<0,05 p5-6<0,05
Высота дегенеративных изменений, мкм		<b>359±5,5</b> p1-2<0,05	<b>424±5,7</b> p1-3<0,001 p2-3<0,001	<b>208±5,5</b> p2-4<0,001 p3-4<0,05	<b>395±5,8</b> p1-5<0,001 p2-5<0,001 p3-5<0,001	<b>313±5,7</b> p1-6<0,001 p2-6<0,05 p3-6<0,001 p4-6<0,05
Протяженность дегенеративных изменений, мкм		<b>2455,4±187</b> p1-2<0,05	<b>2415±135</b> p1-3<0,001 p2-3<0,001	<b>2012,2±211</b> p2-4<0,001 p3-4<0,05	<b>3192±200</b> p1-5<0,001 p2-5<0,001 p3-5<0,001 p4-5<0,001	<b>3291,2±105</b> p1-6<0,001 p3-6<0,001 p4-6<0,001 p5-6<0,001

до 838 мкм). Протяженность поражения тканей составлял в среднем 2415±135 мкм (от 610 до 3804 мкм). Нарушена дифференциация слоев сетчатки. Полость между ПЭС и слоем хориокапилляров заполнена прозрачной жидкостью. Пигментный эпителий прослеживается в виде волн, переходящих друг в друга. Видны участки истончения и возможные места разрыва ПЭС. Слой хориокапилляров местами уплотнен, местами разрушен. По периферии купола определяются экссудативная отслойка слоя фоторецепторов, которая на томограмме видна в виде а-эхогенных полостей неправильной формы (рис. 3). Очевидно, что данный процесс сопровождается разрывом связи не только между сосудистой оболочкой и сетчаткой, но и слоях самой сетчатки глаза. Это ещё более усугубляет нарушение обменных процессов в макуле, тем самым, способствуя гибели фоторецепторов и снижению центрального зрения.

У следующей группы при проведении ОСТ была обнаружена отслойка нейроэпителия и ПЭС. Под отслоенным комплексом определяется оптически более плотная ткань протяженностью 2012±211 мкм (от 1220 до 3500 мкм), фиксированная основанием к слою хориокапилляров (рис. 4). Протяженность изменений измерялась по меридиану, соответствующему максимальному размеру выявленных патологических изменений. Учитывая офтальмоскопическую картину и показания ОСТ, данная ткань может быть расценена, как хориокапиллярная неоваскулярная мембрана (ХНМ) без явных фиброзных изменений. Хотя большая

часть слоёв сетчатки изменена, острота зрения оставалась довольно высокой и составляла 0,3±0,07 ед. (от 0,7 до 0,05 ед.), что можно объяснить относительной сохранностью фоторецепторов. Появление неоваскулярного комплекса может свидетельствовать, что в патологическом процессе

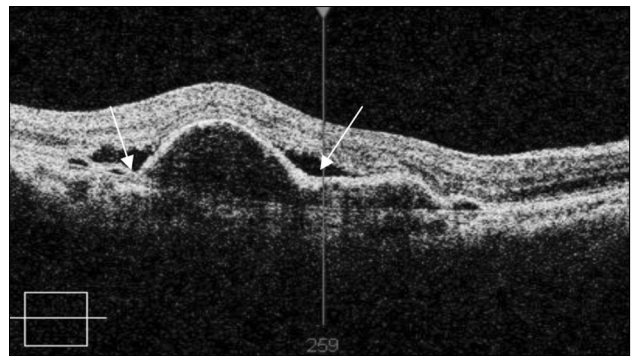


Рис. 3. ОСТ макулы правого глаза пациентки с ВМД, осложнённая отслойкой пигментного и нейроэпителия. Определяется отслойка ПЭС в виде волн разной высоты. Стрелкой указан дефект ПЭС, через который, возможно, идёт просачивание жидкости. У основания главного купола — отслойка нейроэпителия. Прозрачность слоя фоторецепторов снижена. Толщина сетчатки в области фовеа 160 мкм, парафовеолярно 350 мкм. Протяженность серозной отслойки составляет 2761 мкм, высота — до 441 мкм.

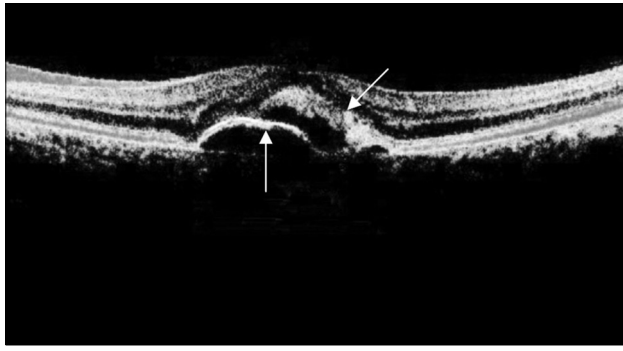


Рис. 4. ОСТ макулы левого глаза пациентки с ВМД с формированием хронической неоваскулярной мембраны (ХНМ). На линейном скане определяется экссудативная отслойка пигментного и нейроэпителия сетчатки. Между пигментным и нейроэпителием видно объёмное образование умеренной оптической плотности (ХНМ). Пигментный эпителий на отдельных участках разрушен. Наилучшее повреждение ПЭС отмечается в месте прорастания ХНМ. Сетчатка над ХНМ истончена до 112 мкм, структура её не определяется. Парафовеолярно толщина сетчатки составляет 318 мкм. Протяженность отслойки ПЭС и нейроэпителия составляет 2211 мкм, высота до 320 мкм.

участвует не только пигментный и нейроэпителий, но и слой хориокапилляров, из которого прорастают новообразованные сосуды.

В 5 группе пациентов обнаружены изменения макулы в виде кистовидного макулярного отека. У этих пациентов отмечалось значительное снижение зрительных функций в виде ухудшения остроты зрения  $0,11 \pm 0,05$  ед. (от  $0,25$  до  $0,006$  ед.). На ОСТ (рис. 5) толщина, не измененной сетчатки в центре, составляла, в среднем  $126 \pm 4,5$  мкм (от 12 до 400 мкм). Основная часть сетчатки представлена в виде округлых полостей размером от 40 до 180 мкм в диаметре с прозрачным содержимым. Кистовидные полости располагаются веерообразно, в виде лепестков цветка. Более узкая часть полостей находится в центре, ближе к хориоиде. Основные слои нейросетчатки в зоне поражения дифференцируются с трудом. Слой пигментного эпителия разру-

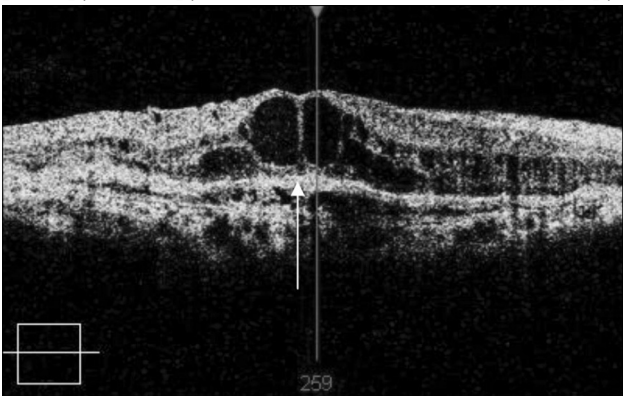


Рис. 5. ОСТ макулы правого глаза с ВМД, осложнённой кистовидным макулярным отёком. В слое фоторецепторов видны множественные округлые полости с оптически прозрачным содержимым. Оптическая проницаемость слоя фоторецепторов значительно снижена. Диаметр интратретинальных кист от 67 до 125 мкм, более крупные располагаются центрально, мелкие — веерообразно по краям. Толщина сетчатки в фовеа составляет 361 мкм, протяженность процесса 3498 мкм, высота 253 мкм. Во всех слоях сетчатки видны грубые дистрофические изменения. Между пигментным и нейроэпителием определяется объёмное образование умеренной оптической плотности (ХНМ).

шен и представлен в виде фиброзно-изменённой ХНМ. В субретинальных слоях отмечены грубые дистрофические изменения в виде разрушенного слоя хориокапилляров.

У последней 6 группы выявлен отек сетчатки с формированием грубого фиброзного рубца. Все пациенты при этом отмечали значительное снижение зрения, искажение предметов. При проведении электронной периметрии выявлено наличие абсолютной скотомы в проекции фовеолярной области, что может свидетельствовать о грубых нарушениях в сетчатке. На ОСТ — значительное утолще-

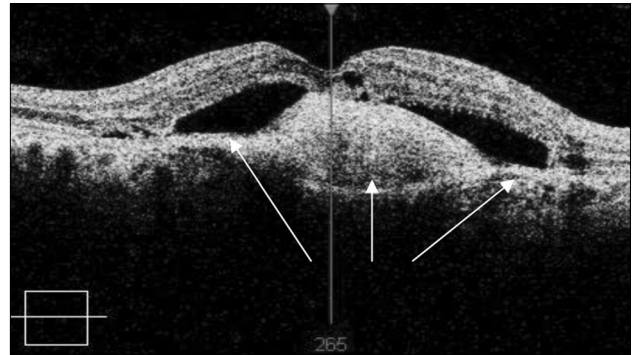


Рис. 6. ОСТ макулы правого глаза пациента с ВМД с грубым субретинальным фиброзом. Определяется массивный оптически плотный очаг, спаянный со слоем хориокапилляров — фиброзно-изменённая ХНМ. В центре рубец представляет собой плотное овальное образование толщиной 265 мкм. Видно, что фиброз распространяется далеко за пределы главного рубца и достигает границ отслоенной сетчатки. Пигментный эпителий разрушен и отсутствует. Нейроэпителий приподнят за счет ХНМ и экссудативной отслойки. Прозрачность слоя фоторецепторов резко снижена. Сетчатка отслоена по ширине до 2157 мкм. Толщина сетчатки в области фовеа 160 мкм, парафовеолярно 336 мкм. Интратретинальные кисты указывают на выраженность дегенеративного процесса в сетчатке.

ние среза сетчатки, наличие интратретинальных кист (рис. 6). Сетчатка приподнята в виде купола за счет кистозных изменений, но, прежде всего в связи с наличием под сетчаткой обширного фиброзного рубца. По сравнению с показателями ОСТ предыдущей группы, можно увидеть, что субретинальный очаг очень плотный и неоднородный по структуре. Наиболее рефлекторный участок располагается в зоне, прилежащей к внутренним слоям сетчатки. Важно отметить, что наряду с образованием плотного рубца различной площади и объема на этой стадии происходит выраженная дегенерация, как сетчатки, так и подлежащей хориоиде. Слой пигментного эпителия не определяется, т.к. полностью разрушен. Толщина слоя фоторецепторов сетчатки в центре составила  $127 \pm 4,29$  мкм (от 61 до 282 мкм). За счет наличия субретинального фиброза сетчатка в центре возвышалась на  $313 \pm 5,7$  мкм (от 110 до 748 мкм) над уровнем слоя ПЭС и хориокапилляров. Протяженность фиброза составляла  $3291 \pm 105$  мкм (от 1379 до 5320 мкм).

На всех этапах исследования можно отметить статистически значимые изменения (табл. 2.) функциональных показателей, таких как острота зрения, световая чувствительность сетчатки, никто — и визоконтрастометрия. Так же отметим, что с помощью ОСТ высокого разрешения удалось выявить статистически значимые структурно-морфологические изменения в слоях сетчатки (толщина сетчатки в фовеоле и фовеа, протяженность и высоты дегенеративных изменений) и определить неизвестные ранее закономерности развития данного заболевания. Выявлено, что на первом этапе происходит образование отслойки ПЭС. При дальнейшем развитии патологического процесса происходит и отслойка нейроэпителия. Причиной этого может быть как просачивание жидкости из хориокапилляров через повреждённый ПЭС, так и экссудация из ХНВ, которую на данном этапе не удаётся выявить с помощью ОСТ. В дальнейшем, на фоне прогрессирования заболевания появляется возможность визуализировать ХНВ с помощью оптической томографии. Последующее развитие процесса приводит к образованию фиброзного рубца, кистовидного макулярного отёка или географической атрофии. Следует отметить, что нельзя разграничивать эти понятия, так как, возможно, они являются разными стадиями одного процесса, а каждая форма лишь может превалировать в каждом индивидуальном случае. Ни в одном случае не было выявлено тракционного воздействия на сетчатку со стороны стекловидного тела. Это может быть ещё одним свидетельством того, что в основе формирования ВМД лежат патологические процессы, развивающиеся в хориокапиллярах, мембране Бруха, пигментном эпителии и нейроэпителии сетчатки.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Д.А., Алтатов С.А., Букина В.В., и др. Оптическая когерентная томография/Под ред. А.Г. Шуко, В.В. Малышев. — Иркутск, 2005. — 112 с.
2. Алтатов С.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. Закономерности формирования идиопатических макулярных разрывов // Вестник офтальмологии. — 2001. — №5. — С. 30-33.
3. Жукова С.И., Шуко А.Г., Малышев В.В. Оптическая когерентная томография сетчатки в комплексной оценке структурно-функциональных изменений зрительной системы при различных стадиях пигментного ретинита // Офтальмохирургия. — 2004. — №3. — С.38-42.
4. Кравчук Е.А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз. // Вестник офтальмологии. — 2004. — Т.120. — №5. — С.48-51.
5. Шпак А.А., Огородникова С.Н. Трехмерная оптическая когерентная томография высокого разрешения // Офтальмохирургия. — 2007. — №3. — С.61-65.
6. Bird A.C., Bressler N.M., Bressler S.B., et al. An International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age Related Macular Degeneration Special Article // Survey of Ophthalmology. — 1995. — V. 39. — P. 367-374.
7. Gass J.D.M. Pathogenesis of disciform detachment of neuroepithelium III. Senile disciform macular degeneration // Am. J. Ophthalmology. — 1967. — V.63. — P. 617-644.
8. Gorin M. B., Breitner J. C. S., De Jong P.T., et al. The genetics of age-related macular degeneration // *Molecular Vision*. — 1999. — Vol. 5. — P. 29.
9. Grossniklaus H. E., et al. **Histopathologic and Ultrastructural Findings of Surgically Excised Choroidal Neovascularization** // *Arch Ophthalmology*. — 1998. — V.116. — P. 745-749.
10. Lafaut B.A., Aisenbrey S., Broecker C.V., et al. **Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age-related macular degeneration** // *Br. J. Ophthalmology*. — 2000. — V.84. — P. 1269-1274.
11. Mullins M., Olvera A., Stone C. E. Fibulin-5 distribution in human eyes: Relevance to age-related macular degeneration // *Experimental Eye Research*. — 2007. — Vol. 84(2). — P. 378-380.
12. Seddom J. M. Familial aggregation of age-related maculopathy // *Am. J. Ophthalmology*. — 1998. — V.123. — №2. — P.199-206.
13. Tuohy G. Researchers promise personalised blood test to detect risk of AMD // *EuroTimes*. — 2008. — Vol. 13. N 7-8. — P. 50.
14. Williams R.A., Brady B.L., Thomas R.J. The psychosocial impact of macular degeneration // *Arch. Ophthalmology*. — 1998. — V. 116 (4). — P. 514-520.

Адрес для переписки: 664033 г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337,  
Урнева Екатерина Марковна-врач-офтальмолог, E-mail: shishkinamntk@mail.ru

© БОНДЫРЕВ Ю.А., ПУШКАРЕВ Б.Г. — 2009

#### ИЗМЕНЕНИЕ СТЕПЕНИ ОКСИГЕНАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА МИКРОСОСУДОВ КОЖИ ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ЭРИТЕМЫ КОЖИ, ВЫЗВАННОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

Ю.А. Бондырев, Б.Г. Пушкарев

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

**Резюме.** В работе исследовано изменение степени оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле кожи в процессе развития эритемы, индуцированной ультрафиолетовым (УФ) излучением в спектральном диапазоне 280-320 нм (УФ-В излучением). Установлено, что начало процесса снижения степени оксигенации гемоглобина в микрососудах УФ облученного участка кожи при развитии фотоэритемы определяется не временем с момента УФ облучения, а происходит вследствие возрастания гиперемии. Показано, что снижение степени оксигенации гемоглобина при развитии фотоэритемы обусловлено уменьшением объемного кровотока и может быть не связано с избирательным расширением венозных микрососудов.

**Ключевые слова:** эритема, УФ-В, оксигенация, гемоглобин.

#### CHANGING OF SKIN MICROVESSELS HEMOGLOBIN OXYGENATION DEGREE IN PROGRESS OF SKIN ERYTHEMA, INDUCED BY ULTRAVIOLET RADIATION

YU.A. Bondyrev, B.G. Pushkarev  
(SC RRS SB RAMS, Irkutsk)

**Summary.** In this work was explored changing of hemoglobin oxygenation degree for skin microvessels in process of UVB induced erythema development. It is installed that beginning of process reduction of oxygenation degree is not a function of time since UVB irradiations, but occurs in consequence of giperemea development. It is shown that the reduction of oxygenation degree is conditioned by reduction of volume blood flow and can not be associated with selective venous microvessels dilatation.

**Key words:** erythema, UVB oxygenation, hemoglobin, (haemoglobin).

В ответ на ультрафиолетовое облучение (УФО) кожи в достаточно большой (эритемогенной) дозе происходит увеличение кровенаполнения микрососудов кожи (гиперемия), что приводит к покраснению (эритеме) облученного участка кожи. Особенностью эритемы, вызванной УФ-В (280-320 нм) излучением (УФ-В эритемы) является её «двухкомпонентность». Более 20 лет существует модель УФ-В эритемы, исследованная для кожи человека и кролика, включающая совокупность автономных «оксигемоглобинового» и «(дезоксигемоглобинового)» компонентов. Эритема кожи, вызванная УФ-В излучением в дозе 2 МЭД (две минимальных эритемогенных дозы — около 400 Дж/м<sup>2</sup>) в самом начале развития покраснения носит оксигемоглобиновый характер, затем на период 5-8 часов степень оксигенации гемоглобина в микрососудах кожи снижается (гемоглобиновая или, точнее, дезоксигемоглобиновая эритема), после чего степень оксигенации опять возрастает (оксигемоглобиновая эритема). Считается, что оксиге-

моглобиновая эритема соответствует возрастанию кровенаполнения артериальной части терминальных сосудов, а дезоксигемоглобиновая обусловлена увеличенным кровенаполнением венозной части микрососудов [4].

Согласно современным представлениям [3], развитие эритемы (гиперемии) кожи обязательно сопряжено с вазодилатацией резистивных сосудов и обусловлено как увеличением доли открытых капилляров, так и возрастанием местного гематокрита — через расширенные артерии в капиллярную сеть поступает кровь с относительно высоким содержанием эритроцитов, а плазматические капилляры становятся функционирующими. Повышение вязкости крови (обусловленное ростом капиллярного гематокрита) увеличивает сопротивление току крови. При сохранении гиперемии, объёмный кровоток, достигнув максимума, начинает уменьшаться за счёт снижения скорости движения эритроцитов — количество эритроцитов в микроциркуляторном русле (МЦР) кожи при этом может возрастать.

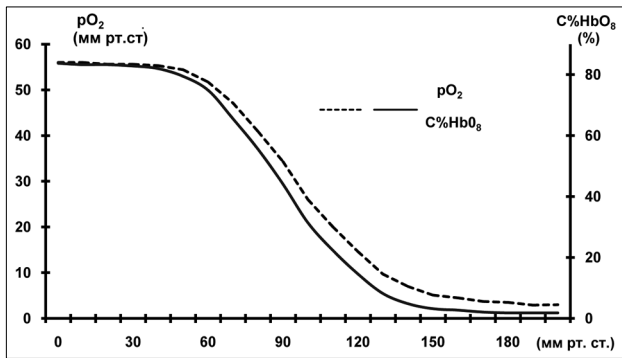


Рис. 1. Изменение  $pO_2$  в коже руки и  $C\%HbO_8$  в микрососудах кожи с эритемой в области предплечья в зависимости от давления в манжете тонометра, пережимающей магистральные сосуды плеча.

В капиллярах, при уменьшении линейной скорости движения клеточных элементов, структурирование потока нарушается, что также вызывает возрастание сопротивления току крови. Замедление течения крови способствует формированию эритроцитарных агрегатов, заполняющих просвет капилляров, что приводит к дальнейшему снижению скорости движения эритроцитов и формированию микростаза [3]. Данный механизм, вероятно, и является основной причиной образования дезоксигемоглобиновой УФ-В эритемы, которая не является устойчивым состоянием — при наличии положительной обратной связи даже кратковременное воздействие на терминальные сосуды какого-либо сосудорасширяющего фактора (в том числе механическое воздействие) может привести к быстрой смене дезоксигемоглобиновой эритемы на оксигемоглобиновую. Причиной возрастания кровотока в МЦР может быть и сосудистая реакция на ишемию.

Сосудорасширяющее действие оказывает эндотелий — зависимый фактор, представляющий собой молекулу монооксида азота ( $NO\bullet$ ), индукция которого в кератиноцитах активируется в ответ на УФ-В облучение [5]. Развитие УФ-В эритемы сопровождается ростом количества мононуклеаров, способных продуцировать  $NO\bullet$  с помощью (индуцибельной)  $NO\bullet$ -синтазы. В облучённом участке кожи, а на период 6 — 8 часов вокруг венул УФ-В облученного участка кожи образуется лейкоцитарная муфта [6], но роль миграции лейкоцитов в эритемогенезе не выяснена.

Согласно нашим данным [1] при дозе УФО около 2 МЭД, в кинетике УФ-В эритемы можно наблюдать два максимума — на 3-8 и 10-20 часов после УФО. С ростом дозы УФО выраженность первого компонента (быстрая эритема) снижается, а второго (задержанная эритема) возрастает. Двухкомпонентная кинетика развития УФ-В эритемы кожи свиней отмечена в работе [7], но авторы ошибочно считают, что подобная особенность УФ-В эритемы для людей в литературе не описана. М.Ю. Писцов, обнаруживший двухкомпонентность УФ-В эритемы, предположил различные механизмы индукции этих компонентов на основании того, что аппликация антиоксиданта на УФ облученный участок кожи снижала эритему через 24

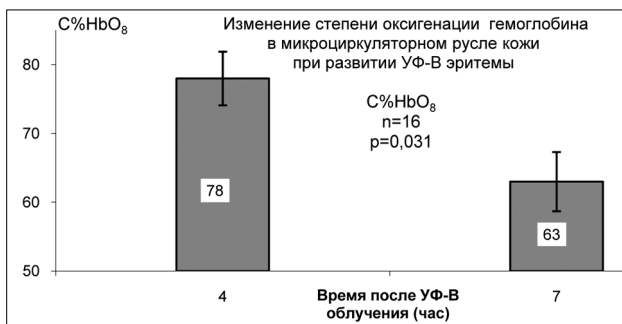


Рис. 2. Измерение относительной концентрации оксиформы гемоглобина. Исследование характера УФ-В эритемы через 4 ( $C\%HbO_8=78\%$ ) и 7 часов ( $C\%HbO_8=63\%$ ) после УФ облучения в дозе около 2,5 МЭД у кролика с лейкопенией.

часа после облучения (оксигемоглобиновый компонент) и не снижала эритему на 5-8 часов после облучения (дезоксигемоглобиновый компонент) [4]. В свете современных представлений об изменениях в МЦР кожи в процессе развития фотоэритемы предлагаемый принцип разделения эритемы на компоненты требует уточнения.

Целью работы является уточнение механизмов уменьшения степени оксигенации гемоглобина в МЦР кожи при развитии УФ-В эритемы, которые могут быть связаны с селективной дилатацией венул, выходом лейкоцитов в очаг воспаления или снижением кровотока.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлась кожа человека и кролика с эритемой, вызванной УФ-В облучением. Индукция УФ-В эритемы проводилась облучением участка кожи площадью 1-2  $cm^2$  ртутно-кварцевой лампой ДРШ-500 через светофильтр БС-3 толщиной 5 мм, не пропускающий излучение с длиной волны короче 280 нм. Эритемогенное действие УФ-А (320-400 нм) излучения (содержащегося в спектре излучения лампы) считалось незначительным.

Зависимость степени оксигенации гемоглобина от содержания гемоглобина в коже исследована на двух кроликах (28 измерений), исследование влияния лейкопении на эритему также было проведено на двух кроликах (16 измерений). Связь между степенью оксигенации, парциальным давлением кислорода в коже и давлением в манжете тонометра демонстрирует типичная, хорошо воспроизводимая зависимость, полученная при измерении этих параметров в коже предплечья человека.

Основными методами исследования были стандартный метод полярографии (электрод Кларка), позволяющий неинвазивно определять содержание кислорода в коже пациента и методы спектрофотометрии кожи в диффузно отраженном свете, адаптированные для измерения количества и степени оксигенации гемоглобина и представляющие собой развитие авторских методик из работы [2]. В работе (в соответствии с [2]) принято, что количество или (средняя) концентрация гемоглобина произвольной степени оксигенации ( $CHb$ ) является суммой концентраций оксиформы ( $CHbO_8$ ) и дезоксиформы ( $CHbO_0$ ) гемоглобина ( $CHb = CHbO_8 + CHbO_0$ ). Степень оксигенации гемоглобина ( $C\%HbO_8$ ) определена как относительная концентрация оксиформы гемоглобина, выраженная в процентах:  $C\%HbO_8 = 100 \times CHbO_8 / CHb$

Снижение степени оксигенации гемоглобина эритроцитов вследствие уменьшения кровотока осуществлялось пережатием сосудов плеча человека, которое производилось манжетой тонометра. При наложении на плечо и давлении в манжете выше 250 мм рт. ст., практически полностью останавливался кровоток в коже дистальных (по отношению к манжете тонометра) отделах руки. Снижение кровотока приводило к уменьшению (регистрируемой методом спектрофотометрии) степени оксигенации гемоглобина крови в микрососудах и пропорциональному уменьшению парциального давления кислорода в коже, измеренного методом полярографии. При остановке кровотока в течение 10-20 мин.  $pO_2$  и  $C\%HbO_8$  в коже с эритемой (как и в нативной коже) в дистальных отделах руки снижались практически до нуля. При снижении давления в манжете ниже систолического, кровоток начинал восстанавливаться. Скорость изменения давления в манжете тонометра в эксперименте не превышала 10 мм рт. ст. за 1 минуту. Моделирование лейкопении проводилось девятикратным снижением концентрации лейкоцитов на третий день после инъекции 400 мкг (100 мкг/кг) циклофосфамида в краевую вену уха кролика.

Статистическая обработка цифрового материала проведена методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$  и доверительные интервалы рассчитывались при доверительной вероятности 95%. Значимость различия, отмеченная на графиках, рассчитывалась для сравниваемых значений. Статистическая обработка проведена с использованием программ Statistica 6 (Stat Soft,

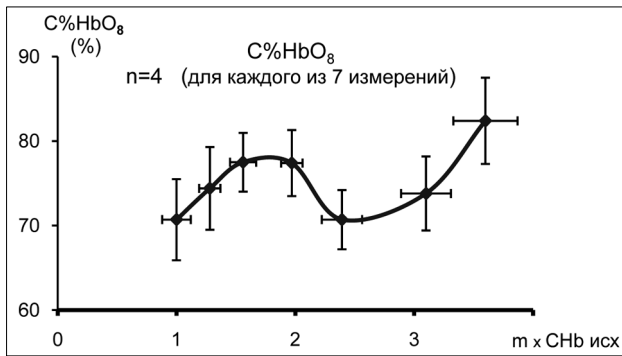


Рис. 3. Изменение степени оксигенации гемоглобина в МЦР кожи в зависимости от количества гемоглобина (СНб =  $m \times$  СНб исх) в микрососудах через 8 часов после УФ-В облучения в интервале доз от 1 до 5 МЭД. Изменение количества гемоглобина СНб проведено относительно его исходного содержания — (СНб при  $m = 1$  равно СНб исх.)

USA, 1999).

### Результаты и обсуждение

Для демонстрации того, что измеренная методом спектрофотометрии степень оксигенации гемоглобина в микрососудах кожи с УФ эритемой (и без неё) может быть снижена уменьшением кровотока, а не селективной вазодилатацией венул, проведено измерение парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) и С%НbO<sub>8</sub> в коже предплечья с эритемой вызванной УФ-В облучением в дозе 2,5 МЭД при нарушении кровоснабжения конечности вследствие пережатия сосудов плеча манжетой тонометра.

Приведённые на зависимости  $pO_2$  и С%НbO<sub>8</sub> в коже с эритемой в области предплечья от давления в манжете тонометра зависимости показывают, что степень оксигенации гемоглобина в микрососудах прямым образом связана с содержанием кислорода в ткани и уменьшение степени С%НbO<sub>8</sub> в процессе развития эритемы может быть вызвано уменьшением объёмного кровотока, а не увеличением объёма крови (вследствие селективной вазодилатации венул), депонированной в венозной части МЦР кожи (рис. 1).

Через 6-8 часов после УФ-В облучения в эритемогенной дозе наблюдается выход лейкоцитов из венул облученного участка кожи [6]. Существуют механизмы влияния выхода лейкоцитов в очаг воспаления на вазодилатацию микрососудов, и проявление дезоксигемоглобиновой эритемы может определяться этими процессами. Для проверки возможности формирования дезоксигемоглобиновой эритемы при отсутствии лейкоцитарной муфты, УФ-В эритема была изучена у кролика с лейкопенией.

На рисунке 2 представлен результат спектрофотометрии диффузно отраженного света кожей кролика с эритемой от дозы 2,5 МЭД УФ-В. Как видно из рисунка, для кролика с лейкопенией дезоксигемоглобиновая фаза эритемы сохранилась, что опровергает сделанное предположение о возможном влиянии выхода лейкоцитов на характер эритемы. Лейкопения кролика не снижает выра-

женность дезоксигемоглобиновой фазы УФ-В эритемы и, следовательно, миграция лейкоцитов в очаг воспаления не влияет на изменение степени оксигенации гемоглобина в микрососудах кожи при развитии УФ-В эритемы. Можно предположить, что степень выраженности дезоксигемоглобиновой эритемы не является функцией времени, прошедшего после УФ облучения. Автор работы [4] делает вывод о зависимости С%НbO<sub>8</sub> от времени после УФ облучения (снижение С%НbO<sub>8</sub> на период 5-8 часов) на основании исследования кинетики УФ-В эритемы от близких (около 2 МЭД) доз облучения. Для проверки справедливости вывода была измерена С%НbO<sub>8</sub> в микрососудах кожи с эритемой, развившейся через 8 часов после УФ-В облучения от различных доз УФО.

С увеличением дозы УФО степень выраженности эритемы, как и СНб в микрососудах кожи, измеренная методами спектрофотометрии, возрастает. По оси абсцисс на графике отложено изменение содержания гемоглобина, измеренное по отношению к исходному (до УФ-В облучения) количеству гемоглобина в МЦР.

Изменение С%НbO<sub>8</sub> происходит не монотонно с ростом СНб — при удвоении содержания гемоглобина в микрососудах (по отношению к исходному содержанию) степень оксигенации начинает снижаться с ростом СНб. Очевидно, это обусловлено уменьшением линейной скорости движения эритроцитов. Когда содержание гемоглобина возрастает в три раза, степень оксигенации вновь начинает возрастать, что, вероятно, сопряжено с ростом линейной скорости эритроцитов. Результаты позволяют утверждать, что выраженность дезоксигемоглобиновой фазы УФ-В эритемы определяется не временем после облучения, а степенью кровенаполнения МЦР кожи. Степень оксигенации гемоглобина в МЦР кожи через 8 часов после УФ-В облучения зависит от количества гемоглобина в микрососудах (определяемого дозой УФО) и, следовательно, проявление дезоксигемоглобиновой фазы УФ-В эритемы определяется степенью развития гиперемии, а не временем с момента УФ облучения. Таким образом, дезоксигемоглобиновая эритема является не компонентом, а фазой развития УФ-В эритемы, так как для её проявления не требуется специфический медиатор и снижение С%НbO<sub>8</sub> может быть не сопряжено с избирательным увеличением объёма крови, депонированной в венозной части МЦР кожи.

Так как данное исследование исключает возможность представления УФ-В эритемы как совокупности оксигемоглобиновой и дезоксигемоглобиновой компонентов, проявляющихся в разных временных интервалах, требуется создание новой модели двухкомпонентной УФ-В эритемы, в которой степень выраженности двух конкурирующих компонентов (быстрой и задержанной эритемы) определяется дозой УФ-В облучения.

Изучение изменений в системе микроциркуляции в процессе развития стерильного, строго дозированного воспаления, вызванного облучением ультрафиолетом, позволит проводить разработку методов динамической диагностики, например, микроциркуляторных нарушений. Знание механизмов, приводящих к изменениям в системе микроциркуляции в ответ на действие УФО, даст возможность исследовать работу систем организма, ответственных за эритемогенез.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондырев Ю.А. Корытов Л.И. Анализ кинетики эритемы кожи, вызванной УФ-излучением. //Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2004. — Т. 90 № 8. — С.427.
2. Бондырев Ю.А. Устройство и метод для определения содержания оксигенированной и дезоксигенированной форм гемоглобина в крови кожных и других покровов. //Гомеостаз. Его механизмы и коррекция. Республиканский сборник научных трудов. //Под ред. Г.И. Косицкого. — М.: 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1987. — С.42-45.
3. Патологическая физиология. Учебник / Под ред. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого и др. — М.: Триада-Х, 2000. — 574 с.
4. Писцов Ю.М. Механизм развития эритемы кожи при воздей-

ствии ультрафиолетового излучения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Минск, 1985. — 23с.

5. Chang H.R., Tsao D.A., Wang S.R., Yu H.S. Expression of nitric oxide synthases in keratinocytes after UVB irradiation. //Arch Dermatol Res. — 2003. — Vol.295(7). — P.293-299.

6. Eaglstein W.H., Sakai M., Mizuno N. Ultraviolet radiation-induced inflammation and leukocytes. //J. Invest. Dermatol. — 1979. — Vol. 72(2). — P.59-63.

7. Reischl S., Henrich J., Schauburger G. Time course and dose-response-relationship of the UVB and UVC erythema of pigs. //13th Int. Cong on Photobiology — San Francisco, 2000. — P. 136.

Адрес для переписки: 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный 100, НЦ РВХ СО РАМН. E-mail: bondyrev@mail.ru.  
Юрий Анатольевич Бондырев м.н.с. лаборатории функциональной диагностики научно-лабораторного отдела  
НЦ РВХ СО РАМН, Борис Георгиевич Пушкарёв — научный руководитель отдела экспериментальной хирургии  
НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

## ЦИРКАДНЫЕ КОЛЕБАНИЯ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ

Н.А. Ильяманова, В.В. Горбунов

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин)

**Резюме.** Целью данной работы было исследование взаимосвязи между изменениями показателей variability ритма сердца и жирнокислотным составом мембран эритроцитов у больных нейроциркуляторной дистонией. Выявлено, что при недостаточном снижении LF/HF в ночное время наблюдается более выраженная разбалансировка жирнокислотного состава мембран эритроцитов за счет увеличения пула насыщенных и снижения содержания полиненасыщенных жирных кислот и высокий риск развития артериальной гипертензии.

**Ключевые слова.** Variability ритма сердца, жирные кислоты, нейроциркуляторная дистония.

## CIRCADIAN FLUCTUATIONS OF HEART RATE VARIABILITY AND FAT ACID'S STRUCTURE OF MEMBRANES ERYTHROCYTE IN PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

N.A. Ilyamankova, V.V. Gorbunov

(Chita State Medical Academy)

**Summary.** The purpose of the given work was research of interrelation between changes of parameters of heart rate variability and fat acid's structure of membranes erythrocyte in patients with neurocirculatory dystonia. It is revealed, that in persons with insufficient decrease of LF/HF at night, more expressed disbalance fat acid's structure of membranes erythrocyte due to increase in a pool sated and decrease in the maintenance of polyunsaturated fat acids is observed.

**Key words:** variability of heart rate, fat acids, neurocirculatory dystonia.

Вегетативные расстройства — одна из актуальных проблем современной медицины. Как показали многочисленные эпидемиологические исследования, в общей популяции вегетативные расстройства встречаются примерно у 70% женщин и 30% мужчин, преимущественно трудоспособного возраста [4]. Характер реакции организма на стресс зависит от исходного состояния регуляторных механизмов вегетативной нервной системы. Дисбаланс звеньев вегетативной нервной системы с повышением активности симпатического и угнетением парасимпатического отделов является одним из патогенетических механизмов возникновения нейроциркуляторной дистонии (НЦД), становления гипертензивной болезни, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [1].

Артериальная гипертензия и атеросклероз являются системным поражением соединительной ткани, проявляющейся в увеличении размера клеток, накопление матрикса, снижения эластичности и утолщения стенки артерии. Это происходит в результате нарушения транспорта насыщенных и полиеновых жирных кислот, приводящих к изменению активности "ионных" каналов и повышению микровязкости мембран, что в свою очередь вызывает гипернатри- и кальцемию цитозоля. Все это приводит к пролиферации гладкомышечных клеток, резистентности к вазодилататорам, гиперреакции на вазоконстрикцию [7,9].

В ряде научных исследований выявлено, что изменение variability ритма сердца (BPC) выступает как предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако изучение взаимосвязи между изменениями BPC и жирнокислотного состава мембран эритроцитов у больных НЦД не проводилось. Учитывая вышеперечисленное, целью нашей работы явилось изучить характер изменения вегетативной регуляции сердечного ритма и жирнокислотного состава мембран эритроцитов при НЦД.

### Материалы и методы

НЦД — это заболевание, относящееся к группе функциональных и проявляющееся сердечно-сосудистыми, респираторными и вегетативными расстройствами, астенией, плохой переносимостью стрессов и физических нагрузок [1]. Выраженность составляющих НЦД синдромов может быть различной, но чаще всего имеют место поражения сердечно-сосудистой системы. Было обследовано 54 мужчины, больных НЦД (средний возраст 25,5±4,1

года), находившихся на лечении в ревматологическом отделении Дорожной клинической больницы на ст. Чита 2. Диагноз выставлялся на основании диагностических признаков по В.И. Маколкину и С.А. Аббакумову (1996). Диагноз является достоверным при наличии 2 и более «основных» и не менее 2 из «дополнительных» признаков.

К основным признакам относились кардиалгии различного характера; респираторные расстройства; лабильность пульса и артериального давления, «неспецифические» изменения зубца Т на ЭКГ, синдром ранней реполяризации желудочков; положительная ортостатические и гипервентиляционные пробы.

К дополнительным признакам относились тахикардия; брадикардия; экстрасистолия; признаки гиперкинетического состояния кровообращения; вегетативно-сосудистые симптомы; психоэмоциональные расстройства; низкая физическая работоспособность; доброкачественный анамнез без формирования «грубой» патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Исключающими диагнозом НЦД являлись: увеличение размеров сердца, диастолические шумы, блокады левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады II-III степени, пароксизм желудочковой тахикардии, мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность [4]. Всем больным проводились общеклинические исследования, включающие общий анализ крови, мочи, липидный спектр, исследование глазного дна, ЭКГ, ЭхоКГ.

Пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ посредством кардиомонитора Astrocard® Holter System-2F. Для оценки вегетативного баланса рассчитывали суточные временные и спектральные показатели BPC. Во временной области оценивались следующие параметры: SDNN, SDANN, SDNN, pNN50, rMSSD. В нашем исследовании проводился анализ следующих спектральных показателей: LF, HF, LF/HF, VLF [1].

Всем исследуемым определялась концентрация насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (НЖК, МНЖК и ПНЖК) в мембранах эритроцитов. Экстракцию липидов из эритроцитов осуществляли по методу К.М. Синяк и соавт. (1976). Фракционный состав жирных кислот представлен следующими высшими жирными кислотами: миристиновой (C<sub>14:0</sub>), пентадекановой (C<sub>15:0</sub>), пентадеценной (C<sub>15:1</sub>), пальмитиновой (C<sub>16:0</sub>), пальмитоолеиновой (C<sub>16:1</sub>), гептадекановой (C<sub>17:0</sub>), гептадеценной (C<sub>17:1</sub>), стеариновой (C<sub>18:0</sub>), олеиновой (C<sub>18:1</sub>), линолевой (C<sub>18:2ω6</sub>), α-линоленовой (C<sub>18:3ω3</sub>), γ-линоленовой

Показатели variability ритма сердца в исследуемых группах

Показатели	НЦД		Контроль M[25;75]	Гипертоническая болезнь	
	Недостаточное снижение LF/HF M[25;75]	Достаточное снижение LF/HF M[25;75]		Недостаточное снижение LF/HF M[25;75]	Достаточное снижение LF/HF M[25;75]
SDNN, мс	150,7[124; 166] * #	169[138; 190]	183,17[162; 200]	146,2[124; 158] * #	158[134; 180]
SDANN, мс	146[124;172] * #	164 [134; 182]	187,1[164; 187]	131,4[107; 152] * #	160,2[142; 192] *
rMSSD, мс	42,2[24;73]	46,06[36; 51]	47,2[26; 75]	42,21[23; 62]	43,47[20; 67]
pNN50, %	13,11 [2,8;19,06] * #	18,37[10,4; 25,54]	20,81[3,86; 36,88]	12,45[4,13; 17,26] * #	17,7[10,5; 22,20]
ULF, мс <sup>2</sup>	19452 [13077;24504] * #	26389 [17432; 27758]	43070 [27562;36973]	18638,9 [13322; 24504] * #	23873 [15866; 31793] * #
VLF, мс <sup>2</sup>	3388[2047; 4388] * #	2617 [1527;3340]	2296[1462; 3397]	2801[2400; 3793] * #	2784 [14563765]
LF, мс <sup>2</sup>	1934[1414; 2169] * #	1630 [1354;1978]	1500[917; 1933]	2249[1141; 3454] * #	1779 [10052249]
HF, мс <sup>2</sup>	393,8[115;458] * #	741,4 [400;845]	835,61[150; 1423]	337,29[135; 389] * #	699 [381;887]

Примечание: \* p < 0,05 по сравнению с лицами контрольной группы; # — p < 0,05 по сравнению с НЦД с достаточным снижением LF/HF. Все данные представлены в виде средней (M) и 25 и 75 перцентелей.

(C<sub>18:3ω6</sub>), дигомо-γ-линоленовой (C<sub>20:3ω6</sub>), арахидоновой (C<sub>20:4ω6</sub>), эйкозопентаеновой (C<sub>20:5ω3</sub>), докозопентаеновой (C<sub>22:5ω3</sub>).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6,0. Вариационные ряды тестировались на нормальность. Учитывая неравномерное распределение признака, использовались методы непараметрической статистики. Сравнение проводилось с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p < 0,05.

### Результаты и обсуждения

По классическим представлениям, ВРС является интегральным показателем состояния вегетативной нервной системы, отражающим соотношение ее симпатического и парасимпатического звеньев [3]. При анализе абсолютных значений ВРС у пациентов с НЦД и гипертонической болезнью достоверных отличий от контрольной группы не выявлено.

Важнейшее значение в прогнозе развития сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит циркадным колебаниям показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, таким как степени снижения частоты сердечных сокращений, артериального давления в ночное время [1,10]. В связи с этим мы разделили пациентов НЦД и гипертонической болезнью I стадии в зависимости от циркадных колебаний ВРС по интегральному параметру-коэффициенту LF/HF. О достаточном уменьшении симпатического влияния в ночное время свидетельствует снижение уровня показателя LF/HF на 10% и более в ночное время [3]. Таким образом, были сформированы следующие группы исследуемых: первая — пациенты с

НЦД с недостаточным снижением LF/HF — 28 человек (средний возраст 29,5±5,1 года), вторая группа — НЦД с достаточным снижением LF/HF — 26 человек (средний возраст 30,1±4,54 года). Больные гипертонической болезнью так же были разделены на две группы: с недостаточным снижением LF/HF — 15 человек (средний возраст 31,5±4,1 года), вторая группа — с достаточным снижением LF/HF — 9 человек (средний возраст 30,8±3,34 года). Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин (средний возраст 31,1±3 года). При анализе абсолютных значений параметров ВРС в сформированных группах установлено, что у пациентов с НЦД с достаточным снижением LF/HF и гипертонической болезнью с достаточным снижением LF/HF данные не отличаются от показателей контроля. А у

больных с НЦД с недостаточным снижением LF/HF абсолютные значения большинства параметров ВРС достоверно ниже контрольной группы и сопоставимы с данными группы с гипертонической болезнью с недостаточным снижением LF/HF (табл. 1).

При исследовании жирнокислотного состава мембран эритроцитов у больных НЦД в целом были обнаружены статистически значимо более высокие значения уровня миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой и стеариновой, и более низкое содержание арахидоновой, линолевой и линоленовых жирных кислот. У больных гипертонической болезнью по сравнению с контрольной группой и больными НЦД были обнаружены статистически значимо более высокие значения фракций НЖК и МНЖК: миристиновой, пентадекановой, пентадециновой, пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и более низкое содержание ПНЖК: линолевой, α-линоленовой, арахидоновой, эйкозопентаеновой, докозопентаеновой.

При разделении исследуемых в зависимости от циркадных колебаний ВРС на группы были получены результаты, представленные в таблице 2.

При анализе полученных данных, установлено, что в группе больных с НЦД с недостаточным снижением LF/

Таблица 2

Жирные кислоты мембран эритроцитов в исследуемых группах

ВЖК	Контроль	НЦД		Гипертоническая болезнь	
		Достаточное снижение LF/HF	Недостаточное снижение LF/HF	Достаточное снижение LF/HF	Недостаточное снижение LF/HF
C <sub>14:0</sub> %	1,19±0,24	1,22±0,17	1,51±0,3*#	1,24±0,08&	2,41±1,2**#
C <sub>15:0</sub> %	0,50±0,41	0,64±0,08*	1,29±0,09**#	1,01±0,1*#&	1,54±0,2**#
C <sub>15:1</sub> %	0,80±0,33	0,95±0,25	1,35±0,22*#	1,14±0,2*#&	1,48±0,3**#
C <sub>16:0</sub> %	24,86±2,3	25,41±1,79	26,06±0,86	25,75±3,3&	28,2±1,4**#
C <sub>16:1</sub> %	2,99±0,62	2,88±0,54	3,19±1,23*#	2,79±0,78&	3,87±0,4**#
C <sub>17:0</sub> %	0,34±0,09	0,48±0,15*	0,86±0,09*#	0,5±0,03*#&	1,02±0,1**#
C <sub>17:1</sub> %	0,86±0,13	0,91±0,17	1,08±0,16*	0,97±0,11	1,27±0,4**#
C <sub>18:0</sub> %	15,20±1,3	15,45±1,06	16,38±0,6**#	15,78±0,9&	16,4±1,2**#
C <sub>18:1</sub> %	16,57±2,3	16,89±1,04	17,52±1,5*	17,04±1,3	18,8±1,4**#
C <sub>18:2ω6</sub> %	10,24±3,1	10,11±0,55	9,64±0,39*#	9,98±0,76	7,75±0,6**#
C <sub>18:3ω3</sub> %	4,07±0,17	3,94±0,25	3,87±0,28	3,72±0,34&	2,2±0,05**#
C <sub>18:3ω6</sub> %	1,05±0,76	1,09±0,5	1,41±0,26*#	1,14±0,42&	1,65±0,6**#
C <sub>20:3ω6</sub> %	0,82±0,48	0,87±0,36	1,23±0,19*	0,93±0,24&	1,52±0,3*#&
C <sub>20:4ω6</sub> %	10,86±2,0	10,35±1,54	7,04±0,65*#	9,17±1,13&	6,33±1,14**#
C <sub>20:5ω3</sub> %	4,23±0,91	4,12±0,38*	3,17±0,57*#	3,97±0,14**#	2,53±0,19**#
C <sub>22:5ω3</sub> %	5,42±1,78	5,32±0,38	5,18±0,42#	4,94±0,33&	3,82±0,9*#&

Примечание: \* p < 0,05 по сравнению с лицами контрольной группы; # — p < 0,05 по сравнению с первой группой НЦД; & — p < 0,05 по сравнению со второй группой НЦД.

HF зафиксировано значимое повышение уровня НЖК и МНЖК за счет миристиновой (на 21% и 19,2%), пентадекановой (на 61,2% и 50,38%), пентадеценной (на 40,7% и 29,6%), пальмитиновой (на 6,2% и 9,7%), гептадекановой (на 60,46% и 44,18%), стеариновой (на 7,76% и 5,58%) по сравнению с контрольной группой и группой больных НЦД с достаточным снижением LF/HF соответственно ( $p < 0,05$ ). Среди ПНЖК отмечается достоверное снижение линолевой (на 6,06% и 4,64%), арахидоновой (на 25,5% и 21,3%), эйкозопентаеновой (на 25,05% и 23,05%) по сравнению с контрольной группой и группой больных НЦД с достаточным снижением LF/HF соответственно ( $p < 0,05$ ). Эти данные сопоставимы с данными, полученными у пациентов с гипертонической болезнью с недостаточным снижением LF/HF, которые достоверно отличаются от контроля и группы НЦД с достаточным снижением LF/HF практически по всем исследованным жирным кислотам.

Менее выраженная разбалансировка жирнокислотного состава мембран эритроцитов зафиксирована в группе пациентов с гипертонической болезнью с достаточным снижением LF/HF. Выявлены следующие достоверные изменения: повышение уровня пентадекановой (на 50,4% и 36,6%), пентадеценной (на 29,82% и 18,81%), понижение уровня эйкозопентаеновой (на 25,05% и 23,07%) по сравнению с контрольной группой и группой больных НЦД с достаточным снижением LF/HF соответственно ( $p < 0,05$ ). При сравнении групп больных НЦД и гипертонической болезнью с недостаточным снижением LF/HF выявлены межгрупповые значимые различия лишь по уровню дигомо- $\gamma$ -линоленовой и докозопентаеновой кислот.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важном значении нарушений циркадных колебаний ВРС в формировании стабильной артериальной гипертензии у больных НЦД. Именно в группе пациентов с НЦД с нарушением циркадных колебаний ВРС выявлен более тяжелый дефицит ПНЖК. ПНЖК выполняют в клетках две функции — структурную и регуляторную. ПНЖК в

структуре фосфолипидов формируют мембраны клеток. Чем больше полиненасыщенных жирных кислот содержат фосфолипиды клеточной мембраны, тем ниже вязкость мембраны и выше активность всех встроенных в мембрану рецепторов, транспортных и сигнальных систем [6,11]. ПНЖК используются в качестве предшественников синтеза эйкозаноидов и лейкотриенов. Эйкозаноиды локально регулируют функцию эндотелия, что играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции [2]. Возникший дефицит ПНЖК запускает длительный многостадийный процесс, приводящий в итоге к развитию эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии и атеросклерозу [5,8].

Таким образом, абсолютные значения временных и спектральных показателей ВРС при НЦД и гипертонической болезни не отличаются от контроля. При гипертонической болезни в 76%, при НЦД в 41% наблюдается нарушение циркадного колебания ВРС, проявляющееся недостаточным снижением LF/HF в ночное время. Изменения циркадного колебания ВРС сопровождается достоверным снижением абсолютных значений показателей ВРС. При гипертонической болезни и НЦД с нарушением циркадных ритмов ВРС наблюдаются сопоставимые нарушения жирнокислотного состава мембран эритроцитов, характеризующиеся увеличением удельного веса насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и снижением большинства полиненасыщенных жирных кислот (линолевой,  $\alpha$ -линоленовой,  $\gamma$ -линоленовой, дигомо- $\gamma$ -линоленовой, арахидоновой, эйкозопентаеновой). У больных с НЦД и гипертонической болезнью с достаточным снижением LF/HF жирнокислотный состав мембран эритроцитов приближается к контролю, достоверно отличаясь лишь по уровню пентадекановой, гептадекановой и эйкозопентаеновой жирных кислот. Анализ циркадных колебаний при НЦД поможет выявить группу высокого риска по развитию артериальной гипертензии, своевременно провести профилактические и лечебные мероприятия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. — М.: МИА, 1998. — С. 52-78.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации). — М., 2004.
3. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — М.: Медпрактика, 2000. — 216 с.
4. Маколкин В.Н., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. — М., 1985. — 192 с.
5. Опи Л.Х. Обмен веществ и энергии в миокарде // Физиология и патофизиология сердца. / Под. ред. Н. Сперелакиса. — М.: Медицина, 1990. — В 2 т. Т.2. — С. 7-63.
6. Титов В.Н. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза // Кардиология. — 1998. — № 1. — С. 43-49.
7. Титов В.Н. Биохимические основы повышения периферического сопротивления кровотоку. // Российский кардиологический журнал. — 1998. — № 6. — С.35-43.
8. Caimi G. Erythrocyte, platelet and polymorphonuclear leukocyte membrane dynamic properties in essential hypertension // Clin Hemorheol Microcirc.-1997.-Vol. 17, N 3. — P. 199-208.
9. Cazzaruso C., Buscaglia P., Garzanini A., et al. // J. Hypertension. — 1997. — Vol.15. — P. 227-235.
10. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Europ. Heart J. — 1996. — Vol.17. — P. 354-381.
11. Wang L., Folsom A.R., Eckfeldt J.H. and the ARIC Study Investigators. Plasma fatty acid composition and incidence of coronary heart disease in middle aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study// Nut Metabol Cardiovasc Dis. — 2003. — Vol. 13, № 5. — P.256-266.

Адрес для переписки:

© УСОВ Л.А., УСОВА Н.Ф. — 2009

## АДАПТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА НЕРПЫ

Л.А.Усов, Н.Ф.Усова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор И.В.Малов, кафедра фармакологии. Зав. кафедрой проф. Г.З.Суфианова)

**Резюме.** Проведена оценка основных факторов, обеспечивающих уникальную способность нерпы задерживать при нырянии внешнее дыхание в сравнении с аналогичными параметрами жизнеобеспечения человека.

**Ключевые слова.** Мозговые сосуды, потребление кислорода, гипоксия.

## THE ADAPTIVE POSSIBILITIES OF THE MAGISTRAL VESSELS OF SEALS BRAIN

L.A. Usov, N.F. Usova  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** It was studied the diameter, common structure and anastomoses of brain vessels with extracranial net. Besides it was discussed the role of total amount of blood, size of erythrocytes, haematocrite and  $O_2$ -capacity in hyperventilation and hypoxia. In total it can guarantee more than 4-5 times respiration delay in comparison with such of man.

**Key words:** brain vessels, oxygen consumption, hypoxia.

Байкальская нерпа (*Pusa sibirica*, Gmel) — уникальное животное, адаптированное к жизни и на поверхности воды и на значительных глубинах (до 200 метров), т.е. переносит перепад давления от 1 до 21 атмосферы при средней продолжительности ныряния 20-25 минут (1). Даже с учетом необычно высокой кислородной емкости ее крови и возможности «депонирования» кислорода, нормальное функционирование ЦНС должно иметь соответствующее морфо-функциональное обеспечение. Как и у прочих гидробионтов-млекопитающих (киты, дельфины) мозг нерпы не имеет собственных запасов углеводов и кислорода. У человека это ведет к гибели нейронов головного мозга при остановке дыхания на 5 и более минут. Между тем расширение возможностей человека к длительной задержке дыхания имело бы огромное значение, например, при подводных работах. В этой связи представляло интерес изучение магистральных сосудов головного мозга нерпы и их анастомозов с экстракраниальными сосудами. В доступной литературе, включая диссертационную работу Е.С.Яковлевой [5], которая является наиболее полной сводкой по сравнительной анатомии сосудов головного мозга, подобные сведения отсутствуют.

Материалом служили три взрослые нерпы, любезно предоставленные нам сотрудником лимнологического института СО АН СССР В.Д.Пастуховым. Все животные были нормальной упитанности, весом 45-60 кг. У всех экземпляров Виллизиев многоугольник образован двумя внутренними сонными и базилярной артериями, а также хорошо развитыми передней и задними соединительными артериями. Отходящие от Виллизиева многоугольника передние мозговые артерии, имеют диаметр 1-1,5 мм, средние мозговые артерии — 2,5 мм, задние мозговые артерии — 1,6 мм. Внутренние сонные артерии и в костном канале и в месте вхождения в Виллизиев многоугольник имеют диаметр 4 мм, тогда как соединительные артерии 1,5-1,6 мм. Наружная сонная артерия, сечением 5 мм, кроме внутренней сонной артерии, дает начало внутренней челюстной артерии, сечением 2,5 мм и затылочной артерии сечением 2 мм. Базилярная артерия диаметром 2 мм

образована двумя позвоночными артериями, каждая сечением 1,6 мм.

Несмотря на предположение о существовании на передних, средних и задних мозговых артериях замыкательных механизмов «кисетного типа» [8], мы не обнаружили никаких признаков их существования. Не найдено также отличий в строении стенки внутренней сонной артерии на всем ее протяжении, включая отрезок, заключенный в костном канале.

При сравнении магистральных сосудов головного мозга нерпы с таковыми человека [1] и экспериментальных животных — кролика, кошки и собаки [6] создается четкое впечатление о максимальной близости архитектоники магистральных сосудов мозга нерпы и человека, с тем разве отличием, что у нерпы артерии основания мозга выглядят непропорционально широкими.

Экстракраниальные сосуды у нерпы также хорошо развиты и обильно анастомозируют с внутрочерепными сосудами. Основные анастомозы:

1. Между внутренней сонной артерией и средней оболочечной артерией — внутри канала и возле пещеристой пазухи.

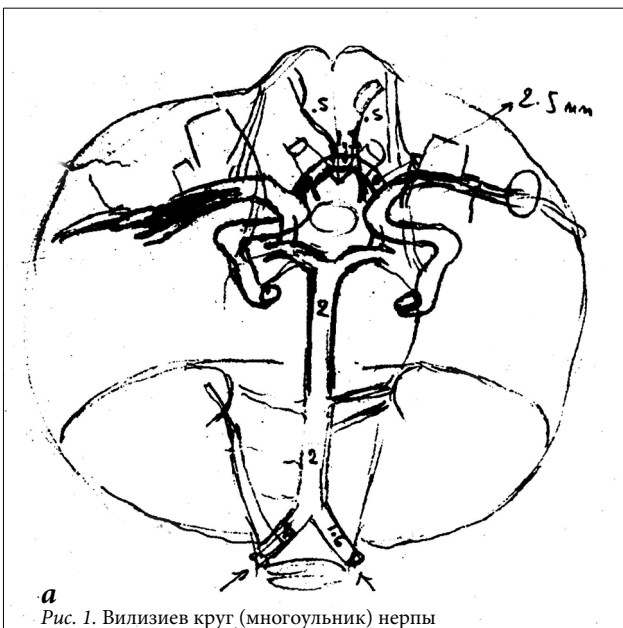
Между ветвью внутренней сонной артерии — глазной артерией и средней оболочечной артерией.

При закрытии каротид основные коллатерали к мозгу: щитовидная артерия, затылочная артерия, задняя ушная артерия, восходящая шейная артерия, передняя и задняя спинальные артерии.

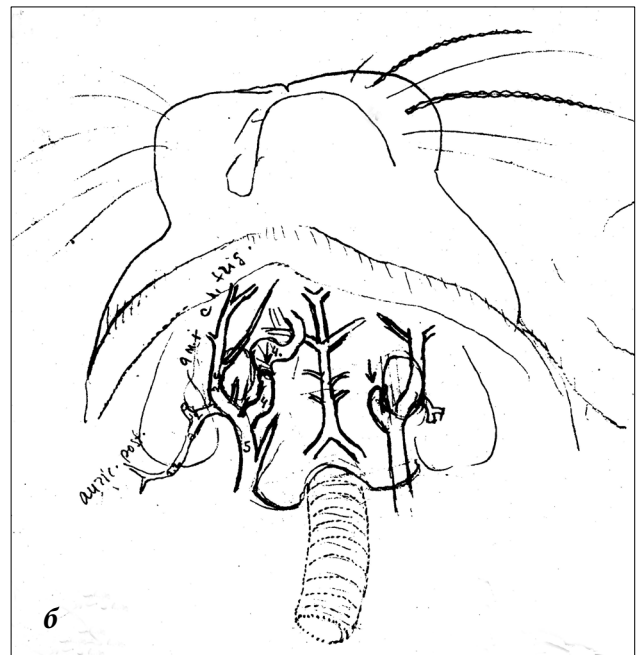
Таким образом, принципиальная схема архитектоники магистральных сосудов головного мозга нерпы не отличается от таковой у человека. Но при вдвое меньшем весе головной мозг нерпы получает кровь из сосудов, не уступающих по всем параметрам сосудам взрослого человека.

Это обеспечивает адекватное кровоснабжение головного мозга нерпы и в состоянии покоя и при погружениях.

Кроме того, внутрочерепные сосуды обильно анастомозируют с артериями и венами мягких тканей головы и шеи, имеющих большую емкость.



а  
Рис. 1. Виллизиев круг (многоугольник) нерпы



б

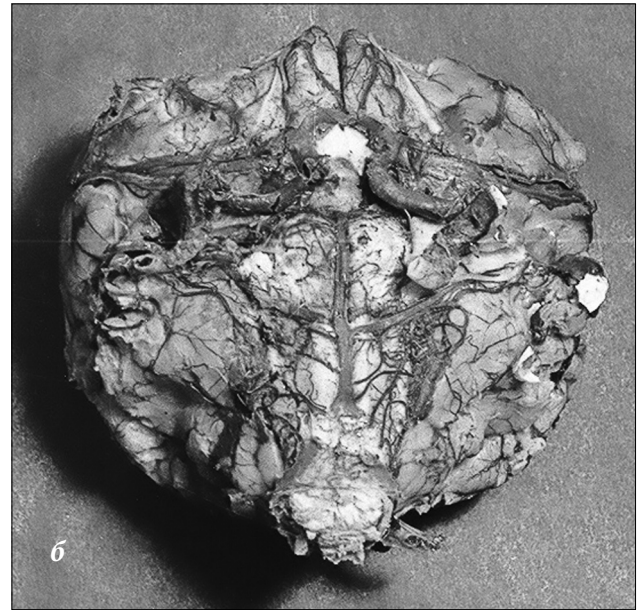
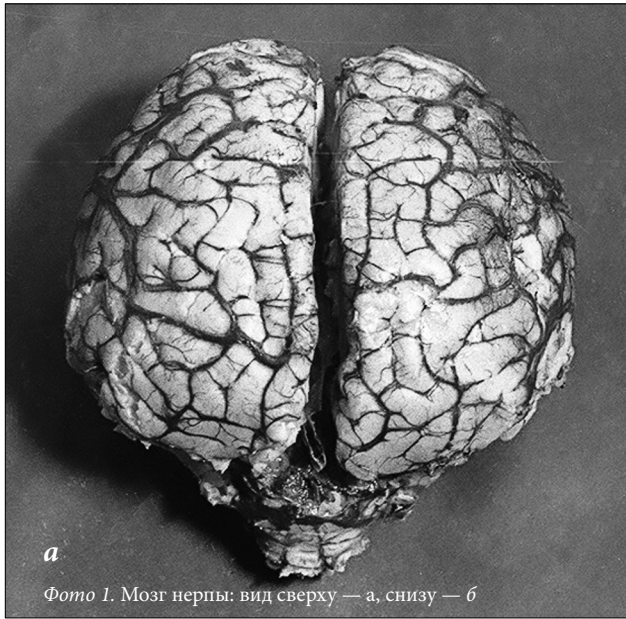


Фото 1. Мозг нерпы: вид сверху — а, снизу — б

Поскольку на малых глубинах (в том числе во время принудительного удержания животных) не реализуются многие адаптационные механизмы, приходится воспользоваться анализом косвенных доказательств.

Первая особенность нерпы по данным Е.А.Петрова (6): на кровь у нее приходится до 10% общей массы тела, причем эритроциты за счет малого диаметра (5-7 мкм) обеспечивают быстрый газообмен в легких и тканях. Высокая кислородная емкость ее эритроцитов связана с высоким содержанием гемоглобина (49-50% от объема клетки). Поскольку гематокрит крови нерпы достигает 60-70%, то все эти параметры обеспечивают 4-5 кратное преимущество перед кровью человека (масса крови в 2 раза, гематокрит и содержание НЬ в эритроцитах — в полтора раза каждый, что в итоге составляет  $2 \times VA \times \sqrt{Ug} \sim 4-5$  раз). Положителен также факт большей АВР<sub>02</sub> у нерпы (>10 мл O<sub>2</sub> /100 г мозга / мин по сравнению с 6 мл O<sub>2</sub> /100 г мозга / мин у человека).

Второй фактор — сосуды мягких тканей головы и шеи нерпы, обладающие большой емкостью, при погружении животного отдают мозгу тем более крови, чем глубже оказывается нерпа.

И, наконец, третий фактор — гипероксигенация крови по данным Hauggard (цит. по Folcov и Neil-8) ведет к суже-

нию мозговых сосудов и снижает потребление кислорода из-за торможения функции окисленного кофактора — а-Липоевой кислоты.

У нерпы в момент подготовки к погружению и происходит гипервентиляция с упомянутыми выше последствиями.

Сравнивая 5-минутный резерв задержки дыхания при погружении в воду человека с 20-25 минутным резервом нерпы, это различие можно объяснить вышеперечисленными факторами, не прибегая к идее сосудистых клапанов, возможно и улучшающих централизацию кровообращения у нерпы при погружении.

Кроме того, конструкция тела этого удивительного ныряльщика позволяет двигаться в воде с минимальными усилиями.

Что же касается человека-акванавта, не пользующегося аквалангом или потерявшего этот аппарат, достаточно убедителен факт семиминутных погружений знаменитого Майоля.

В плане же адаптационных тренировок человека возможно использование высокогорных тренировок, упражнений с задержкой дыхания и, наконец, применение эритропоэтинов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А.И., Корниенко В.Н. Тотальная церебральная ангиография. — М. 1971.
2. Галазий Г.И. Байкал в вопросах и ответах. — Иркутск, 1984.
3. Мотавкин П.А. и др. Сравнительная морфология сосудистых механизмов мозгового кровообращения у животных. М., 1981.
4. Петров Е.А. Морфо-физиологические и экологические исследования байкальской нерпы. — Новосибирск, 1982.
5. Яковлева Е.С. развитие внутренней сонной артерии и чуждесной сети основания черепа некоторых млекопитающих. — М., 1947.
6. Chungcharoen D. //J. Physiol. — 1952. — Vol. 117. — P. 56-76.
7. B. Folkow, E. Neil. Circulation. М. Медицина, 1976.
8. Legait E. //Archives de Biologie. — 1947. — Vol. 58. — P. 447.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Усов Лев Акимович — профессор кафедры фармакологии



## МОРФОЛОГИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РАНЫ ПРИ ЕЁ ЛЕЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Л.С.Васильева<sup>1</sup>, С.С.Казанков<sup>2</sup>, Л.К.Куликов<sup>3</sup>, А.А.Смирнов<sup>3</sup>, В.Ф.Соботович<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, <sup>2</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО РЖД» на ст. Иркутск — пассажирский, гл. врач — к.м.н. Е.А. Семенищева, <sup>3</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Изучено терапевтическое действие препаратов, содержащих биологически активные вещества, — «Абисил-1», «Куриозин», «Антиран», а также метода ультразвуковой кавитации на этапах лечения экспериментальной инфицированной хронической раны. Установлено, что наиболее эффективным средством является препарат «Антиран». Применение этого препарата в сочетании с УЗК значительно улучшает результаты лечения, что обусловлено более быстрым очищением раны за счет механического удаления детрита и бактерицидного эффекта ультразвука.

**Ключевые слова:** хроническая рана, воспаление, заживление ран.

## MORPHOLOGY OF INFECTED CHRONIC WOUND IN THE TREATMENT WITH LOCAL BIOLOGICALLY ACTIVE DRUGS

L.S. Vasilieva<sup>1</sup>, S.S. Kazankov<sup>2</sup>, L.K. Kulikov<sup>3</sup>, A.A. Smirnov<sup>3</sup>, V.F. Sobothovich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk Railway Clinic, <sup>3</sup>Irkutsk Postgraduate Medical Institute

**Summary.** Therapeutic action of biologically active drugs «Abisil-1», «Kuriozin», «Antiran» and method of ultrasonic cavitation are studied on the stage of treatment of experimental infected wound. «Antiran» is considered as more effective drug. Application of this drug with ultrasonic cavitation significantly improved the results of treatment, that is related to rapid wound cleansing because of mechanical removal of detritus and bactericidal effect of ultrasound.

**Key words:** chronic wound, inflammation, wound healing.

Проблема хронических, длительно незаживающих инфицированных ран, как правило, решается с позиции коррекции фоновых заболеваний, определяющих хронизацию воспалительного процесса (нейродистрофия, ангиопатия, сахарный диабет и т.п.), что, безусловно, патогенетически оправдано. Вместе с тем, учитывая, что фоновые заболевания приводят к ослаблению функциональной активности клеток, участвующих в воспалительном процессе, целесообразным и актуальным является поиск эффективных лекарственных средств наружного применения, оптимизирующих воспалительный процесс и его исход [1,2].

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке терапевтического эффекта препаратов, содержащих биологически активные вещества, при их наружном применении в лечении хронической инфицированной экспериментальной раны.

### Материалы и методы

В эксперименте были использованы 180 белых крыс массой 170–200 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии на обычном рационе. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР (Приложение к приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.1977г.). Хроническую рану моделировали в соответствии с методическими рекомендациями Фарм. комитета СССР (№4 от 12.09.1989г.). Животным наносили стандартное повреждение путем в/к введения под лишённую волосяного покрова кожу в области боков 1 мл 1% раствора хлористого кальция. Через 4 дня под образовавшийся струп вводили микробную взвесь, содержащую по  $2 \times 10^8$  кл/мл *Ps. Aeruginosa* и *S. Aureus* в равных соотношениях. Через 4 дня после первичного обсеменения проводили повторное по аналогичной схеме. Животные были разделены на пять групп, в каждой по шесть животных. Животным 1 группы (контрольная) не проводили лечение, рана заживала спонтанно. У животных 2-й группы проводили лечение препаратом «Абисил-1» (20% раствор пихтового масла в рафинированном растительном), в 3-й группе — препаратом «Куриозин» (ассоциат гиалуроновой кислоты и цинка), в 4-й группе — препаратом «Антиран» (комплексное соединение, включаю-

щее 10–15% изоборнилацетата — природного стереоизомера борнилацетата, входящего в состав пихтового масла, 28–30% поверхностно-активного вещества — блоксополимера, 3–4% бензилового спирта, остальной объём — дистиллированная вода) [3], в 5 группе препарат «Антиран» сочетали с ультразвуковой кавитацией (УЗК). На раневую поверхность наносили средство «Антиран» и воздействовали ультразвуком в течении 8–10 минут. Частота колебаний  $26,5 \pm 0,5$  кГц, амплитуда 0,60–0,80 мм. Затем на рану повторно наносят средство «Антиран». Воздействие ультразвуком, предварительное и последующее нанесение на раневую поверхность препарата «Антиран» осуществляли ежедневно в течении 4–6 суток [4]. Материал для исследования брали на 4, 8, 14, 21, и 28 сутки после начала лечения. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Изготавливали парафиновые срезы (7–9 мкм), окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону, на срезах подсчитывали плотность лейкоцитарного инфильтрата и его клеточный состав. По качественным характеристикам оценивали ход воспалительного процесса: степень деструкции клеток и тканей в очаге воспаления, реакцию сосудов и активность ангиогенеза, воспалительный отек, ростовую активность эпидермиса, фиброархитектонику очага воспаления, структуру новообразованной соединительной ткани.

### Результаты и обсуждение

При спонтанном заживлении раны воспалительный процесс характеризовался обилием гнойно — некротических масс на поверхности раны, максимально плотным лейкоцитарным инфильтратом ( $31 \pm 0,3$  клеток на  $1000$  мкм<sup>2</sup>) с преобладанием нейтрофилов (90%), формированием крупного абсцесса в глубине раны, окружённого макрофагально-фибробластической капсулой, за пределами которой в радиусе 1500–2000 мкм регистрировался воспалительный отек, также полнокровие сосудов и лейкоцитарная инфильтрация средней плотности ( $12,8 \pm 0,9$  клеток на  $1000$  мкм<sup>2</sup>). В ранние сроки воспалительного процесса отек захватывал и эпидермис, в котором около половины клеток были некротизированы, а в области дна раны формировалась грануляционная ткань. В поздние сроки, до 28 суток раневая поверхность оставалась не закрытой эпидермисом, а раневой дефект заполнялся

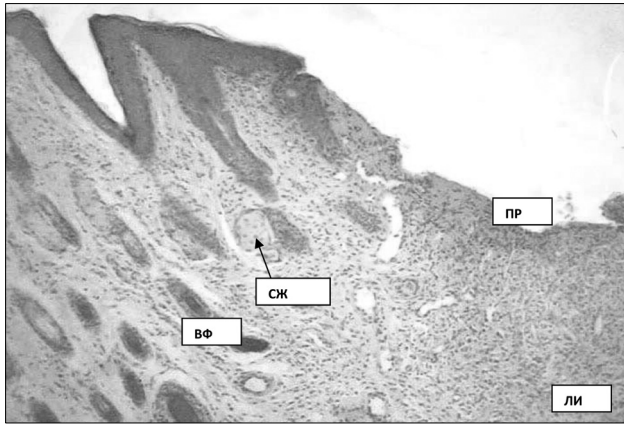


Рис. 1. Раневая поверхность на 4 сутки лечения инфицированной раны препаратом «Антиран» в сочетании с обработкой УЗК. Окраска:Гематоксилин-эозин, ок.10, об.10. Обозначения: ПР — поверхность раны, ЛИ — лейкоцитарный инфильтрат, ВФ — волосяные фолликулы, СЖ — сальные железы.

грануляционной тканью, в которой встречалось небольшое количество гнойных телец.

При лечении раны препаратом «Абисил-1» и препаратом «Куриозин» уже через 4 суток гнойное отделяемое было менее обильным и ограничено лейкоцитарным валом, состоящим на 70% из нейтрофилов и на 30% из лимфоцитов и макрофагов с плотностью клеток  $28 \pm 1,2$  на  $1000 \text{ мкм}^2$ . Воспалительный отек существенно не отличался, но в зоне отека продолжалось в сосудах краевое стояние лейкоцитов, а также их миграция к эпицентру очага (нейтрофилов при лечении «Абисилом-1» и лимфоцитов при лечении «Куриозином»). Дно раны было заполнено хорошо развитой грануляционной тканью, содержащей много активных фибробластов и макрофагов, мелкие очаги лимфоидной инфильтрации (с плотностью клеток  $17 \pm 2,1$  на  $1000 \text{ мкм}^2$ ) и небольшое количество микроабсцессов. В половине случаев наблюдались единичные крупные гнойные очаги с плотным лейкоцитарным инфильтратом ( $29 \pm 1,1$  клеток на  $1000 \text{ мкм}^2$ ), окруженные макрофагально-фибробластической капсулой, в составе которой было 50% активных фибробластов, 40% мононуклеарных клеток и 10% нейтрофилов. Отличительной чертой раневого процесса в условиях лечения препаратами «Абисил-1» и «Куриозин» является более высокий ростовой потенциал эпидермиса, который активно восстанавливал волосяные фолликулы и нарастал на поверхность раны. На 8-14 сутки воспалительного процесса на раневой поверхности формировалась фиброзная ткань с параллельным расположением 12-15 слоев фибробластов, на которую нарастал эпидермис. В глубине раны гнойно-некротические массы не обнаруживались. В условиях лечения «Абисилом-1» раневая поверхность активно закрывалась до 21 суток наблюдения, затем этот процесс резко замедлялся, что указывало на проявление терапевтической активности этого препарата в течение трёх недель. В условиях лечения «Куриозином» процесс заживления характеризовался преобладанием лимфоидной инфильтрации и активно проявлялся до конца наблюдения, что может быть связано с цитокиновой стимуляцией репаративных процессов [5,6]. Тем не менее, полного закрытия раневой поверхности при лечении как «Куриозином», так и «Абисилом-1» не наблюдалось.

В условиях лечения раны препаратом «Антиран» воспалительный процесс существенно интенсифицировался, особенно на раннем этапе. Через четверо суток от начала лечения раневая поверхность была покрыта обильным гнойно-некротическим отделяемым и плотным лейкоцитарным валом ( $30 \pm 1$  клеток на  $1000 \text{ мкм}^2$ ) из нейтрофилов, среди которых 50% клеток имели признаки некроза. Несмотря на это, в эпидермисе по краям раны признаки дистрофии не обнаруживались, толщи-

на эпидермиса не уменьшалась и практически все клетки сохраняли нормальную структуру. Эпидермиоциты росткового слоя прорастали между лейкоцитарным валом и подлежащей соединительной тканью, в которой встречались микроабсцессы. Через восемь суток от начала лечения «Антираном» микроабсцессы исчезали, в грануляционную ткань прорастали волосяные фолликулы, а грануляционная ткань начала перестраиваться в нормальную соединительную ткань дермы. Таким образом, отличительными чертами этого этапа эксперимента являются, во-первых, отсутствие застойных явлений в сосудах грануляционной ткани, во-вторых, уменьшение зоны воспалительного отека, по сравнению с аналогичным сроком при спонтанном заживлении и при лечении «Абисил-1» и «Куриозином», в-третьих, ускорение перестройки грануляционной ткани. Это может быть обусловлено более активным кровотоком и ангиогенезом, что существенно улучшило питание соединительнотканых клеток и активировало collagenogenesis.

В условиях лечения раны препаратом «Антиран» в сочетании с УЗК уже через четверо суток раневая поверхность была полностью очищена от гнойно-некротических масс и представлена тонким слоем набухших collagenовых волокон, под которым сохранялась лейкоцитарная инфильтрация с концентрацией клеток  $18,3 \pm 1,3$  на  $1000 \text{ мкм}^2$  (рис.1). В составе инфильтрата преобладали мононуклеарные лейкоциты (лимфоциты, моноциты) и макрофаги, нейтрофилов было немногочисленны (10-15%), что позволяет говорить о завершении лейкоцитарной фазы воспаления к 4-м суткам от начала лечения раны. Об этом же свидетельствует слабо выраженный (остаточный) воспалительный отёк и отсутствие застойных явлений в сосудах. Дно раны выполнено грануляционной тканью, микроабсцессы отсутствуют. Яркой особенностью раневого процесса в данных условиях является полная сохранность всех структур кожи вокруг очага воспаления. Это можно объяснить короткой продолжительностью сосудистых реакций, но при этом надёжным ограничением очага воспаления от здоровых тканей воспалительным отёком. В последующие сроки наблюдения в очаге воспаления активно развивались репаративные процессы: нарастание на раневую поверхность эпидермиса, новообразование волосяных фолликулов, перестройка грануляционной ткани. На 28-е сутки лечения раневая поверхность полностью закрывается эпидермисом, который на больших участках сохраняет ровный рельеф, но в него начинает вращать соединительная ткань, формируя, пока ещё редкие, невысокие сосочки с широким основанием (рис. 2). Таким образом, в условиях лечения раны препаратом «Антиран» в сочетании с УЗК воспалительный процесс интенсифицируется, все его фазы

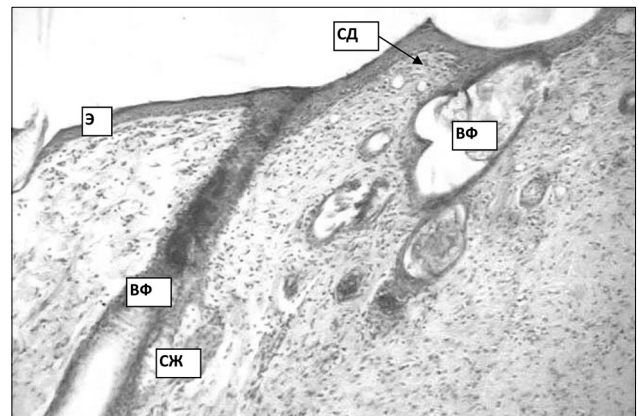


Рис. 2. Восстановление пораженного участка кожи на 28 сутки лечения инфицированной раны препаратом «Антиран» в сочетании с обработкой УЗК.

Окраска:Гематоксилин-эозин, ок.10, об.10.

Обозначения: Э — новообразованный эпидермис, ВФ — волосяной фолликул, СЖ — сальная железа, СД — сосочек дермы.

проходят значительно быстрее, и через 3-4 недели происходит практически полное заживления раны.

Таким образом, анализ полученных результатов дает основание считать, что наиболее эффективным средством для наружного лечения хронических инфицированных ран является препарат «Антиран», в котором содержится оптимальная концентрация терпенсодер-

жащих соединений, обеспечивающая бактериостатическое и цитопротекторное действие (7). Применение этого препарата в сочетании с УЗК значительно улучшает результаты лечения, что обусловлено более быстрым очищением раны от девитализированных тканей за счет их механического удаления и бактерицидного эффекта ультразвука.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коган А.С., Куликов Л.К., Морозов С.А. Длительно незаживающие раны. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1988. — С. 3-20.
2. Куликов Л.К. Сочетанное применение пролонгированной энзимотерапии и хирургических методов при лечении длительно незаживающих ран: Дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1984. — С.9-33.
3. Патент 2113218 РФ, МКИ<sup>6</sup> А 61 К9/00, 31/215 Средство для лечения ран / Полтавченко Ю.А., Рютин, Н.П., Гармашов В.И. и др (РФ; ТОО НПФ «Левес-А» и Институт гигиены труда и профзаболеваний ВСНЦ СО РАМН). — №93042363; Заявл. 20.08.93
4. Патент на изобретение № 2189814 МКИ<sup>6</sup> А 61 К9/00,

31/215 Способ лечения хронических раневых процессов Куликов Л.К., Казанков С.С., Гармашов В.И. — № 2001106893; Заявл. 13.03.2001

5. Перцов С.С. Изучение роли интерлейкина 1β в механизме устойчивости к острому эмоциональному стрессу: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — 149 с.

6. Платонова И.А. Роль стресс — реализующей нейроиммунноэндокринной системы в патогенезе ишемического инсульта: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 217 с.

7. Рютин Н.П. Модификация течения раневого и воспалительного процесса уксусными эфирами борнеола: Дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 1995. — С. 51-53.

**Адрес для переписки:** Смирнов Алексей Анатольевич — канд.мед.наук, ассистент кафедры хирургии, тел.раб. (3952)638-176; Surarcher@rambler.ru, Васильева Людмила Сергеевна — зав. каф. гистологии, профессор

© РЫБАКОВ А.А., ЕРШОВ А.В., ДОЛГИХ В.Т. — 2009

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСТАНОВКИ «КЛИНИТРОН» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ

А.А. Рыбаков, А.В. Ершов, В.Т. Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Долгих; Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, гл. врач — д.м.н., проф. С.И. Филиппов)

**Резюме.** Обследовано и пролечено 26 больных с термическими ожогами II-III степени тяжести с определением индекса тяжести ожоговой травмы, уровня эндотоксикоза и фагоцитарной активности лейкоцитов. Установлено, что включение установки «Клиниatron» в комплекс интенсивной терапии обожженных больных приводит к снижению уровня интоксикации, а также способствует нормализации фагоцитарной активности лейкоцитов, что снижает вероятность развития инфекционно-токсических осложнений ожоговой болезни, сокращает пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии. Использование установки «Клиниatron» в комплексе со стандартной схемой интенсивной терапии способствует более быстрому высушиванию струпа, обеспечивает температурный комфорт, предельно низкое контактное давление на раны улучшает условия для приживления пересаженных кожных лоскутов и эпителизации ран, уменьшает тяжесть эндотоксикоза и повышает неспецифическую резистентность организма, сокращая сроки пребывания больных в отделении реанимации.

**Ключевые слова:** термические ожоги, интоксикация, клиниatron, неспецифическая резистентность.

### COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH THERMAL BURNS

A.A. Ribakov, A.V. Ershov, V.T. Dolgikh

(Omsk State Medical Academy, Municipal Clinical Hospital of First Aid № 1. Omsk)

**Summary.** There have been examined and treated 26 patients with thermal burns of II and III degrees of severity with definition of severity index of thermal trauma, level of endotoxemia and phagocytic activity of leukocytes. It was established that including the device «Clinitron» in the complex intensive therapy of burned patients leads to decrease of intoxication level, as well as promotes normalization of phagocytic activity of leukocytes, that decreases probability of development of infectious and toxic complications of burn disease, reduces stay at units of resuscitation and intensive therapy.

**Key words:** thermal burn, intoxication, «Clinitron», nonspecific resistance.

Одним из ведущих патогенетических факторов летальных исходов обожженных служит присоединившаяся инфекция и эндогенная интоксикация [1], обусловленная веществами низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидами (ОП). Их рассматривают как универсальные маркеры эндогенной интоксикации [5], образующиеся в процессе протеолиза в поврежденных тканях, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов. Одновременно с эндогенной интоксикацией у обожженных больных развивается иммуносупрессия, усугубляющая течение и прогноз ожоговой болезни. В этой связи выбор методов лечения больных с тяжелой термической травмой в условиях недостаточной изученности ведущих патогенетических факторов ожоговой болезни, а также

определение оптимальной тактики интенсивной терапии пострадавших заслуживает дальнейших клинических исследований. Цель работы — оценить изменения параметров интоксикации и фагоцитарной активности лейкоцитов у больных с ожогами II-III степени тяжести при включении в схему стандартной терапии установки «Клиниatron».

### Материалы и методы

Критериями включения служили: возраст больных (20-40 лет), термическая травма II-III степени, вызванная пламенем или кипятком, площадь ожогов в пределах 20-40%, отсутствие сопутствующей соматической патологии. Критерии исключения: больные с химиче-

Таблица 1

Общая характеристика ожоженных больных (М±У)

Показатели	Группы ожоженных больных	
	I (n=12)	II (n=14)
Возраст, лет	34,5±5,5	37,8±4,2
Мужчины, чел	8 (66,7%)	8 (57,1%)
Женщины, чел	4 (33,3%)	6 (42,9%)
Ожог пламенем	4 (33,3%)	6 (42,9%)
Ожог кипятком	8 (66,7%)	8 (57,1%)
Индекс Франка, балл	75±15,4	78±22,9
Летальные исходы	3 (25,0%)	1 (7,8%)

скими ожогами и электротравмой, больные с поверхностными (I степени) и тяжелыми (IV степени) ожогами. В исследование вошло 26 пациентов с ожоговой травмой, которые были разделены на 2 группы: I группа (n=12) — больные, получавшие стандартную терапию; II группа (n=14) — больные, получавшие, помимо стандартной терапии, лечение на установке «Клиниatron» (табл. 1). III группу контроля (n=10) составили практически здоровые лица. Тяжесть состояния больного и прогноз термической травмы оценивали по индексу Франка [8].

Интенсивная терапия включала противошоковую инфузионно-трансфузионную терапию растворами гидроксипроцетилкрахмала, Рингера, 5% раствором глюкозы, свежзамороженной плазмой. Коррекцию системы гемостаза осуществляли гепарином; профилактику острых стрессовых язв — омепразолом; инотропную поддержку — допамин.

Парентеральное питание осуществляли 20% раствором глюкозы, растворами аминокислот (аминоплазмал, аminosол) и жировыми эмульсиями (20% липофундин). Для нутритивной поддержки применялся «нутризон стандарт» или «нутризон энергия». Расчет суточной потребности в энергии осуществлялся по формуле Currey: 25 ккал У масса тела (кг) + 40 ккал У площадь ожога (%). 50% суточной потребности в энергии удовлетворялось углеводами, а 30% — жирами. Потребность в азоте (в граммах) рассчитывали по формуле: суточная потребность в энергии (ккал)/100. Коррекция проводимого парентерального и энтерального питания осуществлялась с помощью определения азотистого баланса, а также содержания азота мочевины в суточном диурезе.

Локализация ожогов: верхние и нижние конечности, грудь, живот, спина, ягодицы. В I группе (на 7-11-е сутки) погибло 3 пациента, а во II группе — один пациент умер на 10-е сутки от сепсиса. В обеих группах применялись отсроченные некрэктомии (после первых 5 суток). Фагоцитарную активность лейкоцитов определяли с помощью люминолзависимой пирогеналиндуцированной хемилуминесценции цельной крови на хемилуминометре «ХЛ-003» [9]. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по Кальф-Калифу [4]. Показатели эндотоксемии исследовали по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидов (ОП) в плазме и на эритроцитах [6,7]. Больных обследовали при поступлении, на 3-е, 7-е и 14-е сутки пребывания в стационаре.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистических программ «Biostat». Расчету статистических показателей предшествовало исследование характера распределения. Для сравнения средних величин использовался критерий Стьюдента. При выявлении отклонения полученных значений в вариационном ряде от нормального (гауссовского) распределения использовали непараметрический метод статистики, применявшийся для сравнения двух выборок — критерий Манна-Уитни [3].

### Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп значимо не различались по возрасту, половой принадлежности, этиологии термической травмы и индексу тя-

жести поражения, оценивающему тяжесть термической травмы (табл. 1). При поступлении в отделение (табл. 2) общее состояние пациентов характеризовалось как тяжелое: индекс Франка в I группе достигал 75±15,4 балла, а у больных II группы — 78±22,9 балла. Лишь к 7-м суткам у пострадавших группы II наблюдалась положительная динамика общего состояния по сравнению с тяжестью состояния пациентов I группы. Столь отсроченный положительный эффект от включения установки «Клиниatron» в стандартную схему терапии ожоговой болезни, по-видимому, связан с тем, что высушивание ожогового струпа (основной терапевтический эффект установки «Клиниatron») наблюдалось только к 3-4-м суткам.

Вероятно, более быстрое образование и высушивание ожогового струпа при использовании установки «Клиниatron» позволяло значительно снизить потери белка с ожоговой поверхности и уменьшить резорбцию токсинов, что положительным образом сказывалось на концентрации токсинов в организме пострадавших. При изучении маркеров эндогенной интоксикации больных обеих групп выявлено значительное увеличение содержания ВНСММ в плазме крови и на мембранах эритроцитов уже при поступлении: в плазме содержание ВНСММ превышало контрольные значения в 1,7-1,8 раза, а на эритроцитах — в 2,6 раза. Это свидетельствовало о развитии второй фазы эндогенной интоксикации — фазы накопления токсичных продуктов [7].

В группе I на третьи сутки наблюдения выявляли максимальные концентрации ВНСММ и олигопептидов на эритроцитах, превышавшие контрольные значения в 2,5 и 4 раза соответственно при незначительном снижении их концентрации в плазме. В дальнейшем (7-14-е сутки) содержание ВНСММ на эритроцитах умеренно снижалось, а в плазме на 7-е сутки отмечалась тенденция к незначительному увеличению по сравнению с 3-ми сутками, что свидетельствовало о развитии четвертой фазы эндогенной интоксикации — фазы несостоятельности систем гомеостаза и декомпенсации органов детоксикации [7].

У больных II группы при использовании в комплексном лечении установки «Клиниatron» уже с третьих суток отмечалось существенное снижение содержания ВНСММ и олигопептидов как в плазме крови, так и на эритроцитах, а через 2 недели их значения не отличались от контроля. Характерно, что на всем протяжении наблюдения содержание ВНСММ на эритроцитах пациентов I группы было в среднем на 64% больше, чем в

Таблица 2

Динамика тяжести общего состояния, содержания ВНСММ и ОП в биологических средах исследуемых групп (М±У)

Показатель	Сроки наблюдения, сут	Обследуемые группы		
		I (n=12)	II (n=14)	III (n=10)
ВНСММ на эритроцитах, усл. ед.	1	21,6±0,9*	23,6±1,2*	13,0±0,5
	3	31,8±2,1*	18,1±1,2*^	
	7	22,6±1,7*	15,3±0,9* ^	
	14	19,2±1,8*	14,9±1,2^	
ВНСММ в плазме, усл. ед.	1	31,3±2,1*	31,9±2,5*	12,0±2,0
	3	28,3±1,9*	24,1±1,2*^	
	7	29,9±2,1*	18,4±1,1*^	
	14	18,1±1,0*	14,3±1,1^	
Олигопептиды на эритроцитах, г/л	1	0,90±0,02*	0,87±0,04*	0,38±0,03
	3	1,50±0,10*	1,10±0,01*^	
	7	0,90±0,03*	0,60±0,02*^	
	14	0,88±0,05*	0,36±0,01^	
Олигопептиды в плазме, г/л	1	0,74±0,08*	0,79±0,09*	0,33±0,03
	3	1,29±0,09*	0,89±0,02*^	
	7	0,92±0,02*	0,77±0,01*^	
	14	0,54±0,02*	0,35±0,01^	

Примечание: \* — значимость различий по отношению к контролю (p<0,05);

^ — достоверность различий по отношению к группе I (p<0,05).

Таблица 3  
Динамика ЛИИ у обожженных больных (М±У)

Обследуемые группы	Сроки наблюдения, сутки			
	1	3	7	14
I (n=12)	6,4±1,27	6,2±1,23*	3,7±0,84*	3,9±0,67*
II (n=14)	6,4±1,27	4,9±0,79*^	3,1±0,77*^	2,4±0,56*^
III (n=10)	1,6±0,50^	1,6±0,51	1,6±0,51	1,6±0,50

Примечание. \* — значимость различий по отношению к контролю (p<0,05);

^ — значимость различий по отношению к группе I (p<0,05).

группе II, а в плазме — на 19%.

Содержание олигопептидов в плазме крови и на эритроцитах у обожженных обеих групп при поступлении превышало контрольные значения более чем в 2 раза с последующим 3-4-кратным нарастанием их концентрации к 3-м суткам, особенно у больных I группы (табл. 2). Спустя неделю в обеих группах отмечалось снижение тяжести эндогенной интоксикации, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации ВНСММ и олигопептидов в плазме и на эритроцитах, особенно у пациентов II группы. Снижение содержания олигопептидов в плазме крови и на мембранах эритроцитов при использовании установки «Клиниatron» может свидетельствовать об уменьшении процессов протеолиза у этой категории пострадавших [7].

При термических ожогах образование факторов вторичной аутоагрессии из ВНСММ и олигопептидов оказалось более выраженным у умерших больных. Именно у них выявлялось значительное увеличение содержания ВНСММ и олигопептидов как в плазме, так и на эритроцитах, превышавшее к исходу первых суток на 83,8% и 79,5% одноименные показатели выживших больных I группы и на 56,8% и 62,5% — показатели больных II группы.

Таблица 3 отражает динамику ЛИИ пациентов I и II групп — показателя, позволяющего судить о состоянии гемопоэза и проницаемости костномозгового барьера для лейкоцитов при системном воспалительном ответе [2]. При поступлении отмечалось 4-кратное увеличение ЛИИ по сравнению с контролем. В дальнейшем, в процессе лечения ЛИИ уменьшался, что являлось прогностически благоприятным признаком. Через 2 недели он превышал контрольные значения в I группе в 2,4 раза, а во II группе — в 1,5 раза. Характерно, что у пациентов II группы ЛИИ оказался значимо более низким во все периоды ожоговой болезни.

При поступлении у больных обеих групп отмечалось 4-кратное снижение люминолзависимой хемиллюминесценции цельной крови (табл. 4). На третьи сутки

в условиях максимально выраженной эндогенной интоксикации наблюдалось резкое уменьшение фагоцитарной активности лейкоцитов: спонтанная и индуцированная хемиллюминесценция уменьшалась соответственно в 12,9 раз и в 4 раза в группе I и в 10,5 раз и в 2,6 раза в группе II. Клиническое улучшение, наблюдаемое в динамике с конца первой недели в обеих группах, сопровождалось повышением фагоцитарной активности лейкоцитов, особенно у больных II группы, при лечении которых использовалась установка «Клиниatron».

Анализ полученных результатов показал, что включение установки «Клиниatron» в комплекс интенсивной терапии обожженных пациентов способствует снижению уровня интоксикации, что проявлялась уменьшением содержания ВНСММ и олигопептидов в плазме и на эритроцитах. Это обусловлено более быстрым высушиванием ожогового струпа, предельно низким контактным давлением на раны (не более 12 мм рт.ст.), что способствует уменьшению тяжести эндотоксикоза, обеспечивает лучшие условия для приживления пересаженных кожных лоскутов и улучшает эпителизацию ран.

Использование данной установки обеспечивает температурный комфорт для тяжело обожженного (32-34°C), уменьшает действие стрессорных факторов

Таблица 4

Параметры хемиллюминесценции цельной крови больных исследуемых групп (М±Q)

Показатель	Сроки наблюдения, сут	Группы обследуемых		
		I (n=12)	II (n=14)	III (n=10)
Светосумма люминолзависимой ХЛ крови, усл. ед.хмин	1	5,1±0,77*	5,5±0,96*	22,1±2,90
	3	1,7±0,16*	2,1±0,07*	
	7	3,3±0,46*	8,0±2,95*^	
	14	9,2±2,01*	18,0±2,11^	
Светосумма люминолзависимой ХЛ крови после инкубации, усл. ед.хмин	1	154,2±8,5*6	161,5±7,25*	102,1±3,78
	3	25,2±2,01*	39,7±2,47*^	
	7	39,1±2,79*	48,3±2,15*^	
	14	49,2±3,21*	68,1±3,11*^	

Примечание: \* — значимость различий по отношению к контролю (p<0,05);

^ — значимость различий по отношению к группе I (p<0,05).

[8], уменьшает как резорбционный, так и продукционный механизм развития эндогенной интоксикации. Снижение содержания ВНСММ и олигопептидов в крови уменьшает их иммуносупрессивный эффект, что способствует повышению (по сравнению с третьими сутками) фагоцитарной активности лейкоцитов закономерно снижает вероятность развития инфекционно-токсических осложнений ожоговой болезни и сокращает на 2-3 суток пребывание пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии для ожоговых больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вазина И.Р., Бугров С.Н. Основные причины смерти обожженных в восьмидесятые и девяностые годы двадцатого века // Актуальные проблемы термической травмы. — СПб., 2002. — С. 40-44.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 4. — С. 9-21.
3. Зайцев В.М., Ляфляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. — СПб.: Фолиант, 2003. — 432 с.
4. Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическое значение (сообщение первое) // Врач. дело. — 1941. — № 1. — С. 31-40.
5. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. Методология до-

- казательной биохимической оценки развития эндотоксикоза // Вестник интенсивной терапии. — 2002. — № 4. — С. 13-17.
6. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. — 1995. — № 1. — С. 61-64.
7. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. — 2000. — №4. — С. 3-14.
8. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожого: Руководство для врачей. — СПб., 2000. — 480 с.
9. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемиллюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. — Уфа, 1998. — С. 7-90.

Адрес для переписки: 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12. ОГМА, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии. Тел. 8 (3812) 23-03-78. prof\_dolgih@mail.ru Долгих Владимир Терентьевич — зав. кафедрой, д.м.н., профессор. E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

## ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ АМИТРИПТИЛИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

Г.В. Чекмарев, В.Т. Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. кафедрой — д.м.н. проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Целью работы явилось изучение динамики формирования эндотоксемии в системном кровотоке и ее вклада в развитие недостаточности кровообращения при экспериментальных острых отравлениях amitriptylinом. Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах. Регистрировали артериальное давление, электрокардиограмму, а также интегральную реограмму с ее первой производной. Токсичность крови исследовали через 60 минут после внутривентриального введения препарата в дозах 2,5; 12,5 и 62,5 мг/кг, определяя содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и на эритроцитах, и уровень олигопептидов в сыворотке крови. Установлено, что при остром отравлении amitriptylinом развивается резкое угнетение функции сердечной мышцы, происходит значительное снижение таких показателей системной гемодинамики как ударный индекс, сердечный индекс и удельное периферическое сосудистое сопротивление, сочетающееся с динамичным перераспределением ВНСММ между плазмой и эритроцитами.

**Ключевые слова:** amitriptylin, острое отравление, эндотоксемия, гемодинамика.

## INFLUENCE OF AMITRIPTILIN TOXIC DOSES ON CARDIOVASCULAR SYSTEM

G.V. Tchekmarev, V.T. Dolgikh  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** The purpose of work was studying dynamics of formation endotoxemia in a system blood flow and its contribution to development of insufficiency of a circulation in experimental acute poisonings by amitriptylin. Experiment is executed on white not purebred rats. There have been registered arterial pressure, the electrocardiogram, and also integrated reogram from its first derivative. Toxicity of blood investigated in 60 minutes after intraperitoneal preparation introductions in doses 2,5; 12,5 and 62,5 mg/kg, defining the maintenance of substances of low and average molecular weight (SLAMW) in plasma and on erythrocytes, and level of oligopeptides in blood serum. It is established that in acute amitriptylin poisoning sharp oppression of function of a cardiac muscle develops, there is a considerable decrease in such indicators of systemic hemodynamic as a shock index, a warm index and the specific peripheral vascular resistance combined with dynamical redistribution SLAMW between plasma and erythrocytes.

**Keywords:** amitriptylin, acute poisoning, endotoxemia, hemodynamic.

Отравления и травмы в структуре летальности занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы [10]. Особенность клинической токсикологии — это раннее установление этиологической принадлежности токсиканта к определенной группе или конкретному веществу, что позволяет максимально быстро удалить яд из организма, применить этиотропную (антидотную) и патогенетическую терапию [1]. В последние годы отмечается существенный рост количества острых пероральных отравлений. В структуре отравлений преобладают интоксикации нейротропными ядами, что составляет 71% от пероральных отравлений, из которых 59% приходится на препараты снотворно-гипнотического и психодислептического действия [10]. При сохраняющейся высокой летальности интоксикаций тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести (около 15%) основную массу клинических случаев (около 65%) составляют отравления легкой и средней степени тяжести [5]. Гипоксия при интоксикации препаратами нейротропного действия приводит к тяжелым нарушениям метаболизма, цитотоксическим поражениям органов и тканей с развитием синдрома полиорганной недостаточности [5].

Поскольку сведения о влиянии различных доз amitriptylina при острых отравлениях на сердечно-сосудистую систему в литературе освещены недостаточно, представляется актуальным более углубленное изучение патогенеза эндотоксемии и ее влияния на сердечно-сосудистую систему. Также представляется целесообразным исследовать динамику веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в системном кровотоке в тех случаях, когда организм находится еще не в критическом состоянии, а в предшествующем ему периоде с еще обратимыми изменениями в органах и тканях.

Цель работы заключалась в изучении динамики формирования эндотоксемии в системном кровотоке и ее вклада в развитие недостаточности кровообращения

при экспериментальных острых отравлениях amitriptylinом.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 55 белых беспородных крысах-самцах массой 240-260 г, наркотизированных тиопенталом натрия (25 мг/кг внутривентриально). Животные в эксперименте были разбиты на три группы, соответственно вводимой дозе препарата. У животных катетеризировали левую общую сонную артерию и моделировали острое отравление amitriptylinом из расчета 2,5 мг/кг, 12,5 мг/кг и 62,5 мг/кг массы тела внутривентриально. В контрольную группу вошли наркотизированные животные с перевязанной общей сонной артерией. Общая летальность составила 12,7%. Среди причин смерти ведущими явились остановка дыхания и остановка сердца в промежутке от 30 минут до 45 минут после введения препарата.

У всех животных измеряли артериальное давление, регистрировали электрокардиограмму (электрокардиограф «Schiller F 50 AT-1», Швейцария), а также интегральную реограмму с ее первой производной (реоплетизмограф «РПГ 2-02», самописец «Н338-4П», Россия). Затем анализировали электрокардиограммы, по записанным реограммам рассчитывали следующие показатели: ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Для определения токсичности крови через 60 минут после внутривентриального введения препарата забирали кровь из сонной артерии. Содержание ВНСММ определяли в плазме и на эритроцитах по методу М.Я. Малаховой [6,7]. Для этого крупномолекулярные белки плазмы крови и эритроцитов осаждали 15% раствором трихлоруксусной кислоты и регистрировали спектральную характеристику водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 310 нм (спектрофотометр «СФ-46», Россия). Расчет общего содержания

Влияние амитриптилина на содержание ВНСММ и олигопептидов в крови экспериментальных животных (M±m)

Изучаемый показатель	Группы животных в эксперименте Доза амитриптилина			
	Контроль (n = 10)	2,5 мг/кг (n = 15)	12,5 мг/кг (n = 15)	62,5 мг/кг (n = 15)
ВНСММ плазмы крови, усл. ед.	9,4±0,99	28,8±10,07	24,3±8,25	23,0±5,65*
ВНСММ эритроцитов, усл. ед.	18,1±0,52	40,9±9,95*	49,5±11,19**	55,2±10,75**
Олигопептиды, мг/мл	0,20±0,02	0,22±0,02	0,16±0,02	0,23±0,05

Примечание: \*\*\*. \*\* . \* — значимые различия по отношению к контролю (p<0,001; p<0,01; p<0,05).

ВНСММ производили путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс и полученными значениями экстинций.

Олигопептиды определяли по Лоури в слабокислом супернатанте, полученном при осаждении белков плазмы 15% раствором трихлоруксусной кислоты [7].

Полученные результаты обработаны методами системного анализа с использованием программы «Statistica-6». Значимость различий средних величин определяли с использованием критерия Стьюдента (t-критерий). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

При остром отравлении амитриптилином было выявлено достоверное изменение содержания ВНСММ как в плазме, так и на эритроцитах. Дозы амитриптилина 2,5 и 12,5 мг/кг не вызывали достоверных изменений содержания ВНСММ в плазме. Достоверный прирост концентрации ВНСММ в плазме крови наблюдался лишь при введении амитриптилина в дозе 62,5 мг/кг: при этом содержание ВНСММ увеличилось почти в 1,5 раза относительно контрольных значений (табл. 1).

На эритроцитах содержание ВНСММ возрастало пропорционально дозе вводимого препарата. Следовательно, при остром отравлении амитриптилином происходит не только накопление ВНСММ в крови, но и динамичное перераспределение токсических продуктов между плазмой и гликокаликсом эритроцитов (табл. 1).

Программа экспериментов, направленных на изучение природы ранней токсемии, включала изучение динамики олигопептидов, т.е. веществ белковой природы, относящихся к группе ВНСММ. Нами не было выявлено достоверного изменения их содержания во всех экспериментальных группах.

При анализе ЭКГ, записанных у экспериментальных животных, нами было выявлено достоверное урежение сердечных сокращений. Выраженная брадикардия наблюдалась у животных всех экспериментальных групп (табл. 2). Наибольший уровень снижения ЧСС зарегистрирован в группе животных, которым вводилась максимальная доза препарата (62,5 мг/кг). При анализе ЭКГ нами было отмечено появление экстрасистол и эпизодов атриовентрикулярной блокады I степени в группе животных, которым вводилась максимальная доза препарата. В остальных группах каких-либо дополнительных изменений на электрокардиограмме выявлено не было.

При анализе интегральных реограмм нами было выявлено, что УИ, СИ и

Таблица 1

УПСС животных после введения токсических доз препарата имели тенденцию к снижению. Так, после введения амитриптилина в дозе 62,5 мг/кг УИ и СИ значительно снижались относительно контрольных значений. Однако следует отметить и тот факт, что при этом УПСС, отражающее состояние сосудистого русла, было снижено умеренно. При введении препарата в дозе 2,5 мг/кг и 12,5 мг/кг УИ и СИ оказались значимо ниже, чем в группе контроля, динамика и уровень снижения показателей были практически аналогичными. УПСС в данных группах был самым низким, по отношению к контролю (табл. 3).

Следует отметить, что для моделирования отравлений средней степени тяжести амитриптилин в большинстве исследований вводился однократно интратонеально в дозе 2/3 ЛД<sub>50</sub> (ЛД<sub>50</sub> — 99±17,3 мг/кг) [1]. Нами же была предпринята попытка оценить формирование синдрома эндогенной интоксикации и изменения параметров гемодинамики при остром отравлении различными дозами амитриптилина. На основании полученных данных прослеживается определенная динамика показателей ВНСММ в зависимости от вводимой дозы препарата. Так, при введении максимальной дозы (62,5 мг/кг массы тела животного) значительно повышается содержание ВНСММ как на эритроцитах, так и в плазме крови. При введении меньших доз амитриптилина (2,5 мг/кг и 12,5 мг/кг массы тела животного) не происходит достоверного увеличения содержания ВНСММ в плазме крови, но достоверно увеличивается содержание данных молекул на эритроцитах. Таким образом, эритроциты могут являться переносчиками токсических веществ при отравлении разными дозами содержания олигопептидов, а значит и нерегуляторных пептидов, преимущественно каталобического пула, в плазме крови объясняется на данном этапе развития острого отравления амитриптилином минимальными деструктивными изменениями в тканях организма [8]. Более того, при введении амитриптилина в различных дозах отсутствует стадийность в развитии процессов эндогенной интоксикации, которая описана в литературе [6-8], что, по всей видимости, связано с небольшим сроком наблюдения. При высоком уровне эндогенных токсикантов в крови на первый план выходят неспецифические процессы тканевой деструкции с дальнейшим переходом эндотоксикоза в развитую стадию, что требует энергичных лечебных мероприятий, предупреждающих прогрессирование данного синдрома [2].

Все эти процессы имеют особое значение при острых отравлениях химической этиологии, поскольку мембраны митохондрий и эндоплазматического ретикула, ответственные за метаболизм ксенобиотика, функционируют в условиях, способствующих окислительной деструкции мембранных липидов, определяемых актива-

Показатели ЧСС у экспериментальных животных при остром отравлении амитриптилином в ходе эксперимента (M±m)

Доза амитриптилина	Сроки наблюдения						
	1 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
2,5 мг/кг	270±16,6 ***	275±16,7 ***	276±17,2 ***	281±17,6 ***	256±16,6 ***	236±16,8 ***	242±19,4 ***
12,5 мг/кг	212±4,67 ***	213±10,3 ***	209±11,4 ***	200±5,2 ***	185±7,8 ***	197±14,9 ***	194±21,7 ***
62,5 мг/кг	218±13,7 ***	209±14,7 ***	222±13,8 ***	230±12,4 ***	222±11,5 ***	210±8,5 ***	202±13,1 ***
контроль	333±14,4	332±18,4	332±17,6	340±15,2	338±14,2	345±11,8	343±12,2

Примечание: \*\*\*. \*\* . \* — значимые различия по отношению к контролю (p<0,001; p<0,01; p<0,05).

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики у экспериментальных животных при остром отравлении амитриптилином (M±m)

Доза амитриптилина	Сроки наблюдения						
	1 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Ударный индекс							
2.5 мг/кг	0,886 ± 0,03*	0,86 ± 0,04*	0,87 ± 0,04*	0,87 ± 0,03*	0,85 ± 0,03*	0,85 ± 0,02**	0,83 ± 0,02**
12.5 мг/кг	0,88 ± 0,04**	0,88 ± 0,03**	0,86 ± 0,02**	0,85 ± 0,03**	0,83 ± 0,02**	0,82 ± 0,02***	0,81 ± 0,03***
62.5 мг/кг	0,457 ± 0,03***	0,50 ± 0,02***	0,51 ± 0,03***	0,55 ± 0,04***	0,52 ± 0,04***	0,52 ± 0,04***	0,51 ± 0,03***
Контроль	0,99 ± 0,05	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,05	0,98 ± 0,05	0,99 ± 0,06	0,98 ± 0,05	0,98 ± 0,05
Сердечный индекс							
2.5 мг/кг	203,56 ± 30,87***	151,77 ± 14,68***	186,47 ± 17,11***	185,27 ± 17,49***	187,62 ± 15,57***	178,52 ± 16,14***	181,99 ± 14,34***
12.5 мг/кг	205,24 ± 30,99***	149,95 ± 13,15***	183,42 ± 13,98***	183,27 ± 16,40***	182,79 ± 13,33***	175,22 ± 14,25***	176,16 ± 12,49***
62.5 мг/кг	144,09 ± 9,51***	140,07 ± 8,36***	139,48 ± 4,43***	142,59 ± 8,03***	138,59 ± 7,46***	137,12 ± 5,75***	143,89 ± 8,95***
Контроль	354,6 ± 18,17	354,6 ± 18,3	352,08 ± 18,15	352,8 ± 18,18	355,68 ± 22,68	352,8 ± 17,69	353,52 ± 18,97
Удельное периферическое сопротивление сосудов × 10 <sup>3</sup>							
2.5 мг/кг	20,01 ± 2,81 *	23,83 ± 1,93*	19,48 ± 1,69**	19,99 ± 0,21**	19,25 ± 1,71**	20,45 ± 1,97**	19,87 ± 1,93**
12.5 мг/кг	19,90 ± 2,84*	23,93 ± 1,86*	19,49 ± 1,56***	20,08 ± 2,16**	19,53 ± 1,59**	20,62 ± 1,88**	20,31 ± 1,81**
62.5 мг/кг	24,48 ± 1,69	24,96 ± 1,48	24,56 ± 0,74*	24,47 ± 1,41*	24,99 ± 1,09	25,15 ± 1,07	24,39 ± 1,54*
Контроль	27,89 ± 1,45	27,87 ± 1,41	28,05 ± 1,37	27,98 ± 1,34	28,10 ± 1,73	28,01 ± 1,42	28,02 ± 1,50

Примечание: \*\*\*. \*\*.\* — значимые различия по отношению к контролю (p&lt;0,001; p&lt;0,01; p&lt;0,05).

цией ПОЛ при высоком потреблении кислорода [4].

Эндотоксемия оказывает неблагоприятное влияние на центральную гемодинамику, о чем свидетельствует снижение таких показателей как УИ и СИ при введении токсических доз препарата. Значительное снижение УПСС, происходящее при введении небольших доз амитриптилина (2,5 и 12,5 мг/кг), может привести к глубоким микроциркуляторным нарушениям и спровоцировать дальнейшее ухудшение функции внутренних органов и, в первую очередь, самого сердца [6,11]. В последующем, шунтирование кровотока в тканях может усилить гипоксию, которая, в свою очередь, нарушает функционирование ряда детоксицирующих органов и систем [11]. Помимо всего прочего, можно предположить, что сам амитриптилин и его метаболиты в больших дозах обладают выраженным токсическим действием на сердечно-сосудистую систему [9], преимущественно за счет холинолитического эффекта. Это подтверждается тем, что при введении максимальной дозы

препарата значительно снижались показатели, отражающие вклад непосредственно сердца в гемодинамику (УИ и СИ). Поскольку среди изучаемых показателей центральной гемодинамики УИ и СИ изменялись в числе первых (уже на первой минуте после введения препарата) на фоне развивающегося синдрома эндогенной интоксикации, можно предположить, что эндотоксемия вносит дополнительный вклад в кардиодепрессивное действие амитриптилина.

Таким образом, при остром отравлении амитриптилином происходит динамичное перераспределение ВНСММ между плазмой и эритроцитами. Эритроциты, обладая способностью сорбировать и освобождать со своей клеточной мембраны некоторые фракции ВНСММ, вносят существенный вклад в динамику эндотоксемии. Развивающаяся при остром отравлении амитриптилином эндотоксемия, в основном, оказывает кардиодепрессивное действие, что выражается в резком угнетении функции сердечной мышцы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров М.В. Общие механизмы нейротоксического действия: Автореф. дис... докт. мед. наук. — СПб, 1997. — 28 с.
2. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ельков А.Н. и др. Современные подходы к изучению патогенеза эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях // Анест. и реаниматол. — 2005. — № 6. — С. 19-24.
3. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндогенной интоксикации при острых отравлениях химической этиологии // Анест. и реаниматол. — 2002. — № 2. — С. 9-14.
4. Лужников Е.А., Ильющенко К.К., Толечков П.П. и др. Нарушение процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови при острых отравлениях психотропными препаратами // Анест. и реаниматол. — 2002. — № 2. — С. 20-23.
5. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
6. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) // Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, № 1. — С. 61-64.
7. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе) // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 61-64.
8. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 3-14.
9. Петров С.И., Белова М.В., Лужников Е.А. Влияние гипохлорита натрия на биотрансформацию токсикатов при острых отравлениях психотропными средствами // Анест. и реаниматол. — 2005. — № 6. — С. 29-33.
10. Фомичев А.В., Сосюкин А.Е., Федонюк В.П. и др. Исследование эффективности 5-ти компонентной антиоксидантной рецептуры при отравлениях амитриптилином средней степени тяжести у крыс // Российский биомедицинский журнал. — 2004. — Т. 5. — С. 395-400.
11. Roy T.M., Ossorio M.A., Cipolla L.M. et al. Pulmonary complications after tricyclic antidepressant overdose // Chest. — 1989. — Т. 96, N 4. — P. 853-856.

Адрес для переписки: 644043, Омск ул. Ленина, 12, ОГМА, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии — Чекмарев Герман Викторович — аспирант. Тел. (3812) 23-03-78. Долгих Владимир Терентьевич — зав. кафедрой, проф., д.м.н.



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ТАБЛЕТОК ЛОМЕФЛОКСАЦИНА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНЕШНЕГО ОБРАЗЦА СРАВНЕНИЯ КАЛИЯ ХРОМАТА

*Н. М. Пантелеева, Е. А. Илларионова*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д. м. н., проф. И. В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д. х. н., проф. Е. А. Илларионова)

**Резюме.** Определены оптимальные условия для проведения теста «растворение» ломефлоксацина в таблетках: среда растворения — 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; объем среды растворения — 1000 мл; скорость вращения «корзинки» — 100 об/мин; время растворения 20 минут. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения ломефлоксацина в среде растворения, отличающаяся использованием в качестве стандартного образца калия хромата. Обоснованы оптимальные условия определения: растворители — 0,1М растворы кислоты хлористоводородной и натрия гидроксида; аналитическая длина волны — 284 нм. Результаты определения ломефлоксацина в среде растворения показали, что за 20 минут растворения высвобождается не менее 80% ломефлоксацина от содержания в лекарственной форме.

**Ключевые слова:** ломефлоксацин, тест «растворение», спектрофотометрия, внешний образец сравнения, коэффициент пересчета, калия хромат.

## DEFINITION OF THE TEST DISSOLUTION OF TABLETS OF LOMEFLOXACIN BY SPECTROFOTOMETRIC METHOD WITH USE OF THE EXTERNAL SAMPLE OF COMPARISON OF POTASSIUM CHROMATE

*N. M. Panteleeva, E. A. Illarionova*

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

**Summary.** Optimum conditions for carrying out of the test «dissolution» of lomefloxacin in tablets: the environment of dissolution — 0,1 M a solution acid hydrochloride, volume of the environment of dissolution — 1000 ml; speed of rotation — 100 rev/min; time of dissolution 20 minutes. The unified technique of spectrophotometric definition of basket lomefloxacin in the environment of the dissolution, differing by use as the standard sample of potassium chromate is developed. Optimum conditions of definition are proved: solvents — 0,1M solutions of an acid hydrochloride and of sodium hydroxide; Analytical length of a wave — 284 nanometers. Results of definition of lomefloxacin in the environment of dissolution have shown, that for 20 minutes of dissolution not less than 80% lomefloxacin from in the medicinal form is released.

**Key words:** lomefloxacin, the test «dissolution», spectrophotometric method, the external sample of comparison, factor of recalculation, potassium chromate.

Лекарственные вещества оказывают резорбтивное действие только после того, как они достигли системного кровотока, в связи с этим контроль биодоступности лекарственных препаратов является актуальной задачей фармацевтической науки.

При внутривенном введении лекарственного препарата его биодоступность принимается за 100%. Биодоступность лекарственных форм, предназначенных для энтерального введения может быть снижена из-за влияния различных фармацевтических факторов: природы и физического состояния вещества, природы и количества вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, технологии изготовления [4]. При пероральном введении препарата на всасывание лекарственных веществ оказывает влияние рН среды, моторика, ферменты желудочно-кишечного тракта, способность веществ растворяться в содержимом желудка и кишечника, кроме того многие лекарственные вещества, перед тем как попасть в системный кровоток подвергаются весьма интенсивной элиминации при первом прохождении через печень.

Для определения биодоступности твердых лекарственных форм для внутреннего применения в условиях фармацевтических предприятий и лабораторий выполняется тест «растворение», результаты которого позволяют судить о соблюдении технологии изготовления препарата, его биологической доступности, не прибегая к проведению исследований над животными, что в условиях отделов контроля качества фармацевтического предприятий является затруднительным, так как влечёт привлечение дополнительных денежных средств, производственных площадей предприятия, увеличение количества вспомогательного персонала, а также персонала с соответствующей квалификацией.

Проведение теста «растворение» отличается доступностью для фармацевтических лабораторий, экспрессностью, экономичностью, доступностью для фармацевтических лабораторий не требует специаль-

ной подготовки персонала, результаты, полученные при проведении теста «растворение» коррелируют с результатами, полученными при определении биологической доступности препарата биологическими методами.

Определение теста «растворение» унифицировано и изложено в общей фармакопейной статье, которая включена в Государственную Фармакопею XI издания [5]. Данная унифицированная методика была взята нами за основу при разработке методики определения растворения таблеток ломефлоксацина. Испытания проводили на приборе типа «вращающаяся корзинка». Объем среды растворения — 1000 мл, температура —  $37 \pm 1^\circ \text{C}$ . Скорость перемешивания среды растворения варьировали от 100 до 150 об/мин.

Целью исследования являлся выбор состава среды растворения, времени отбора пробы и разработка методики количественного определения ломефлоксацина в среде растворения.

### Материалы и методы

Использовали таблетки ломефлоксацина, отвечающие требованиям фармакопейных статей [6], калия хромат квалификации «х.ч.», 0,1М растворы кислоты хлористоводородной и натрия гидроксида, приготовленные из фиксаналов, воду очищенную.

Оптическую плотность растворов регистрировали на спектрофотометре SHIMADZU UV — 1601, UV — VISIBLE в кюветах 1 см на фоне растворителя. Величину рН контролировали с помощью универсального ионметра ЭВ — 74.

### Результаты и обсуждение

Ломефлоксацин обладает способностью поглощать в ультрафиолетовой области спектра, поэтому были изучены спектральные характеристики данного лекар-

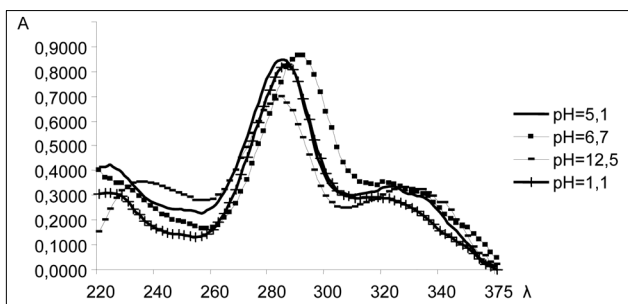


Рис. 1. Спектры поглощения ломефлоксацина при различных значениях pH

ственного вещества в области от 220 до 340 нм в интервале pH 1,1-12,5. Спектр поглощения ломефлоксацина в 0,1М растворе натрия гидроксида (pH 12,5) характеризуется тремя максимумами поглощения при длинах волн 234 нм, 284 нм, 328 нм (рис. 1). Исследование зависимости оптических характеристик ломефлоксацина от pH в течение трех суток показало, что раствор ломефлоксацина в данном растворителе устойчив.

Кинетика высвобождения ломефлоксацина из таблеток

Высвобождение действующего вещества, %	Время отбора пробы, минуты									
	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Таблетки ломефлоксацина по 0,4 г	80,16	83,30	86,54	88,78	91,78	93,78	96,03	98,77	99,67	99,75

Учитывая требования, предъявляемые к образцам сравнения [2], в качестве внешнего образца сравнения для спектрофотометрического определения ломефлоксацина был выбран калия хромат. Спектр поглощения калия хромата в 0,1 М растворе натрия гидроксида характеризуется наличием максимума при длине волны 275±1 нм. Оптимальный интервал, при котором его можно использовать в качестве внешнего образца сравнения 264 — 286 нм [1].

Аналитическая длина волны ломефлоксацина при pH 12,5 (284 нм) входит в интервал, оптимальный для калия хромата (264-286 нм). Это дает основание предполагать, калия хромат является оптимальным внешним образцом сравнения для спектрофотометрического определения ломефлоксацина при использовании в качестве растворителя 0,1М раствора гидроксида натрия.

Методом наименьших квадратов определено уравнение градуировочного графика для спектрофотометрического определения ломефлоксацина при n=10, P=95%, A=(0,0697±0,0004)C, S<sub>A</sub>=0,002 (pH 12,5) при аналитической длине волны 284 нм (A — оптическая плотность растворов, C — концентрация растворов, мкг/мл).

Для разработки методики спектрофотометрического определения ломефлоксацина по калия хромату необходимо было определить коэффициент пересчета. Значение коэффициента пересчета для спектрофотометрического определения ломефлоксацина калия хромату составило 0,214, относительная ошибка определения коэффициента пересчета для спектрофотометрического определения ломефлоксацина по внешнему образцу сравнения не превышает 0,77%.

Разработанная методика была использована для количественного определения ломефлоксацина в субстанции и таблетках по 0,4 г [3]. Данная методика была применена для количественного определения ломефлоксацина в среде растворения. Методика была модифицирована с учетом особенностей приготовления испытуемого раствора.

Условия для проведения теста «растворение» таблеток ломефлоксацина

были подобраны экспериментально. Среду растворения выбирали, учитывая природу исследуемого лекарственного вещества, его ионизацию и участок пищеварительного тракта, в котором должно происходить растворение. Исходя из того, что всасывание ломефлоксацина происходит в желудке, в качестве среды растворения использовали 0,1М раствор хлористоводородной кислоты, pH которой составил 1,0. Выбранная среда растворения по составу соответствует желудочному соку.

Время отбора пробы определяли экспериментально. Для этого провели исследование кинетики высвобождения ломефлоксацина из таблеток. Оптимальным временем растворения для таблеток ломефлоксацина является 20 минут (табл. 1).

Незначительные отклонения от времени отбора пробы (± 5 минут) влияния на результаты определения оказывать не будут. Установлено, что оптимальная скорость перемешивания среды растворения для таблеток ломефлоксацина, составляет 100 об/мин.

На основании проведенных исследований была разработана методика определения растворения таблеток

Таблица 1 ломефлоксацина.

Методика определения растворения таблеток ломефлоксацина по 0,4 г: среда растворения — 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; объем среды растворения — 1000 мл;

скорость вращения «корзинки» — 100 об/мин; время растворения 20 минут.

Точную массу калия хромата (0,1700г) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 0,1М раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки 0,1М раствором натрия гидроксида и перемешивают. 2 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки 0,1М раствором натрия гидроксида до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 284 нм в кювете с длиной рабочего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют 0,1 М раствор натрия гидроксида. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора внешнего образца сравнения хромата калия.

Анализируемые серии таблеток ломефлоксацина отвечают требованиям НД по показателю «растворение» (табл. 2). За 20 минут растворения высвобождается не менее 75% действующего вещества от содержания в лекарственной форме.

Таким образом, были определены оптимальные условия для проведения теста «растворение» ломефлоксацина в таблетках, разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения ломефлоксацина в среде растворения, отличающаяся использованием в качестве стандартного образца калия хромата.

Таблица 2

Результаты контроля теста «растворение» таблеток ломефлоксацина

Наименование препарата и № серии	A <sub>вос</sub>	a <sub>вос, г</sub>	A <sub>x</sub>	Высвобождение действующего вещества, %
Таблетки ломефлоксацина по 0,4 г 150308	0,4365	0,14990	0,4634	85,10
			0,4609	84,64
			0,4597	84,42
190607	0,4389	0,15000	0,4672	85,38
			0,4698	86,33
			0,4660	85,17
070606	0,4377	0,14955	0,4572	83,53
			0,4559	83,30
			0,4597	84,19

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артасюк Е. М., Илларионова Е.А., Сыроватский И.П. Спектрофотометрическое определение диклофенака натрия // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. — 2006. — Т. 72. № 4. — С. 15-18.
2. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Плетенёва Т.В. Модифицированный метод сравнения в спектрофотометрическом анализе лекарственных средств // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. — 2003. — № 5 (24). — С. 66-70.
3. Пантелева Н.М., Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Никонович О.Л. Количественное определение 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолин-карбоновой кислоты спектрофотометрическим методом // Известия ВУЗов. Сер.: Химия и химическая технология. — 2008. — Т. 51. — Вып. 12. — С. 6-9.
4. Тенцова А.И., Граковская Л.К., Киселёва Г.С. Оценка качества таблеток и капсул по скорости растворения действующих веществ // Современные аспекты создания и исследования лекарственных форм: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. — Баку, 1984. — С. 12-14.
5. Общая фармакопейная статья 42-0003-04. Растворение. — Россия, 2004. — 22 с.
6. Нормативный документ 42 — 02636217 — 05. Ломефлоксацин таблетки, покрытые оболочкой 400 мг. — ОАО «Фармасинтез», Россия, 2006. — 6 с.

**Адрес для переписки:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической и токсикологической химии — Илларионова Елена Анатольевна — заведующая кафедрой, профессор, Пантелева Надежда Михайловна — аспирант. Тел. (3952) 243447

© КУВАЕВА О.В., ВАСИЛЬЕВА Л.С. — 2009

### ОТЛИЧИЯ В СТРУКТУРЕ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН В ПЕРВОМ ПЕРИОДЕ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

*О.В. Куваева, Л.С. Васильева*

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

**Резюме.** Выявлены половые отличия в структуре подчелюстной железы человека в первый период зрелого возраста. У мужчин сильнее развита внедольковая строма, наиболее прочными являются капсула и междольковая строма, доля паренхимы и внутридольковой стромы меньше, липоцитов больше, кровоснабжение хуже. У женщин наибольшую прочность имеет междольковая строма, доля паренхимы и внутридольковой стромы больше, липоцитов мало, кровоснабжение лучше.

**Ключевые слова:** подчелюстная железа, морфогенез слюнных желез, половые отличия структуры слюнных желез.

### DIFFERENCES IN STRUCTURE OF SUBMANDIBULAR SALIVARY GLAND OF WOMEN AND MEN IN THE FIRST MATURE AGE

*Kuvaeva O.V., Vasilyeva L.S.*

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

**Summary.** Sexual differences in structure of submandibullary gland of the person during the first period of mature age are revealed. At men it is more strongly developed the extralobular stroma, the strongest are a capsule and interlobus stroma, the share of parenchyma and intralobular stroma is less, the share of lipocytes is more, blood supply is worse. In women the interlobular stroma has greatest durability, the share of parenchyma and intralobular stroma is bigger, the share of lipocytes is not large, blood supply is better.

**Key words:** submandibular gland, morphogenesis of salivary glands, sexual differences of salivary gland structure.

В процессах морфогенеза и регенерации паренхиматозных органов общепризнана ведущая роль, наравне с механизмами центральной регуляции, стромально-паренхиматозных взаимоотношений, нарушение которых может приводить к развитию опухолей, склероза и других патологических процессов в паренхиматозных органах [6, 8, 11]. Слюнные железы издавна используются как удобный объект для изучения механизмов регуляции морфогенеза, эпителио-мезенхимных взаимоотношений. В рамках этой проблемы относительно полно изучен эпителиальный компонент и значительно меньше — стромальный компонент этих органов, которому многие авторы отводят приоритетную роль в регуляции морфогенеза [6, 7, 9, 10]. Сведения о половых различиях в структуре поднижнечелюстной слюнной железы (ПЧЖ) человека немногочисленны.

**Цель исследования.** Выявление закономерностей стромально-паренхиматозных взаимоотношений и половых различий в структуре поднижнечелюстной слюнной железы человека в первом периоде зрелого возраста.

#### Материалы и методы

Проведено морфологическое исследование структуры 40 поднижнечелюстных желез (ПЧЖ) жен-

щин и мужчин в период первой зрелости (22-35 лет). Морфологические методы включали макромикроскопическое препарирование, гистопографическое исследование, гистологические методы (окраска гематоксилин-эозином, морфометрия), гистохимические методы (пикрофуксином по ван Гизону для выявления коллагеновых волокон, орсеином по Унна-Тенцеру для выявления эластических волокон, импрегнация азотно-кислым серебром по Карупу и Гордону-Свитсу для выявления ретикулярных волокон, щелочным суданом по Герксгеймеру для выявления жировых клеток, толудиновым синим по Нале для выявления гликозаминогликанов, ШИК-реакция по Шимицу-Куманото с контролями и сочетанная окраска по Риттеру-Олесону для выявления гликопротеинов). Морфометрически оценивали (по Г.Г. Автандилову [1]) объемные доли паренхимы и соединительнотканной стромы, внедольковой и внутридольковой соединительной ткани, волокнистых структур и основного вещества, жировых клеток, толщины структурных элементов соединительнотканной стромы (оболочек, межоболочечных прослоек, волокон и их пучков), мукоцитов и сероцитов в концевых отделах, внутридолькового и внедолькового сосудистого русла. Для оценки напряженности межструктурных отношений и механической прочности

Толщина и тканевой состав структурных элементов СТО ПЧЖ у женщин и мужчин первого зрелого возраста

Параметры		Женщины	Мужчины	
Капсула	Толщина, мкм	152,8±12,4	244,5±57,2*	
	Рыхлая СТ, %	20,6±2,9	13,6±1*	
	Плотная СТ, %	79,4±7,4	86,4±1,6*	
Междолевая СТ	Оболочки долей	Толщина, мкм	12,7±3,1	49,2±4,7*
		Рыхлая СТ, %	31,3±3,5	36,5±6,8*
		Плотная СТ, %	68,7±11,8	63,5±5,4*
	Переходная СТ	Толщина, мкм	741±111,9	2047,5±419,7*
		Рыхлая СТ, %	97,8±25	88,3±36,7*
		Плотная СТ, %	2,2±1	11,7±1,1*
	В среднем	Толщина, мкм	758,3±56,5	2098,7±210,9*
		Рыхлая СТ, %	96,3±1,9	87,1±21,7*
		Плотная СТ, %	3,7±0,1	12,9±3,3
Междольковая СТ	Оболочки долек	Толщина, мкм	3,8±2	3,7±0,9
		Рыхлая СТ, %	100±47,9	100±0,05*
		Плотная СТ, %	нет	нет
	Переходная СТ	Толщина, мкм	23,4±5	59,7±20,1*
		Рыхлая СТ, %	нет	94,8±16,6*
		Плотная СТ, %	100±10,1	5,2±0,1*
	В среднем	Толщина, мкм	27,2±3,5	63,4±10,5*
		Рыхлая СТ, %	14±6,7	94,8±9*
		Плотная СТ, %	86±8,7	5,2±0,1*
Внутридольковая СТ	Толщина, мкм	21,6±0,2	13,2±0,7*	
	Рыхлая СТ, %	76,8±11,2	78,6±5*	
	Плотная СТ, %	23,1±3,7	21,4±3,2*	

Примечания: \* — отличия между показателями у мужчин и женщин при  $p < 0,05$ .

элементов стромы органа измеряли тканевое давление [5]. Полученные данные обработаны стандартными статистическими методами и оценивались *t*-критерием Стьюдента (сравнение средних арифметических и их ошибок; данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ), *F*-критерием Фишера (сравнение дисперсий двух выборок, при уровнях доверительной вероятности  $p = 0,001-0,05$ ) и коэффициентом корреляции с учетом только умеренных и сильных взаимосвязей при  $r \geq 0,5$  [3].

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в соединительнотканном остове (СТО) ПЧЖ отчетливо выделяется два принципиально отличающихся структурно-функциональных типа элементов: оболочечные и межоболочечные.

Оболочечные элементы непрерывны по протяжению и включают капсулу органа, оболочки долей, долек, соединительнотканые стенки ацинусов и внутриорганных лимфоидных фолликулов. Капсула железы и оболочки долей трехслойные. Средний слой несет основную механическую нагрузку и состоит, преимущественно, из коллагеновых волокон. Наружный и внутренний слои — вспомогательные, обеспечивают рыхлую связь и легкую смещаемость оболочек. Оболочки долек и ацинусов однослойные, с преобладанием ретикулярных волокон и высоким содержанием основного вещества.

Межоболочечные элементы включают междолевую, междольковую и межацинозную соединительную ткань (СТ), обеспечивающую рыхлую связь оболочек органа. Для них характерно высокое содержание основного вещества и фибробластов, а также наличие соединительнотканых тяжей, вплетающихся в состав оболочечных элементов. Наибольшее содержание внедольковой стромы и у женщин, и у мужчин выявлено в заднемедиальном фрагменте ПЧЖ, который граничит только с мягкими тканями.

Половые отличия СТО ПЧЖ проявляются в различной механической прочности и количестве элементов внедольковой части СТО (табл.1). У мужчин объемная доля внедольковой стромы в 1,3 больше, и наиболее прочными являются капсула и междолевая СТ, у женщин — междольковая СТ.

Объемная доля внутридольковой СТ в ПЧЖ мужчин снижена почти в 1,2 раза, в сравнении с параметрами в ПЧЖ женщин (табл.2). Во многом это обусловлено за-

мещением ее липоцитами, высокое содержание которых составляет вторую отличительную черту стромы ПЧЖ у мужчин.

Вследствие более мощного развития внедольковой стромы у мужчин размеры долек и общая объемная доля паренхимы в 1,7 меньше, чем у женщин, а ее кровоснабжение менее эффективно, т.к. внедольковые сосуды меньше по калибру (табл.2). У женщин внедольковые сосуды почти вдвое крупнее, чем у мужчин, что обеспечивает больший объем крови, протекающей через ПЧЖ, и соответственно, более интенсивное питание ее структур, что, в свою очередь, дает больше возможностей для роста паренхимы и структурно-функциональной изменчивости ПЧЖ.

Корреляционный анализ полученных данных также выявил половые отличия стромально-паренхиматозных взаимоотношений в ПЧЖ женщин и мужчин (рис.1). В ПЧЖ женщин система структурных элементов достаточно стабильна, что подтверждается прочными корреляционными взаимосвязями всех структурных элементов,

кроме объемной доли внутридольковой стромы. Это дает основание считать, что внутридольковая строма у женщин первого зрелого возраста оптимально приспособлена к метаболическим потребностям органа и функционирует относительно автономно. В отличие от ПЧЖ женщин, в ПЧЖ мужчин внутридольковая СТ функционирует не автономно, а тесно взаимосвязана с другими структурными элементами, которые прочно связаны друг с другом, что позволяет говорить о еще большей стабильности структуры ПЧЖ у мужчин первого зрелого возраста.

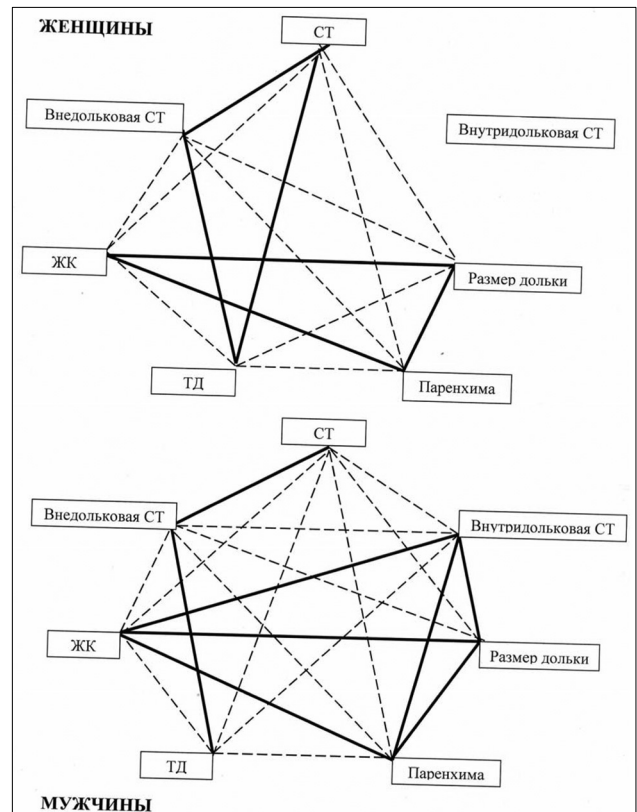


Рис. 1. Схема корреляционных взаимосвязей между структурными элементами ПЧЖ женщин и мужчин первого зрелого возраста. Обозначения: СТ — соединительная ткань, ЖК — жировые клетки, ТД — тканевое давление.

Таблица 2

Количественные характеристики структурных элементов ПЧЖ у женщин и мужчин первого зрелого возраста

Параметры	Женщины	Мужчины
Строма, всего по органу (V, %)	29,3±2,4	36,4±1,2*
Паренхима (V, %)	57,8±0,2	34,7±0,7*
Жировые клетки (V, %)	5,1±0,3	18±1,3*
Внедольковая строма (V, %)	14,4±1,8	18,0±1,0
Внедольковые сосуды (V, %)	4,9±1,1	5,4±0,5
Диаметр 1 сосуда, мкм	285,5±29,1	149,1±16,2*
Дольки (V, %)	74,4±0,9	55,2±1,6*
Внутридольковая строма (V, %)	14,9±2,6	18,4±0,5
Внутридольковые сосуды (V, %)	2,8±0,4	5,4±0,4*
Диаметр 1 сосуда, мкм	74,26±8,9	73,3±3,1
Белковые отделы (V, %)	35,0±2,0	24,3±2,2
Слизистые отделы (V, %)	14,0±0,5	8,3±0,4*
Тканевое давление (мм вод. ст)	52,7±0,3	71,3±2,3*

Примечание: \* — отличия значимы в сравнении с аналогичными параметрами ПЧЖ женщин при  $p < 0,05$ .

Учитывая давно доказанное регулирующее влияние половых гормонов на процессы метаболизма, роста и размножения клеток, выявленные половые отличия в структуре ПЧЖ у мужчин и женщин первого зрелого возраста могут быть обусловлены, прежде всего, высокой концентрацией половых гормонов в организме.

У женщин в первый период зрелости в крови циклично повышается уровень эстрогенов. В частности, концентрация эстрадиола в крови женщин в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла составляет 0,5 нмоль/л [4]. Хорошо известен факт стимулирующего действия эстрогенов на размножение мезенхимных и, особенно, эпителиальных клеток [2, 4 и др.]. С этих позиций легко объясняется и более активное кровоснабжение ПЧЖ, и наибольшая механическая

прочность междольковой части СТО, непосредственно граничащей с паренхимой, подверженной влиянию эстрогенов.

У мужчин уровень эстрогенов в организме не имеет циклических изменений и в 3-7 раз ниже их уровня у женщин, концентрация эстрадиола в крови мужчин составляет 0,07-0,2 нмоль/л [4], поэтому в процессе морфогенеза ПЧЖ не возникает необходимости в более интенсивном кровоснабжении и сдерживании роста паренхимы в каждой дольке (как у женщин), а достаточно увеличения механической прочности наружных оболочек (долей и общей капсулы). В свою очередь, увеличение объемной доли и прочности наружного СТО у мужчин обеспечивается анаболическим влиянием высоких концентраций тестостерона, уровень которого в крови в первый период зрелости достигает 31 нмоль/л (у женщин — всего 3 нмоль/л) [4].

Ключевое значение эстрогенов и тестостерона в морфогенезе ПЧЖ косвенно подтверждается и различным содержанием липоцитов в СТ-строме железы у мужчин и женщин, если учесть способность этих клеток синтезировать эстрогены [2 и др.]. На фоне высокого уровня эстрогенов у женщин содержание ЖК в ПЧЖ в 3,5 раза меньше, чем у мужчин (на фоне низкого содержания эстрогенов).

Из сказанного можно сделать вывод о том, что в морфогенезе ПЧЖ уровень эстрогенов и тестостерона в организме является одним из главных факторов, определяющих половые отличительные особенности в степени развития элементов СТО и паренхимы ПЧЖ. Вероятно этим же объясняется большая стабильность физиологической системы, сформированной структурными элементами ПЧЖ у мужчин, и более высокие возможности изменчивости и адаптивности этого органа у женщин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Артымук Н.В. Жировая ткань и ее роль в патологии репродуктивной системы у женщин с гипоталамическим синдромом // Проблемы репродукции. — 2003. — № 1. — С. 40-43.
3. Гланц С. (Glantz, S. A.) Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова. Под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. — М., 1999. — 459 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учеб. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
5. Макаров А. К., Белохвостиков Ю.П. Регистрация и моделирование тканевого давления в нормальных и патологически измененных органах. Иркутск, 1987. — 67 с.
6. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. — М: Медицина, 1981. — 312 с.
7. Хьюз Р. (Hughes R. C.) Гликопротеины / Пер. с англ. Н. Д. Габриэлян. — М., 1985. — 140 с.
8. Cawson R. A., Eveson J. W. The Salivary Glands: Pathology and Surgery. — Gleeson, 1997. — 224 p.
9. Jaskoll T, Melnick M. Submandibular gland morphogenesis: stage-specific expression of TGF- $\beta$ 1, EGF, IGF, TGF- $\beta$ , TNF, and IL-6 signal transduction in normal embryonic mice and the phenotypic effects of TGF- $\beta$ -2, TGF- $\beta$ -3, and EGF-r null mutant mice // Anat. Rec. — 1999. — Vol. 256, № 3, p. 1. — P. 252-268.
10. Immunohistochemical study of fibroblast growth factor receptor (FGF-R) in experimental squamous cell carcinoma of rat submandibular gland / S. Sumimoto, Y. Okamoto, A. Mizutani et al. // Oral oncol. — 1999. — Vol. 35, № 1. — P. 98-104.
11. Harrison J.D., Badir M.S. Chronic submandibular sialadenitis // Ultrastruct. pathol. — 1998. — Vol. 22, № 6. — P. 431-437.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, Васильевой Людмиле Сергеевне — зав. каф., проф., д.б.н.

ВАСИЛЬЕВ Ю.Н., ГРИГОРЬЕВА Н.А. — 2009

## ФЕНОТРОПИЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ю.Н. Васильев, Н.А. Григорьева

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

**Резюме.** Применение фенотропила в лечении болезни Паркинсона (100 или 200 мг/сут) приводит к снижению неврологического дефицита, гипокинезии, уровня депрессии, препятствует снижению качества сна, в дозе 100 мг/сут кратковременно снижает уровень реактивной тревоги, не влияет на когнитивные функции, но оказывает неоднозначное влияние на вегетативный статус.

**Ключевые слова:** паркинсонизм, болезнь Паркинсона, ноотропные препараты, фенотропил.

## PHENOTROPIL IN TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Y.N. Vasiliev, N.A. Grigorjeva  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Application of phenotropil in treatment of Parkinson's disease (100-200 mg/day) leads to decrease in neurologic deficiency, hypokinesia, a level of depression, interferes with decrease of quality of a dream, in a dose of 100 mg/day reduces quickly a level of reactive alarm, does not influence on mental abilities, but renders ambiguous influence on the vegetative status.

**Key words:** parkinsonism, Parkinson's disease, nootropic preparations, phenotropil.

В лечении болезни Паркинсона ведущую роль играет дофаминзаместительная терапия, но при длительном лечении препаратами леводопы практически неизбежно развиваются колебания эффекта (моторные флюктуации) и избыточные движения (дискинезии) [4,6,9]. В связи с этим, наряду с дофаминзаместительной терапией применяют различные варианты нейропротекторной терапии, которая основана на предупреждении развития нейродегенеративных изменений в клетке и восстановлении функций частично поврежденных, но жизнеспособных нейронов. Одним из приоритетных направлений нейропротекторной терапии является применение ноотропных средств. Среди препаратов с ноотропным действием выделяют две группы: ноотропные препараты с мнестическим эффектом и «нейропротекторы» [3]. К первой группе относятся рацетамы — препараты преимущественно метаболического действия (пирацетам, оксирацетам, анирацетам, фенотропил и др.), препараты, усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс (лецитин, производные аминопиридина и др.), агонисты холинэргических рецепторов (оксотреморин), ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, такрин, амиридин, галантамин, ривастигмин и др.), препараты со смешанным механизмом действия (инстенон), нейропептиды и их аналоги и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глиатилин, церебро, глицин и др.). Группа «нейропротекторов» объединяет активаторы метаболизма (актовегин, инстенон, ксантиновые производные пентоксифиллина), вазодилататоры (инстенон, винпоцетин, ницерголин и др.), антагонисты кальция (циннаризин, флунаризин и др.), антиоксиданты (витамин Е, мексидол, эксифон и др.) и вещества, влияющие на систему ГАМК (фенотропил, пантогам, пикамилон, никотинамид, фенибут и др.) [7].

Основы ноотропной концепции сформировались к 1980 году, когда после успешного внедрения в лечебную практику первого препарата этого класса — пирацетама, начали применять другие препараты пирролидинового ряда. Одним из производных пирролидона является фенотропил, его основу составляет замкнутая в цикл аминокислотная кислота (ГАМК), которая является важнейшим тормозным медиатором и регулятором действия других медиаторов [2,5]. Важной составляющей фенотропила является фенильный радикал, что расширяет его фармакологический спектр. Известно, что пирролидоновые ноотропы влияют на основные синаптические системы — холинэргическую, дофаминэргическую, ГАМК-эргическую и глутаматэргическую, причем в том направлении, в котором эти системы имеют отношение к памяти и адаптации организма к экстремальным воздействиям [1]. Наиболее яркими проявлениями пирролидонов являются: повышение уровня дофамина, ГАМК и серотонина, улучшение межнейронной и межполушарной передачи, повышение уровня АТФ, активация аденилатциклазы, усиление синтеза ядерной РНК в головном мозге, усиление утилизации глюкозы, уменьшение активности Na, К-АТФазы. Таким образом, использование в комплексном лечении болезни Паркинсона нейропротекторной терапии является несомненно обоснованным, а поиск и создание новых ноотропных средств остается актуальным.

Фенотропил (N-карбамил-метил-4-фенил-2-пирролидон) по своему основному фармакологическому действию относится к ноотропным лекарственным средствам, зарегистрирован и разрешен к промышленному производству Минздравом России в 2003 г. [1].

**Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность применения препарата фенотропил в лечении болезни Паркинсона.

#### Материалы и методы

Обследовано 47 пациентов с болезнью Паркинсона, с равномерной представленностью клинических форм (смешанная, акинетико-ригидная, дрожательная). Критериями включения больных в исследование эффективности применения препарата фенотропил при болезни Паркинсона являлись: пациенты обоего пола от 45 до 75 лет; установленный диагноз болезни Паркинсона (согласно критериям Hughes, 1992 — 2,0-3,0 стадия по модифицированной шкале Hoehn & Yahr); стабильная доза препаратов L-ДОФА в течение последних 2-х месяцев.

В качестве критериев исключения служили следующие показатели: паркинсонизм другой этиологии; наличие феномена «on-off» и дискинезии; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания и состояния, которые непосредственно угрожают жизни больного; одновременный или менее чем за 4 недели до начала апробируемого способа лечения прием ноотропных и метаболических препаратов, а также препаратов, влияющих на системный кровоток; острая психотическая продуктивная симптоматика (психоз, галлюцинации, бред); индивидуальная непереносимость препарата Фенотропил.

Все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа (контроль) — 16 больных, получавших плацебо; 2 группа (Ф100) — 17 больных, получавших по 100 мг Фенотропила® в сутки; 3 группа (Ф200) — 16 больных, получавших по 200 мг Фенотропила® в сутки. Лечение проводили в течение 30 дней.

Рандомизация исследования достигалась методом конвертов (пациенту присваивался порядковый номер, на 1-м визите вскрывался конверт с соответствующим номером, в котором находилась информация с номерами блистеров назначенного препарата). Параллельно все пациенты получали стандартную общую терапию, включающую препараты леводопы и агонисты дофаминных рецепторов.

Оценка эффективности препарата проводилась на основании неврологического осмотра и динамики по-

Таблица 1

Показатели клинического и неврологического состояния больных болезнью Паркинсона в динамике лечения фенотропилом (M±m)

Показатель	ПЛАЦЕБО			ФЕНОТРОПИЛ-100			ФЕНОТРОПИЛ-200		
	1 сут	15 сут	30 сут	1 сут	15 сут	30 сут	1 сут	15 сут	30 сут
UPDRS	38±4,2	38,8±3,0	36,2±2,4	34±3,3	32,9±3,0	27±3,3*	36,9±4,2	27,6±3,4*	28,7±2,5**/***
S&E ADL	79±5,1	76,7±6,7	81±4,3	79,3±2,0	79,3±2,7	74,2±3,78	77,9±3,5	76,4±2,7	79,1±3,4
Тест Фурнье	10,9±0,8	10±0,7	10,8±0,8	10,6±0,6	10,6±0,5	10,9±0,8	9,9±0,5	8,8±0,4	8,3±0,4*
Опросник Вейна	36,2±5,0	33,3±3,9	27,9±3,6	35,3±3,3	35,9±3,5	32,4±4,3	32,3±2,9	29,6±3,5	27,5±4,0

Примечание:\* — отличие от группы «плацебо» в тот же срок при p=0,025;

\*\* — отличие в данной группе через 1 сутки и 30 суток лечения при p=0,025.

Таблица 2

Показатели нейропсихологического состояния больных болезнью Паркинсона в динамике лечения Фенотропилом (M±m)

Показатель	ПЛАЦЕБО			ФЕНОТРОПИЛ-100		ФЕНОТРОПИЛ-200	
	1 сут	15 сут	30 сут	15 сут	30 сут	15 сут	30 сут
Шкала Гамильтона	7,5±1,4	7,8±1,0	7,4±1,3	7,8±0,9	6,5±1,1	8,4±1,0	6,2±1,0
MMSE	26,2±1,4	28,8±0,3	29±0,3	28,4±0,6	28,8±0,7	28,4±0,5	29±0,9
Качество сна	20,6±1,1	19,2±1,0	17,6±1,1**	19,2±0,7	19±0,8	17,8±0,7	17±0,9
Шкала Спилбергера	48,5±2,5	51,1±2,5	45,4±3,2	45,3±3,2*	48,5±1,8	49,9±1,8	44,9±2,3

Примечание: \* — отличие от группы «плацебо» в этот же срок наблюдения при  $p < 0,025$ ;

\*\* — отличие в данной группе через 1 сутки и 30 суток лечения при  $p < 0,025$ .

казателей клинических шкал, нейропсихологических тестов. Использовали шкалу Schwab & England ADL (ежедневная шкала качества жизни); шкалу UPDRS (унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений паркинсонизма, C. Fahn, S. Elton и соавт., 1987), тест Фурнье (прохождение 10 шагов), выявление признаков вегетативных изменений (опросник, А.М. Вейн), шкалу Mini Mental State Examination (MMSE) для оценки когнитивных нарушений; шкалу Гамильтона (HDRS) для оценки депрессии; анкету сна; шкалу Спилбергера для оценки реактивной тревожности.

Полученные данные обработаны статистически с использованием критерия Фишера F (сравнение дисперсий при  $p = 0,05$ ), критерия Стьюдента t с поправкой Бонферони (сравнение средних при  $p = 0,025$ ) и рангового критерия Уилкоксона W (при  $p = 0,048$ ) [8].

### Результаты и обсуждение

По унифицированной рейтинговой шкалы проявлений паркинсонизма (UPDRS) оценивались показатели по трем разделам: 1 — мышление, поведение, настроение; 2 — повседневная активность; 3 — непосредственный двигательный дефект. Наиболее высокие баллы зарегистрированы по 2-му и 3-му разделам шкалы, в меньшей степени расстройства касались 1-го раздела. В 1-й группе больных, принимающих плацебо, общая балльная оценка на 15-й и 30-й день лечения (табл.1) осталась на прежнем уровне. У больных, получавших фенотропил, проявления паркинсонизма статистически значимо уменьшались: во 2-й группе на 30-й день наблюдения, в 3-й группе — уже на 15-й день.

Результаты тестирования качества жизни по унифицированной шкале S&E ADL (табл.1) свидетельствуют о том, что перед началом лечения больные независимы при выполнении большей части бытовой работы, но выполняют ее в два раза медленнее. В динамике лечения не выявлено статистически значимых различий, что, по-видимому, связано с нерезкой дифференцировкой используемой шкалы.

По результатам выполнения теста Фурнье больными болезнью Паркинсона, представленным в таблице 7, отчетливо видно, что в 1-й группе больных, получавшей плацебо, и во 2-й группе, получавшей фенотропил в дозе 100 мг, период времени, затрачиваемый на выполнение теста, в течение 30 суток практически не изменился. В 3-й группе больных, получавшей лечение большей дозой фенотропила (200 мг), уже через 15 суток проявлялась тенденция к уменьшению времени выполнения теста, а через 30 суток этот показатель сократился статистически значимо и отличался от его величины в 1-й группе. Из представленных данных следует, что включение фенотропила в дозе 200 мг в лечение болезни Паркинсона дает возможность существенно уменьшить проявления гиподинамии у больных.

По результатам, полученным с помощью опросника Вейна (табл.1), у больных всех групп до начала лечения зарегистрированы значительные вегетативные нарушения (учитывая, что норма соответствует 15 баллам). В процессе лечения у больных всех групп показатели характеризовались высокой вариабельностью, поэтому, несмотря на достаточно большую разницу между средними величинами показателя до и после лечения, статистически значимых отличий не было выявлено. Это может быть связано с индивидуальными особенностями и характером вегетативных нарушений у больных. Тем не менее, в 1-й и 3-й группе намечалась тенденция к улучшению вегетативного статуса. С помощью корреляционного анализа установлено, что в 1-й группе (плацебо) исходный уровень вегетативных нарушений имеет умеренно прочную положительную взаимосвязь с их выраженностью на 15 сутки лечения ( $r = +0,57$ ) и слабую связь — с показателями на 30 сутки ( $r = +0,44$ ). Во 2-ой группе больных (фенотропил 100 мг) эта взаимосвязь становится более прочной на протяжении всего лечения (на 15 сут.  $r = +0,8$ , на 30 сутки  $r = +0,7$ ). В 3-ей группе (фенотропил 200 мг) сильная положительная корреляция выявлена на 15 сутки лечения ( $r = +0,7$ ), а на 30 сутки она несколько ослабевает ( $r = +0,55$ ). Эти результаты дают основание считать, что у 50-70% больных фенотропил, особенно в малой дозе, утяжеляет вегетативные нарушения, и лишь у 30-50% больных он способствует улучшению вегетативного статуса. На основании изложенного можно говорить о неоднозначном влиянии фенотропила на вегетативный статус больных болезнью Паркинсона.

Нейропсихологический статус больных болезнью Паркинсона под действием фенотропила изменяется более однозначно.

Оценка когнитивных способностей больных болезнью Паркинсона по шкале MMSE, учитывая, что по этой шкале можно набрать максимально 30 баллов, показала сохранение достаточно высокого их уровня, как до лечения, так и в процессе лечения (табл. 2). Из этого следует, что фенотропил не оказывает влияния на когнитивные функции.

Уровень депрессии, оцениваемый по шкале Гамильтона (табл.2), в результате проводимого лечения в 1-й группе остался без изменений, во 2-й и 3-й группах проявил стойкую тенденцию к снижению. Из этого следует, что введение в курс лечения фенотропила способствует снижению уровня депрессии у больных болезнью Паркинсона. При этом антидепрессантный эффект фенотропила проявляется в одинаковой степени при малой и большой дозах препарата и наиболее выражен через 30 суток его применения.

Результаты тестирования больных по шкале Спилбергера, отражающей уровень реактивной тревоги, оказались не столь однозначными (табл.2). Исходные данные у больных всех исследуемых групп соответствовали достаточно высокому уровню тревоги. В процессе лечения на 15 сутки наблюдения в 1-й и 3-й группах среднее значение этого показателя проявило тенденцию к увеличению, а на 30 день лечения — вернулось к исходному уровню. Во 2-й группе больных уровень тревоги через 15 суток лечения, наоборот, снизился. Однако в дальнейшем этот эффект фенотропила исчезает, и к 30 суткам лечения уровень тревоги снова увеличивается, возвращаясь к исходному значению. Таким образом, лишь относительно небольшая доза Фенотропила способна на короткое время снизить уровень реактивной тревоги. Увеличение дозы препарата отменяет этот эффект.

Результаты оценки качества сна демонстрируют ухудшение этого показателя на 30 день лечения под действием базовой терапии, т.е. у больных 1-ой группы, получавших плацебо вместо фенотропила. У больных, по-

лучавших фенотропил, этого явления не наблюдалось, количество баллов, оценивающих качество сна, оставалось на одном уровне в течение всего периода лечения. Следовательно, применение Фенотропила препятствует снижению качества сна.

Обобщая представленные результаты, можно выделить ряд эффектов фенотропила в лечении болезни Паркинсона, зависимых и не зависимых от дозы препарата. В частности, дозозависимым оказалось снижение неврологического дефицита у больных болезнью Паркинсона, при повышении дозы Фенотропила до 200 мг/сут неврологический дефицит уменьшается вдвое быстрее, а уровень гипокинезии снижается только при данной дозе и в более поздние сроки. Противотревожное действие фенотропила тоже зависит от дозы, проявля-

ется лишь при использовании небольшой дозы препарата и на короткий срок (15 недель). Увеличение дозы препарата отменяет этот эффект. Независимо от дозы Фенотропила, его применение препятствует снижению качества сна, наблюдаемого при базовой терапии болезни Паркинсона. Антидепрессивный эффект фенотропила тоже не зависит от дозы препарата, но зависит от длительности приема (рекомендуемый срок — 30 сут.). Вегетативный статус больных болезнью Паркинсона под действием Фенотропила изменяется неоднозначно, что, вероятно, объясняется индивидуальными особенностями пациентов. На когнитивные функции у пациентов с незначительным психическим дефектом фенотропил не оказывает существенного влияния, что говорит о безопасности применения этого препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила. // Фенотропил. Экспериментально-клиническая фармакология и практическое применение. — М., 2006. — С. 2-10.
2. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М.: Медицина, 1988. — 152 с.
3. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Фенотропил — ноотропный препарат нового поколения. // Фенотропил. Экспериментально-клиническая фармакология и практическое применение. — М., 2006. — С. 70-80.
4. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм. // Неврологический журнал. — 1997. — № 4. — С. 10-16.
5. Левин О.С., Амосова Н.А. Современные представления о механизмах нейродегенерации при прогрессирующем надъядер-
- ном параличе и мультисистемной атрофии. // Неврологический журнал. — 2005. — №5. С. 18-24.
6. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. // Русский медицинский журнал. — 2000. — №№ 15-16. — С 643-646.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. Ч 2. — 12-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993. — 688 с.
8. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: ВМА, 2002. — 267 с.
9. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. и др. Экстрапирамидные расстройства. — М.: МЕДпрессинформ, 2002. — 252 с.

Адрес для переписки: 664004, г. Иркутск, ул.Красного восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, каф. нервных болезней, ассистент, к.м.н., Юрий Николаевич Васильев, тел. (3952) 243331.  
E-mail: yura.v72@mail.ru. ординатор, Наталья Александровна Григорьева, тел. (3952) 243331

© ЕРМАК Е.Ю., ПАРИЛОВ В.В., ОЛЕСОВА В.Н., ОЗИЕВА Л.М., ИНДЮКОВ В.В. — 2009

## ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАПРЯЖЕНИЯ ВОКРУГ КОРНЯ ЗУБА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАРАМЕТРОВ КУЛЬТЫ ЗУБА И ОККЛЮЗИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КОРОНКИ МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Е.Ю. Ермак<sup>1</sup>, В.В. Париллов<sup>2</sup>, В.Н. Олесова<sup>1</sup>, Л.М. Озиева<sup>3</sup>, В.В. Индюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника №5» г. Красноярск, гл. врач — к.м.н. Е.Ю. Ермак;

<sup>2</sup>Стоматологическая клиника «ВОКА», гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Париллов;

<sup>3</sup>Институт повышения квалификации Федерального Управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздравсоцразвития РФ, ректор — д.м.н., проф. Е.Д. Рева, кафедра клинической стоматологии и имплантологии, зав. — д.м.н., проф. В.Н. Олесова

**Резюме.** В статье приведены результаты эксперимента по изучению закономерностей распределения жевательного давления в окружающих зуб тканях, проведенного с использованием пакета программ автоматизированного проектирования «Solid Work 2003». Определены оптимальные параметры культы зуба, препарированного под цельнокерамическую коронку, а также площади окклюзионных контактов, способствующие безопасному распределению жевательной нагрузки.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, параметры культы зуба, окклюзионные контакты, искусственные коронки.

## STUDY OF THE REGULARITIES OF TENSION DISTRIBUTION AROUND DENTAL ROOTS DEPENDING ON THE PARAMETERS OF DENTAL STUMP AND OCCLUSIVE RELATIONSHIPS OF THE CROWN WITH THE METHOD OF MATHEMATICAL MODELING

Ye.Yu. Yermak, V.V. Parilov, V.N. Olesova, L.M. Ozieva, V.V. Induykov  
(Krasnoyarsk Municipal Stomatological Clinic)

**Summary.** The article gives the results of the experiment on studying the regularities of masticating pressure distribution in the periodontal tissues. The experiment was carried out with the use of CAD (computer-aided design) program package «Solid Work 2003». The optimal parameters of dental stump prepared under all-ceramic crown and the areas of occlusional contacts promoting safe distribution of masticating load are determined.

**Key words:** mathematical modeling, parameters of dental stump, occlusive relationships, all-ceramic crown.

В практике современной стоматологии ведущее значение приобретает эстетический аспект зубных и зубо-

челюстных реставраций. В связи с этим повысился интерес к применению цельнокерамических коронок. Этому



способствовали научные достижения в технологии их изготовления: литые керамические системы Empress, Ortacor, Dicor; прессованные Cerestore, Hi-ceram, In-ceram; фрезерованные керамические коронки CEREC, Celay. При этом мнения специалистов о препарировании зубов под такой вид протеза, в частности о размере и форме пришеечного уступа, противоречивы. Так, например, В.Н. Копейкин [3] рекомендовал препарировать зуб под фарфоровую коронку с прямым уступом или в форме выемки, реже с уступом со скошенным к десне краем. Х.А. Каламкаргов считал, что при препарировании зубов угол уступа должен составлять 135° [2]. D. Marxkors [8] в своей работе пришел к выводу, что уступ на зубах с керамическими коронками должен быть сделан со скосом 45°. В статье Р. Ottl указан угол уступа 90° [9]. Важности создания правильных окклюзионных взаимоотношений естественных либо искусственных зубов и зубных рядов посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов [4, 6]. Долговечность и функциональность искусственных зубных протезов во многом определяются характером окклюзионных контактов [10]. Однако до настоящего времени нет единого мнения в вопросах, касающихся площади и локализации контактов зубов, не рассмотрены закономерности изменения напряжений в окружающих зуб тканях при атрофии костной ткани пародонта. При этом большое значение в разработке подхода к этиотропному лечению приобретают исследования геометрии и площади контактных точек, состояния кровоснабжения в пародонте зубов и влияния на эти процессы рационального ортопедического лечения.

**Цель исследования:** изучить в эксперименте особенности распределения напряжений вокруг корня зуба при одонтопрепарировании в зависимости от угла уступа, угла наклона боковых поверхностей культи, формы окклюзионной поверхности культи зуба и площади окклюзионных контактов.

**Материалы и методы**

Для построения, расчета и исследования модели нами использовалась система автоматизированного проектирования — пакет программ «Solid Work 2003». Система позволяет выполнить весь процесс создания и анализа модели, имеет большую базу данных графических элементов, которые представлены на экране в виде меню пиктограмм, соответствующих геометрическим фигурам. Для создания трехмерной модели выбираются элементы, которые можно объединять, усекать, задавать соответствующие реальной модели размеры (длину, ширину, радиус, угол и т.д.), свойства и т.д.

После создания геометрии модели можно выбрать материалы, из которых выполнена реальная модель, и назначить их целой конструкции или отдельным ее частям. Материалы можно выбрать из имеющейся в «Solid Work 2003» библиотеки материалов или создать самим. Вводились следующие параметры (табл. 1).

Таблица 1

Физические свойства материалов, используемых для построения математической модели премоляра

Материал	Модуль упругости	Коэф. Пуассона
Керамика	$2,2 \times 10^{11}$	0,2
Эмаль	$6,7 \times 10^7$	0,4
Дентин	$3,3 \times 10^7$	0,4

Для твердой кости модуль Юнга  $E = 10000$  МПа, коэффициент Пуассона  $\nu = 0,3$ . Для мягкой губчатой кости механические свойства следующие: модуль Юнга  $E = 500$  МПа, коэффициент Пуассона  $\nu = 0,3$ .

Далее определяем область действия (приложения) нагрузки (силы) и граничные условия, то есть, определяем условия функционирования среды, где будет работать наша конструкция. Изменяя в дальнейшем величину и направление действия этих параметров,

можем менять условия работы модели. После этого модель разбивают на конечное число мелких ячеек, называемых элементами.

В своем исследовании мы изучили приведенную ниже математическую модель однокорневого премоляра (рис. 1) со следующими заданными параметрами: угол придесневого уступа 135°, конусность боковых поверхностей культи 3° и выраженность угла окклюзионной поверхности культи 135°.

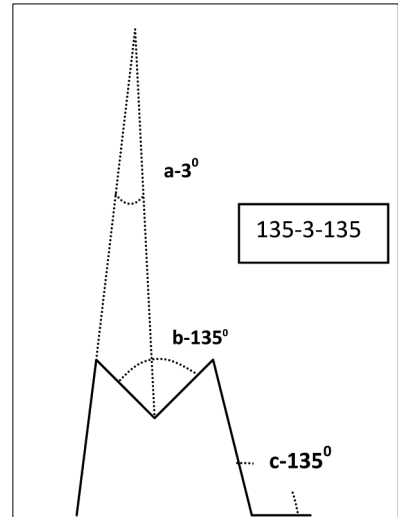


Рис. 1. Схема расчетной модели культи однокорневого премоляра

Углом окклюзионной поверхности культи 135°. В статистическую обработку результатов исследования входил расчет  $M$  — среднего арифметического значения;  $m$  — ошибки среднего арифметического значения;  $D$  — дисперсии;  $\delta$  — среднего квадратического отклонения;  $\gamma$  — доверительного интервала для среднего арифметического значения с вероятностью 0,95. При использовании параметрических методов статистического анализа предварительно определялось соответствие выборок закону нормального распределения. При соответствии данных нормальному распределению для их сравнения использовали t-критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

Проведенные математические расчеты с использованием методов математического моделирования позволили установить, что при воздействии жевательной нагрузки на модель культи препарированного зуба с интактным пародонтом и площади окклюзионных контактов 2 мм<sup>2</sup> среднее значение напряжения составляет  $2,7 \pm 0,2$  МПа; при атрофии на 1/3 —  $3,9 \pm 0,2$  МПа; при атрофии на 1/2 —  $5,3 \pm 0,3$  МПа; при атрофии на 2/3 —  $9,4 \pm 0,6$  МПа.

Смоделировав окклюзионные контакты площадью 3 мм<sup>2</sup>, 4 мм<sup>2</sup> и изучив напряжение, возникающее на различных уровнях вокруг корня математической модели однокорневого премоляра, мы получили следующие результаты (табл. 2, 3).

На графике, где сравнили средние значения напряжения на различных уровнях корня нижнего премоляра, видно, что с увеличением площади окклюзионных контактов напряжение уменьшается (рис. 2).

Далее мы изменяли параметры математической модели (угол уступа, угол конусности культи, форму ок-

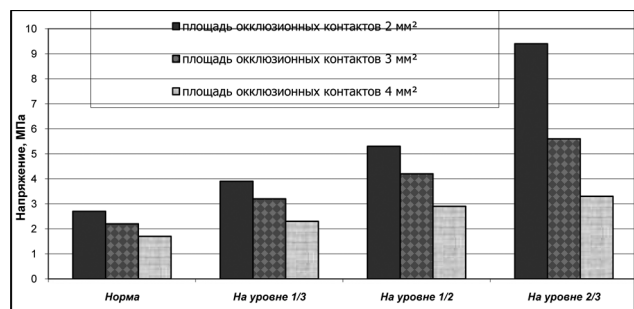


Рис. 2. Сравнение средних значений напряжения при создании угла уступа 135°, конусности боковых поверхностей культи 3° и выраженности угла окклюзионной поверхности культи 135°.

Таблица 2

Результаты распределения напряжения в окружающих модель зуба тканях в зависимости от степени атрофии костной ткани, МПа, и площади окклюзионных контактов 3 мм<sup>2</sup>

Степень атрофии, уровень измерения	Норма	Атрофия 1/3	Атрофия 1/2	Атрофия 2/3
В пришеечной области кости	1,00±0,08			
На уровне 1/3	1,60±0,09	2,53±0,13		
На уровне 1/2	2,14±0,12	2,90±0,12	3,06±0,10	
На уровне 2/3	2,61±0,21	3,34±0,21	4,52±0,31	4,94±0,38
На верхушке зуба (апекс)	3,60±0,28	3,94±0,31	5,04±0,42	6,21±0,45

Примечание: среднее значение напряжения при интактном пародонте составляет 2,2±0,2 МПа; при атрофии на 1/3 — 3,2±0,2 МПа; при атрофии на 1/2 — 4,2±0,3 МПа; при атрофии на 2/3 — 5,6±0,4 МПа.

Таблица 3

Результаты распределения напряжения в окружающих модель зуба тканях в зависимости от степени атрофии костной ткани, МПа, и площади окклюзионных контактов 4 мм<sup>2</sup>

Степень атрофии, уровень измерения	Норма	Атрофия 1/3	Атрофия 1/2	Атрофия 2/3
В пришеечной области кости	0,80±0,05			
На уровне 1/3	1,30±0,08	1,63±0,13		
На уровне 1/2	1,64±0,10	1,91±0,12	2,10±0,13	
На уровне 2/3	1,91±0,11	2,30±0,21	2,82±0,30	2,93±0,18
На верхушке зуба (апекс)	2,60±0,16	3,24±0,31	3,64±0,21	3,7±0,25

Примечание: среднее значение напряжения при интактном пародонте составляет 1,7±0,1 МПа; при атрофии на 1/3 — 2,3±0,2 МПа; при атрофии на 1/2 — 2,9±0,2 МПа; при атрофии на 2/3 — 3,3±0,2 МПа.

клюдонной поверхности) препарированной культы однокорневого премоляра и проводили серию экспериментов с различными площадями окклюзионных контактов согласно задачам нашей работы.

Основополагающее значение препарирования обусловлено тем, что это мероприятие осуществляется в самом начале процесса изготовления реставрации, а также тем, что в большинстве случаев после завершения процесса препарирования изменить уже ничего нельзя [1]. Если процесс изготовления слепка, как и любой другой рабочий этап, после изготовления рабочей модели, за исключением фиксации реставрации, при необходимости можно повторить, то восстановить твердые ткани зуба, удаленные в результате препарирования, абсолютно невозможно [11].

Формирование скатов бугорков имеет особое значение с точки зрения обеспечения оптимального бугорково-фиссурного контакта зубов-антагонистов [5].

Особое внимание следует обратить на три основных фактора, которые могут приводить к возникновению

различных функциональных нарушений в работе зубочелюстного аппарата [7]:

1. Отсутствие или недостаточная выраженность вогнутой формы оральной поверхности препарированной культы резцов, соответствующей их анатомическому строению.

2. Недостаточная глубина ямок и фиссур препарированной культы жевательных зубов.

3. Ошибка при выборе оси, вдоль которой производится препарирование жевательных зубов (препарирование должно осуществляться не вдоль вертикальной оси корня, а по продольной оси коронки зуба).

Полученные нами результаты свидетельствуют, что с точки зрения обеспечения оптимального распределения жевательной нагрузки огромное значение имеет структура окклюзионной поверхности. Достаточная глубина бугорково-фиссурного контакта зубов-антагонистов это основное условие для четкого смыкания челюстей в анатомически верном положении.

Значение бугорково-фиссурного контакта зубов-антагонистов можно наглядно продемонстрировать на следующем примере: в центральную фиссуру экстрагированных моляров верхней или нижней челюсти с неповрежденной структурой поверхности окклюзии помещают маленький металлический шарик. Оказывается, что он всегда занимает одну и ту же позицию. В процессе осуществления функциональных движений бугорки зубов-антагонистов занимают то же положение [8].

Таким образом, экспериментально доказано, что основное жевательное давление концентрируется в контактных точках и в области верхушки зуба (в не зависимости от типа препарирования культы). С увеличением площади контактных точек уменьшается напряжение, передаваемое на опорные ткани зуба. При обработке зуба под искусственную коронку рекомендуется препарировать зуб таким образом, чтобы угол придесневого уступа находился в пределах 90-135°, конусность культы находилась в пределах 3-6°, а угол окклюзионной поверхности культы соответствовал 135°. Установлено, что оптимальная площадь окклюзионных контактов при изготовлении искусственных коронок равна 3-4 мм<sup>2</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобрик И.В. Профилактика изменений пульпы после глубокого препарирования твердых тканей зубов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 1996. — 23 с.
2. Каламкаргов Х.А., Ваданян Т.А. Непосредственные и отдаленные результаты применения металлокерамических протезов у больных с заболеваниями пародонта // Стоматология. — 1988. — №5. — С. 52-54.
3. Копейкин В.Н. Руководство по ортопедической стоматологии. — М.: Медицина, 1993. — 405 с.
4. Хватова В.А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии. — Нижний Новгород: Литера, 1996. — 275 с.
5. Ховат А.П., Канн Н.Д., Барретт Н.В.Д. Окклюзия и патология окклюзии. Цветной атлас. — Пер. с англ. — М.: Изд. дом Азбука, 2005. — 235 с.
6. Ash M.M., Ramfjord S.P. An introduction to functional occlusion. — Philadelphia, 1982. — 231 p.
7. Hubalkova H. Основные принципы препарирования зубов для несъемных протезов // Новое в стоматологии. — 2003. — № 2. — С. 47-50.
8. Marxkors D., Marxkors R. Препарирование зубов для фиксации коронок // Новое в стоматологии. — 2003. — №2. — С. 4-46.
9. Ottl P., Lauer H.-Ch. Техника препарирования зубов под металло- и цельнокерамические конструкции // Квинтэссенция. — 1996. — № 5/6. — С. 15-25.
10. Schwartz M., Lamster I.B., Fine J.B. Clinical guide to periodontics. — Philadelphia: W.R. Saunders Comp, 1995. — 224 p.
11. Zollner A., Kamann W.K. Биологические аспекты препарирования опорных зубов // Квинтэссенция. — 1999. — №5, 6. — С. 3-13.

Адрес для переписки: 660111, Красноярск, пр. Ульяновский, 26, Ермак Евгений Юрьевич — главный врач, к.м.н.; Парилков Виктор Валерьевич — профессор, д.м.н.; Олесова Валентина Николаевна — зав. кафедрой, профессор, д.м.н.; Индюков Виталий Викторович — главный врач, к.м.н.; Озиева Луиза Маирбековна — врач-стоматолог. E-mail: muz-gsp5@ya.ru

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПОСЛЕ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ РЕЗЕКЦИИ

В.Г. Галонский<sup>2</sup>, А.А. Радкевич<sup>1</sup>, Т.В. Казанцева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, директор — чл.-корр. РАМН, проф. В. Т. Манчук.  
<sup>2</sup>Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского, гл. врач — В. Д. Лукьянов)

**Резюме.** Представлена технология непосредственных ортопедических мероприятий после верхнечелюстной резекции с применением разработанной конструкции защитной небной пластинки и результаты ее использования у 25 онкологических больных. Описаны преимущества разработанной технологии непосредственного замещения верхнечелюстного изъяна перед традиционными.

**Ключевые слова:** защитная небная пластинка, верхнечелюстной дефект.

## IMMEDIATE ORTHOPEDIC ACTIONS AFTER MAXILLARY RESECTION

V.G. Galonsky<sup>2</sup>, A.A. Radkevich<sup>1</sup>, T.V. Kazantseva<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences,  
Krasnoyarsk Regional Cancer Center named after A.I. Krizhanovsky)

**Summary:** In this article the authors analyze a technology of immediate orthopedic actions after maxillary resection. The technology presents a device for horizontal lamina of the palatine bone. The article describes the results of its application in 25 patients with cancer. Here advantages of the technology are compared to traditional methods of maxillary defect restoration.

**Key words:** horizontal lamina of the palatine bone, maxillary defect.

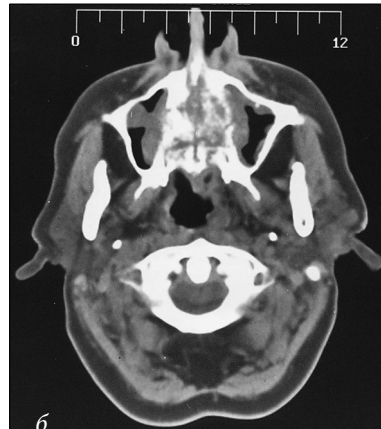
Этапное ортопедическое лечение больных с верхнечелюстными пострезекционными дефектами прочно вошло в онкологическую практику и направлено на максимальное восстановление функций зубочелюстного аппарата и устранение косметических нарушений [2, 5, 7, 17, 22, 24]. В дооперационном периоде изготавливают защитную небную пластинку с окклюзионной поверхностью без зубного ряда из целлулоида по А. И. Бетельману (1965) [1], быстротвердеющей акриловой пластмассы по З. Н. Урбанской с соавт. (1960) [16], Я. М. Збаржу (1963) [4] или Е. С. Ирошниковой (1971) [6], двуслойную конструкцию по Г. И. Семенченко (1972), не плотно прилегающую к изъяну и/или раневой поверхности, удерживающую повязку, защищающую ее от механических воздействий и инфицирования со стороны полости рта [14], либо применяют для данной цели старые съемные протезы пациентов [15]. Указанные аппараты имеют следующие недостатки: не обеспечивается возможность визуального контроля за состоянием защитной повязки и принятия объективного решения о необходимости ее замены; затруднено наложение и фиксация конструкции в связи с выполнением части покрывающий зубной ряд из твердой пластмассы, особенно при наличии аномалий расположения зубов, деформаций зубного ряда, что ведет к слабому его удержанию в ротовой полости и неудовлетворительной изоляции операционной раны от механических воздействий и ротового содержимого. Данные обстоятельства в совокуп-

ности ухудшают результаты хирургического лечения.

Методом выбора непосредственного ортопедического лечения данной категории больных является трехэтапное протезирование по И. М. Оксману (1957) [8] или его аналоги [7, 18-21, 23], заключающиеся в изготовлении из акриловой пластмассы фиксирующей и резекционной частей протеза до операции, фиксации протеза в ротовой полости на операционном столе после ее выполнения и последующее создание obturating part, соответствующей форме послеоперационного изъяна. Преимуществом такого способа, как указывают авторы, является возможность модифицирования obturating part путем коррекций и перебазировак. Вместе с тем, отсутствие точности соответствия резекционной части протеза конфигурации изъяна ведет к неудовлетворительной изоляции раневой поверхности от механических воздействий и ротового содержимого, а выполнение протеза в виде отдельных частей в разные временные периоды лечения с шовным соединением между собой снижает прочностные свойства конструкции и не обеспечивает точного соответствия протезному ложу, вызывая травматическую перегрузку в пародонте опорных зубов и их последующую патологическую подвижность. Попытки повышения эффективности реабилитации путем создания дренирующего канала в резекционном протезе для стока жидкости, попадающей под протез, в полость рта [3] не получили клинического подтверждения ввиду прогрессирования воспаления и атрофии опорных тканей протезного ложа.



а



б

Рис. 1. Больная Л. до лечения: а — состояние полости рта, б — МРТ-реконструированное изображение черепа в аксиальной проекции.

## Материалы и методы

В целях повышения эффективности послеоперационной реабилитации больных разработана конструкция защитной небной пластинки, состоящая из двух частей. Первая часть, покрывающая зубной ряд и вестибулярную поверхность альвеолярного отростка, выполнена двуслойной, со стороны обращенной к зубам и слизистой альвеолярного отростка из мягкой пластмассы, ротовой полости — твердой, прозрачной пластмассы. Вторая часть, покрывающая область неба и его изъян, — однослойной из твердой, прозрачной пластмассы [12].

Технология изготовления защитной небной пластинки. В дооперационном пе-

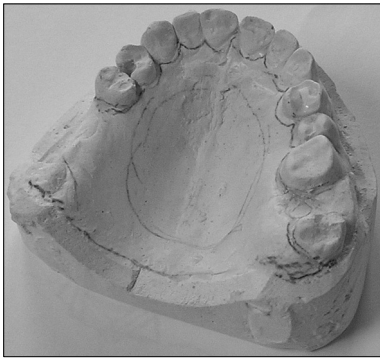


Рис. 2. Верхнечелюстная модель больной Л. до лечения.

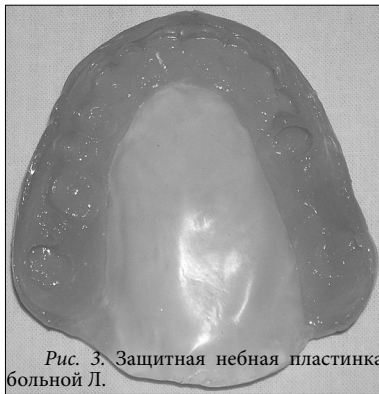
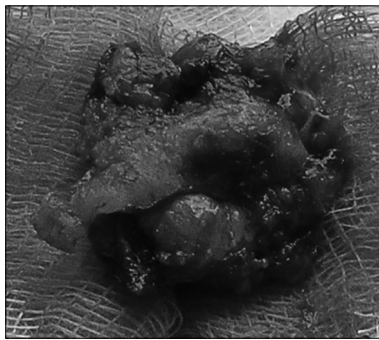


Рис. 3. Защитная небная пластинка больной Л.

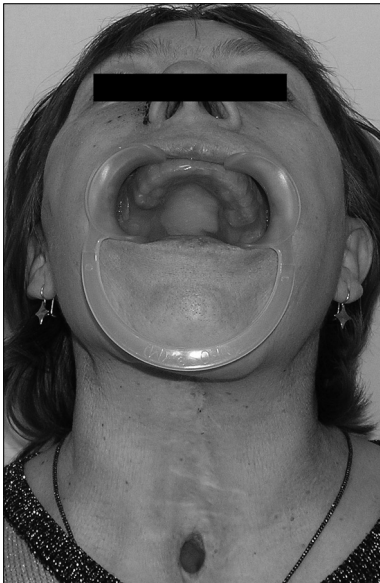


а

Рис. 4. Больная Л. на этапе хирургического лечения: а — состояние операционной раны после удаления опухоли, б — макропрепарат удаленной опухоли.



б



а



б

Рис. 5. Защитная небная пластинка в полости рта больной Л.: а — положение открытого рта, б — положение закрытого рта.

риорде получают оттиск верхних челюстей и изготавливают рабочую модель из высокопрочного гипса. На модели челюстно-лицевой хирург размечает границы оперативного вмешательства. Врач-стоматолог-ортопед в соответствии с планом операции на модели размечает наружные границы защитной небной пластинки с учетом закрытия зубного ряда, вестибулярной поверхности альвеолярного отростка, доводя ее край до переходной складки. Пластины стандартного базисного воска размягчают и обжимают на модели, обрезают по границам и закрепляют по краям воском. Отмоделированную таким образом защитную небную пластинку гипсуют в кювету, состоящую из двух частей, дна и крышки. Кювета снабжена пазами и выступами для фиксации ее

разъемных частей. В нижнюю часть кюветы гипсуют модель с пластинкой в вертикальном положении, затем устанавливают верхнюю часть кюветы и заполняют ее жидким гипсом на вибростоле, выдерживают до полного затвердевания гипса под давлением. После удаления воска методом выпаривания кювету раскрывают, изолируют поверхность гипсовой формы разделительным лаком. Верхнюю часть кюветы заполняют тестообразной бесцветной акриловой пластмассой, соединяют половины кюветы и прессуют в вертикальном направлении, полимеризуют пластмассу. Извлекают пластинку из кюветы, проводят шлифовку и полировку. Припасовывают в ротовой полости защитную небную пластинку, удаляя все зоны поднутрения в проекции зубного ряда и вестибулярной поверхности альвеолярного отростка, обеспечивая беспрепятственное ее наложение на верхние челюсти. С помощью шаровидного бора в проекции расположения слоя мягкой пластмассы создают ретенционные пункты и наносят адгезивную жидкость для достижения прочного сцепления между твердым и мягким слоями пластмассы. Замешивают и наносят самополимеризующуюся мягкую пластмассу холодного отверждения (например Уфигель П) на твердый слой защитной небной пластинки в проекции зубов, вестибулярной поверхности альвеолярного отростка и фиксируют в ротовой полости. По окончании полимеризации пластинку извлекают из ротовой полости, излишки мягкой пластмассы удаляют.

### Результаты и обсуждение

С использованием данной конструкции защитной небной пластики проведено оперативное лечение 25 больных в возрасте от 38 до 66 лет с новообразованиями верхней челюсти. Наблюдение за больными после хирургического лечения показало удовлетворительные эстетические и функциональные результаты со стороны зубочелюстного аппарата. Последующее замещающее протезирование выполняли с использованием различных конструкций протезов-обтураторов с базами из литейного стоматологического сплава «Титанид» [9, 10, 11, 13].

Больная Л., 56 лет, поступила в Красноярский краевой онкологический диспансер по поводу Ст. носовой перегородки, твердого неба IV. Из анамнеза: пять лет назад проведена ларингэктомия и курс у-терапии по поводу рака гортани III. Объективно: конфигурация лица не нарушена, передняя поверхность шеи рубцово изменена, в нижнем отделе — трахеостома. Открывание рта в полном объеме, не затруднено. Зубная формула: 18, 15, 14, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 44, 45, 48. На слизистой оболочке твердого неба в области срединного небного шва, в проекции вторых премоляров выявлялся эллипсоидный дефект, размером 3×7 мм, окруженный валикообразным воспалительным инфильтратом, слабоблезненный при пальпации, сообщающийся с полостью носа, с наличием гнойно-геморрагического отделяемого с гнилостным запахом (рис. 1 а). При риноскопии наблюдалось смещение наружной стенки левого носового хода медиально, слизистая оболочка синюшного цвета, кровоточи-

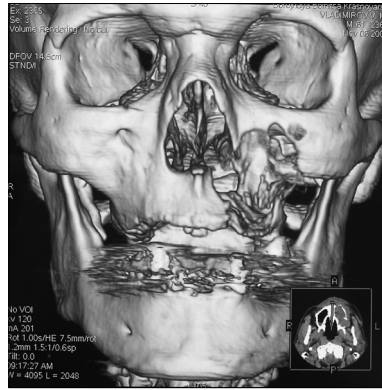
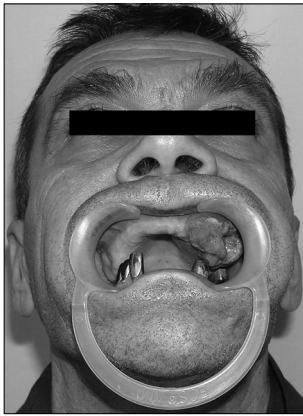


Рис. 6. Больной В. до лечения: а — состояние полости рта, б — объемное компьютерное рентгеновское изображение черепа.

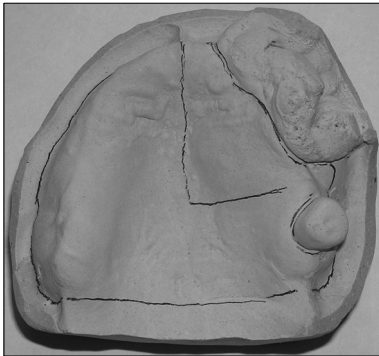


Рис. 7. Верхнечелюстная модель больного В. до лечения.

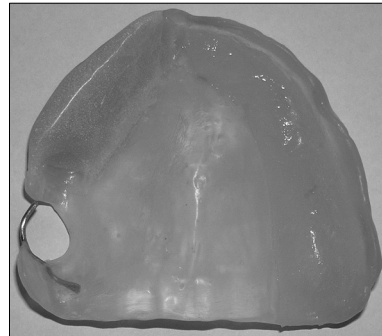


Рис. 8. Защитная небная пластинка больного В.

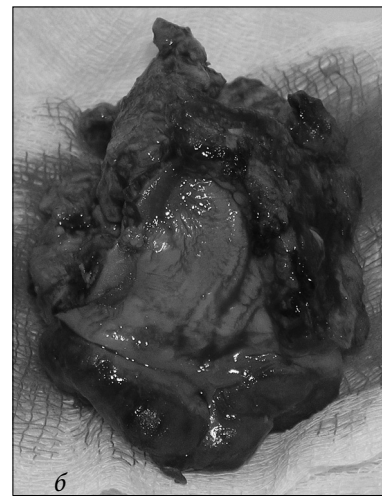


Рис. 9. Больной В. на этапе хирургического лечения: а — состояние операционной раны после удаления опухоли, б — макропрепарат удаленной опухоли.



Рис. 10. Защитная небная пластинка в полости рта больного В.

ла. Результаты магнитно-резонансной томографии представлены на рис. 1 б. До оперативного вмешательства получен слепок верхних челюстей, изготовлена гипсовая модель (рис. 2) и защитная небная пластинка (рис. 3) в соответствии с разработанной технологией, которая зафиксирована в ротовой полости после удаления небных отростков верхних челюстей

и горизонтальных пластинок небных костей, резекции носовой перегородки, внутренних стенок правого и левого верхнечелюстных синусов, переднего отдела мягкого неба (рис. 4) и тампонады изъязна (рис. 5). Послеоперационное течение гладкое. Заживление раны — вторичное.

Больной В., 52 лет, поступил в Красноярский краевой онкологический диспансер по поводу фибросаркомы левой верхней челюсти. Из анамнеза: новообразование на альвеолярном отростке появилось 6 мес. назад, с течением времени увеличивалось в размерах. Объективно: конфигурация лица нарушена за счет деформации левой верхней челюсти и губы. Открывание рта в полном объеме, не затруднено. Зубная формула: 28, 33, 43, 44, 45. На слизистой оболочке вестибулярной поверхности альвеолярного отростка в проекции отсутствующих 22, 23, 24, 25, 26 выявляется опухолевидное образование эллипсоидной формы, 30×50 мм, окруженное валикообразным воспалительным инфильтратом, мягкой консистенции, слабоблезненное при пальпации, с наличием гнойно-геморрагического отделяемого с гнилостным запахом (рис. 6 а). При риноскопии наблюдалось смещение наружной стенки левого носового хода медиально, слизистая оболочка синюшного цвета, кровоточила. Результаты спиральной компьютерной томографии представлены на рис. 6 б. До оперативного вмешательства получен оттиск верхних челюстей, изготовлена гипсовая модель (рис. 7) и защитная небная пластинка (рис. 8) в соответствии с разработанной технологией, которая зафиксирована в ротовой полости после удаления тела, альвеолярного, небного и скулового отростков левой верхней челюсти и горизонтальной пластинки небной костей (рис. 9) и тампонады изъязна (рис. 10). Послеоперационное течение гладкое. Заживление раны — вторичное.

Таким образом, двуслойность первой части защитной пластинки обеспечивает легкое наложение и фиксацию в отпечатки зубов за счет выполнения слоя обращенного к зубному ряду и вестибулярной поверхности альвеолярного отростка из мягкой пластмассы при сохранении прочностных свойств благодаря наружному твердому слою пластмассы; надежное удержание защитной пластинки в ротовой полости за счет эластичности слоя мягкой пластмассы, точности ее прилегания и использования ретенционных пунктов зубов, зубных рядов и челюстных костей, в том числе и в условиях дистопии зубов и деформированного зубного ряда, что в совокупности с дополнительным покрытием вестибулярной поверхности альвеолярного отростка увеличивает площадь ретенции, повышает надежность изоляции операционной раны, защиту швов и защитной повязки от внешних воздействий со стороны ротовой полости. Выполнение второй части защитной пластинки прозрачной обеспечивает возможность визуального контроля за состоянием повязки. Все вышесказанное в совокупности повышает эффективность послеоперационного лечения больных и улучшает условия протезного ложа для последующего замещающего верхнечелюстного протезирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бетельман А. И. Ортопедическая стоматология: Учебник. — М.: Медицина, 1965. — 404 с.
2. 25-летний опыт протезирования больных с послеоперационными дефектами верхней челюсти / В. М. Чучков, В. Н. Герасименко, А. М. Ахметов, В. Ф. Исаков // The First International symposium Plastic and Reconstructive Surgery in Oncology. Moscow, Russia. March, 19-21, 1997. — М., 1997. — С. 207.
3. Жахангиров А.Ж., Ахмедов Х.К. Резекционный протез с дренирующим каналом // Здравоохран. Таджикистана. — 1988. — № 1. — С. 95-96.
4. Збарж Я.М. Быстротвердеющие пластмассы в зубном и челюстном протезировании. — Л.: Медгиз, 1963. — 106 с.
5. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области / И. М. Федяев, И. М. Байриков, Л. П. Белова и др. — М: Мед. кн., Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 160 с.
6. Ирошников Е.С. Опыт применения защитных пластинок при резекции верхней челюсти / Е. С. Ирошников // Стоматология. — 1971. — № 2. — С. 96.
7. Карасева В.В. Особенности адаптации к протезам у онкологических больных после односторонней резекции верхней челюсти // Материалы XIX и XX Всерос. науч.-практ. конф.: Сб. науч. тр. — М., 2008. — С. 207-209.
8. Оксан И.М. Челюстно-лицевая ортопедия. — М.: Медгиз, 1957. — 248 с.
9. Пат. 2281058, Российская Федерация, МПК А61С 13/007. Зубочелюстной протез / Заявители и патентообладатели В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, В. Э. Гюнтер. Заявл. от 10.12.2004; опубл. 10.08.2006, Бюл. № 22.
10. Пат. 2281059, Российская Федерация, МПК А61С 13/007. Протез-обтуратор верхней челюсти / Заявители и патентообладатели В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, В. Э. Гюнтер. Заявл. от 10.12.2004; опубл. 10.08.2006, Бюл. № 22.
11. Пат. № 2310419, Российская Федерация, МПК А61С 13/007. Способ изготовления пустотелого протеза-обтуратора твердого и мягкого неба / Заявители и патентообладатели В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, В. Э. Гюнтер. Заявл. от 10.02.2006; опубл. 20.11.2007, Бюл. № 32.
12. Пат. 2326622, Российская Федерация, МПК А61С 13/107, А61В 17/24. Защитная небная пластинка / Заявители и патентообладатели В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, Т. В. Казанцева. Заявл. от 01.12.2006; опубл. 20.06.2008, Бюл. № 17.
13. Положительное решение о выдаче патента на изобретение РФ от 11.07.2008., заявка на изобретение № 2007114564/14(015801), Россия: МПК А61С 13/01. Способ протезирования пострезекционных дефектов неба и протез-обтуратор неба / В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, В. Э. Гюнтер. Заявл от 10.04.2007.
14. Руководство по хирургической стоматологии / Под ред. А. И. Евдокимова. — М.: Медицина, 1972. — С. 485-486.
15. Слепченко М.А. Ортопедические методы возмещения дефектов верхней челюсти после ее резекции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Л., 1974. — 19 с.
16. Урбанская З.Н., Фригоф Р.М. Модификация изготовления защитных пластинок из стиракрила // Стоматология. — 1960. — № 1. — С. 71.
17. Чучков В.М., Матякин Е.Г., Азиян Р.И. и др. Ортопедическая реабилитация онкологических больных с дефектами верхней челюсти // Опухоли головы и шеи. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 28-34.
18. A hollow-bulb interim obturator for maxillary resection. A case report / B. Rilo, J. L. Dasilva, I. Ferros et al. // J. Oral Rehabil. — 2005. — V. 32, № 3. — P. 234-236.
19. Huryn J.M., Piro J.D. The maxillary immediate surgical obturator prosthesis // J. Prosthet. Dent. — 1989. — V. 6, № 3. — P. 343-347.
20. Maxillary obturator prosthesis rehabilitation following maxillectomy for ameloblastoma: case series of five patients / B. I. Omondi, S. W. Guthua, D. O. Awange et al. // Int. J. Prosthodont. — 2004. — V. 17, № 4. — P. 464-468.
21. Postsurgical management with maxillary obturators after maxillectomy / A. K. Garg, M. Malo, L. S. Dorado et al. // Gen Dent. — 1998. — V. 46, № 1. — P. 75-78.
22. Schwanewede H. Ergebnisse der prothetischen Behandlung tumorbedingter Kieferdefekte // Stomatol DDR. — 1983. — V. 33, № 6. — P. 417-421.
23. Srinivasan M., Padmanabhan T.V. Rehabilitation of an acquired maxillary defect / J. Indian Prosthodont. Soc. — 2005. — V. 5, № 3. — P. 155-157.
24. Use of an interim obturator for definitive prosthesis fabrication / J. W. Martin, G. E. King, D. C. Kramer, et al. // J. Prosthet. Dent. — 1984. — V. 51, № 4. — P. 527-528.

**Адрес для переписки:** 660118, г. Красноярск, пр. Комсомольский, д. 2, кв. 210, тел. (391) 240-40-11.  
 Галонский Владислав Геннадьевич к.м.н., ассистент кафедры стоматологии детского возраста КрасГМУ, врач-стоматолог-ортопед высшей категории.  
 Радкевич Андрей Анатольевич ведущий научный сотрудник, руководитель отдела стоматологии НИИ медицинских проблем севера СО РАМН г. Красноярск, НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы г. Томск, д.м.н., проф., челюстно-лицевой хирург высшей категории  
 Казанцева Тамара Владимировна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии ИПО КрасГМУ (г. Красноярск), врач-стоматолог онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского (г. Красноярск).

© ЗЕЛЕНИН В.Н., КОШИКОВ П.С., КОШИКОВА И.Н., ПОПОВ И.В., ИППОЛИТОВА Е.Г. — 2009

### МИКРОЭНДОНЕВРОЛИЗ БОЛЬШЕБЕРЦОВОГО НЕРВА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В.Н. Зеленин, П.С. Кошиков, И.Н. Кошикова, И.В. Попов, Е.Г. Ипполитова  
 (Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН,  
 г. Иркутск, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

**Резюме.** В статье описывается методика микрохирургической декомпрессии большеберцового нерва при тарзальном туннельном синдроме у больных сахарным диабетом. Представлен материал о клиническом исследовании нового метода хирургического лечения тарзального туннельного синдрома.

**Ключевые слова:** микроэндоневролиз, тарзальный туннельный синдром, декомпрессия большеберцового нерва.

### THE MICROENDONEVROLISIS OF TIBIAL NERVE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

V.N. Zelenin, P.S. Koshikov, I.N. Koshikova, I.V. Popov, E.G. Ippolitova.  
 (Surgery Institute of Siberian Branch of Russian Medical Science Academy)

**Summary.** In the article the technique of microsurgical decompression of tibial nerve in tarsal tunnel syndrome in patients with diabetes mellitus nerve is described. The material is presented about clinical research of a new method of surgical treatment tarsal tunnel syndrome.

**Key words:** microendoneurolysis, the tarsal tunnel syndrome, decompression of the posterior tibial nerve.

Тарзальный туннельный синдром у больных сахарным диабетом (СД) встречается гораздо чаще и имеет быстро прогрессирующее и более злокачественное течение, чем у людей, не страдающих этим заболеванием [4, 11]. Этот синдром является одним из немаловажных факторов патогенеза развития трофических нарушений на стопе и принимает участие в формировании синдрома диабетической стопы [4]. Нередко он становится причиной инвалидизации и снижения качества жизни пациентов. Вовремя проведенная операция — декомпрессия большеберцового нерва — приводит к улучшению трофики тканей стопы, обратному развитию неврологической симптоматики, заживлению нейропатических язв, а также снижению или купированию болевого синдрома [7].

Один из спорных вопросов — на каком этапе, и какие структуры необходимо рассекать для устранения компрессии нерва. Некоторые авторы считают, что достаточно рассечь удерживатель сухожилий сгибателей и на этом ограничиться [9]. Ряд авторов предлагает рассекать или даже полностью иссекать эпинеуральную оболочку [4]. Другие высказывают мысль, что для улучшения результатов невролиза необходимо рассечение не только наружных, но и внутренних рубцов нерва, осуществляя полноценный внутриствольный невролиз [8]. Актуальность проблемы, а также отсутствие ее решения приводят к поиску новых методов хирургического лечения тарзального туннельного синдрома, один из которых предложен авторами статьи.

Целью настоящего исследования явилось разработать новый способ декомпрессии большеберцового нерва и оценить эффективность его применения у больных СД при тарзальном туннельном синдроме.

### Материалы и методы

За период с 2005 по 2008 годы на базе микрохирургического отделения Иркутской областной клинической больницы оперировано 38 больных СД с тарзальным туннельным синдромом. Критериями отбора были: наличие сахарного диабета 1 или 2 типа в совокупности с тарзальным туннельным синдромом и наличие магистрального кровотока по артериям нижних конечностей, подтвержденные клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования.

Больные были разделены на две равные группы по 19 человек в каждой. Пациенты с нечетным порядковым номером при поступлении составили группу клинического сравнения (ГКС), а с четным порядковым номером были отнесены в основную группу (ОГ).

В ГКС выполнялась операция эпинеуролита большеберцового нерва по методике, описанной ранее [4]. В ОГ выполнялась операция микроэндопинеуролита большеберцового нерва по разработанной нами методике.

Пациентов наблюдали в течение года. На 7-е сутки после операции, через 6 месяцев и через год отслеживали динамику неврологических симптомов. Результаты заносили в таблицы. Анализировали следующие субъективные симптомы: боль, парестезии, онемение. Оценку болевого синдрома производили по визуальной аналоговой шкале боли [2]. Количественный анализ парестезий и онемения осуществляли по шкале общей оценки симптомов (Total Symptom Score — TSS), предложенной D. Ziegler и соавт. [12].

Тестирование порога вибрационной, болевой, тактильной, температурной чувствительности определяли в области подошвенной поверхности стопы в 4 стандартных точках: в области дистальной фаланги 1 пальца, в области головок 1 и 5 плюсневых костей, в пяточной области. Чувствительность оценивалась по шкале диабетической полинейропатии [5].

Степень компенсации углеводного обмена при сахарном диабете (СД) оценивалась по уровню гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ).

Исследование функционального состояния n. tibialis проводили методом стимуляционной электронеуро-

миографии (ЭНМГ) на 4-х канальном нейромюоанализаторе НМА-4-01 «Нейромиан» (Россия). ЭНМГ-исследование проводили до операции, через 6 месяцев и через год после оперативного лечения. Проводили анализ таких параметров как: амплитуда моторного ответа (М-ответа), резидуальная латенция (РЛ) и скорость проведения возбуждения по двигательным нервным волокнам (СПВД).

Состояние периферического сосудистого русла артерий нижних конечностей оценивали по значению лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и показателям ультразвукового триплексного ангиосканирования. Исследование выполняли на ультразвуковом сканирующем комплексе «Logia 700 pro» «GE» с использованием мультисекторных датчиков. Анализировали следующие показатели: тип кровотока, пиковая систолическая скорость (Vps) по передней большеберцовой артерии (ПББА) и задней большеберцовой артерии (ЗББА), индекс резистивности (RI) по ПББА и ЗББА. Значение ЛПИ вычисляли по формуле

$$\text{ЛПИ} = \frac{\text{Систолическое артериальное давление на ЗББА}}{\text{Систолическое артериальное давление на плечевой артерии}}$$

В ОГ выполняли операцию по предложенной нами методике (заявка на предполагаемое изобретение № 2008116126, приоритет от 23.04.2008). Производили дугообразный разрез кожи длиной 15 см на середине расстояния между ахилловым сухожилием и медиальной лодыжкой. Кожу с подкожной клетчаткой отсепаировывали от поверхности подлежащей связки и отводили в сторону. Рассекали связку — удерживатель сухожилий сгибателей пальцев — вскрывали тарзальный канал. Сразу под связкой располагается задняя большеберцовая артерия с одноименными венами, кзади и латерально от которой находится большеберцовый нерв.

Выделяли единым блоком и брали на держалки находящийся в тарзальном канале сосудисто-нервный пучок на протяжении 10 см, чтобы сохранить кровоснабжение нерва. В дистальном направлении сосудисто-нервный пучок выделялся до места его перехода на подошвенную поверхность стопы. Большеберцовый нерв и его ответвления брали на эластические держалки. Для определения границ зоны рубцовых изменений вводили субэпинеурально раствор 2% лидокаина (гидропрепаровка нерва), свободное распространение которого прекращается при наличии субэпинеуральных рубцовых сращениях. Рассечение эпинеуральной оболочки выполняли по задней поверхности нерва, после чего ее края отслаивали не более чем на 1/2 окружности. Визуализировали медиальный и латеральный внутриствольные нервные пучки. Далее под оптическим увеличением микрохирургическими ножницами рассекали внутриствольный эпинеурий, окружающий латеральный и медиальный нервные пучки. Рассечение проводили от здоровой части нерва к поврежденной. По удалению эластических держалок осуществляли тщательный гемостаз, накладывали кожные швы, фасцию не ушивали.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows (Statsoft Inc., США, 1999): непараметрические методы Манна-Уитни, Уилкоксона. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия между группами считались значимыми при  $p \leq 0,01$  и  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе между ОГ и ГКС до операции методом точного критерия Фишера не было значимых различий по полу ( $p=0,5$ ), типу СД ( $p=0,66$ ) и длительности СД ( $p=0,5$ ). Также отличий мы не наблюдали по возрасту ( $p=0,96$ ) и длительности ( $p=0,79$ ) СД при сравнении по методу Манна-Уитни. Результаты статистического анализа по таким параметрам, как боль ( $p=0,27$ ), парестезии ( $p=0,51$ ), а также температурной ( $p=0,27$ ), болевой ( $p=0,82$ ), тактильной ( $p=0,26$ ) и вибра-

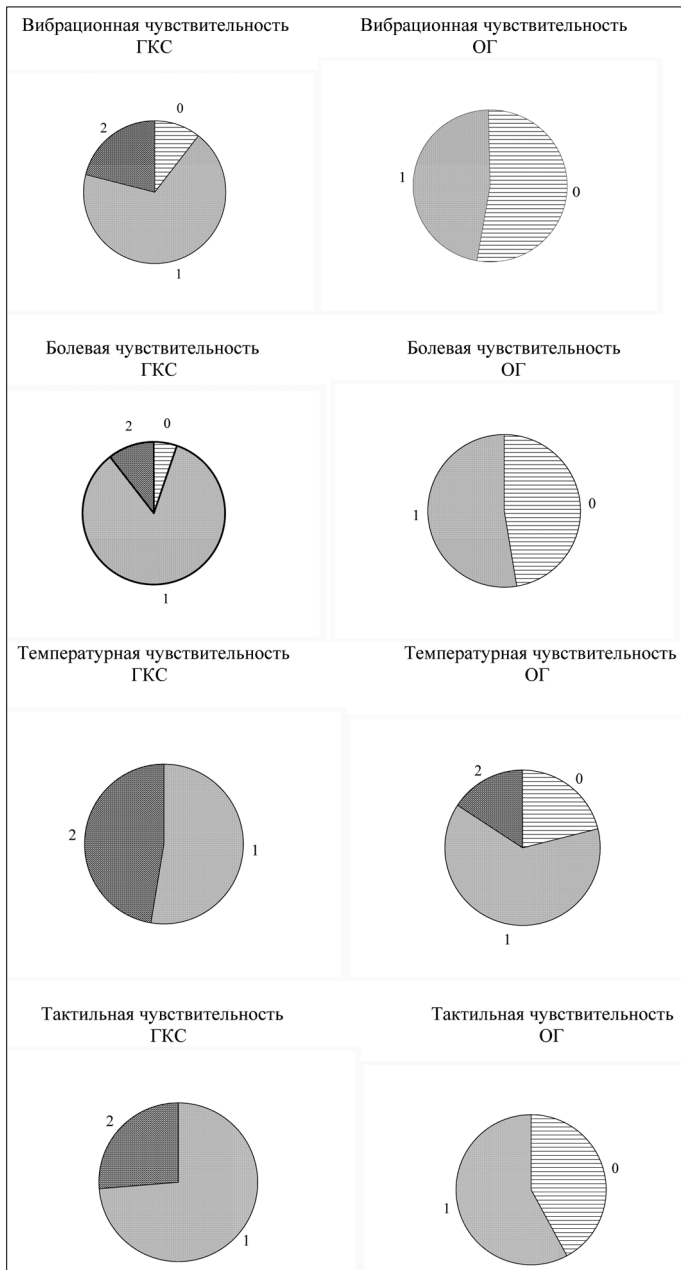


Рис. 1. Диаграммы состояния различных видов чувствительности через год после операции в ГКС и ОГ (0 — чувствительность сохранена; 1 — чувствительность снижена; 2 — чувствительность отсутствует).

ционной чувствительности ( $p=0,42$ ) не дали значимых отличий. У пациентов основной группы онемение было более выражено, чем у пациентов группы клинического сравнения ( $p=0,037$ ). При сравнении двух групп по значениям ЛПИ, а также по показателям триплексного сканирования магистральных артерий нижних конечностей не было обнаружено значимых отличий ( $p=0,31-0,98$ ). Показатели ЭНМГ до операции в 2-х группах также показали сопоставимость групп ( $p=0,29-0,97$ ).

Сравнение результатов операций внутри групп мы проводили по методу Уилкоксона. На 7-е сутки, как в ГКС, так и в ОГ отмечался выраженный положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома ( $p=0,001-0,005$ ), парестезий ( $p=0,0001-0,0004$ ) и онемения ( $p=0,0002$ ), а также улучшения показателей температурной ( $p=0,002-0,0004$ ), болевой ( $p=0,001-0,008$ ), тактильной ( $p=0,0002$ ) и вибрационной чувствительности ( $p=0,002$ ).

При осмотре пациентов через 6 месяцев, мы выявили, что в ГКС по сравнению с состоянием на 7-е сутки после операции тяжесть парестезий ( $p=0,15$ ), температурная чувствительность ( $p=0,24$ ), болевая чувствительность

( $p=0,076$ ), значимо не изменилась, такие показатели, как боль ( $p=0,02$ ), онемение ( $p=0,03$ ), вибрационная ( $p=0,04$ ), тактильная чувствительность ( $p=0,01$ ) ухудшились. В ОГ при сравнении показателей на 7 сутки после операции и 6 месяцев, мы не наблюдали отличий по всем исследуемым показателям ( $p>0,05$ ). По данным ЭНМГ при сравнении до операции и через 6 месяцев после операции было выявлено улучшение параметров М-ответа, резидуальной латенции и СПВД в обеих группах ( $p<0,01$ ). То есть надо отметить, что стабильный положительный эффект от проведенной декомпрессии по нашей методике был стабилен и сохранился до рубежа 6 месяцев, это подтверждают и данные нейрофизиологического обследования. В ГКС ситуация оказалась несколько хуже по сравниваемым показателям, хотя данные ЭНМГ, также были значимо лучше ( $p<0,01$ ), чем до операции. Это можно объяснить, с нашей точки зрения повторным образованием рубцовой ткани и нарушенным кровоснабжением нерва.

Через год в ГКС такие показатели, как боль ( $p=0,04$ ), онемение ( $p=0,01$ ), тяжесть парестезий ( $p=0,001$ ) и температурная чувствительность ( $p=0,04$ ) были несколько лучше, чем до операции, а тактильная ( $p=0,1$ ), вибрационная ( $p=0,07$ ) и болевая чувствительность ( $p=0,1$ ) не отличалась от исходного уровня. Показатели ЭНМГ также были несколько лучше, чем до операции ( $p<0,01$ ). В ОГ через год после операции по сравнению с дооперационным состоянием все показатели были значимо лучше при ( $p<0,01$ ). Показатели ЭНМГ в ОГ были также лучше, чем до операции ( $p<0,01$ ).

При по-парном сравнении ОГ и ГКС на различных этапах мы пользовались непараметрическим критерием Манна-Уитни. На 7-е сутки после операции значимых отличий между двумя группами выявлено не было ( $p>0,05$ ), в обеих группах был достигнут выраженный положительный эффект в виде снижения жалоб на онемение, парестезии, боль, а также улучшение всех видов чувствительности. По нашему мнению, это связано с эффективным устранением компрессии большеберцового нерва в обоих случаях. Заметные преимущества предложенного метода перед ранее разработанным определялись через 6 месяцев после операции, это проявлялось в более высоких показателях всех видов чувствительности, уменьшении парестезий и онемения при ( $p<0,05$ ). При по-парном сравнении ГКС и ОГ через год после операции, различие в группах еще больше увеличилось ( $p<0,01$ ) по всем исследуемым показателям, за исключением болевого синдрома, при сопоставлении которого мы не обнаружили статистической разницы ( $p=0,92$ ).

Сравнительный анализ показателей вибрационной, болевой, температурной, тактильной чувствительности через год после операции в ГКС и ОГ отражен на рис. 1.

Немаловажной причиной развития компрессии нерва при сахарном диабете является внутритканевый отек, вследствие увеличения осмотического давления внутри нервных клеток из-за избыточного накопления сорбитола [5].

Другими причинами могут быть анатомическая предрасположенность у конкретных пациентов, нарушения микроциркуляции, сопровождающиеся отеком тканей и сдавлением нерва в туннеле [2, 4, 9].

Наши клинические наблюдения показали, что у больных сахарным диабетом с клиникой тарзального туннельного синдрома декомпрессия большеберцового нерва приводит к существенному улучшению их состояния, что выражается в снижении жалоб на парестезии, онемение, улучшению различных видов чувствительности: болевой, тактильной, вибрационной, температурной. Отдельные наблюдения подтверждают факт ускоренного заживления трофических язв на стопах. В этом плане они подтвердили



более ранние наблюдения [4, 7, 8]. Однако положительный эффект при классическом выполнении операции оказался временным и сохранялся до полугода. Оперативное вмешательство, проведенное по нашей методике, было более эффективным. Это выражалось в стойком снижении болевого синдрома, онемения, парестезий, улучшении показателей всех видов чувствительности, а также значимой положительной динамикой во всех измеряемых показателях ЭНМГ: амплитуда М-ответа, РЛ, СПВД в отдаленные сроки после операции.

С нашей точки зрения большая эффективность предлагаемой методики обусловлена несколькими моментами, главным из которых являются более полная декомпрессия нерва в тоже время не сопровождающаяся сильным уменьшением его кровоснабжения.

Мы считаем, что для полноценной декомпрессии нервных волокон необходимо рассечь не только связку удерживатель сгибателей и вскрыть эпинеурий, но и провести внутривольный невролиз, внутривольную эпинеуротомию наиболее крупных пучков, таких как латеральный и медиальный подошвенные нервы. Вне всякого сомнения, применение оптического увеличения и микрохирургического инструментария является необходимым условием для атравматичной техники.

Максимально полное сохранение кровоснабжения нерва является важным условием для профилак-

тики послеоперационного развития рубцовой ткани. Повторное сдавление нервных стволов рубцами кажется нам наиболее вероятной причиной рецидива туннельного синдрома.

В отличие от традиционной методики [4] уже на этапе выделения нерва мы никогда не отделяем его от сосудистого пучка, а рассечение эпинеуральной оболочки проводим по задней поверхности нерва, учитывая то, что артерия питающая нерв на данном участке располагается по его переднемедиальной поверхности. Даже при наличии грубых рубцов, сдавливающих нерв мы не рекомендуем проводить полную эпинеуротомию. Рубцы вместе с эпиневрием могут быть удалены не более чем на 10% окружности нерва.

Таким образом, декомпрессия большеберцового нерва у больных СД с тарзальным туннельным синдромом позволяет улучшить вибрационную, тактильную, температурную и болевую чувствительность, что может иметь значение для профилактики синдрома диабетической стопы. Декомпрессия нерва должна быть полноценной и включать не только рассечение наружной оболочки нерва, но и внутривольную эпинеурию над крупными пучками. Техника операции должна быть атравматичной с использованием микрохирургического инструментария и кровоснабжение нерва должно быть нарушено в минимальной степени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 744 с.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007. — 192 с.
3. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2005. — 197 с.
4. Пуньшев М.Л. Хирургическое лечение неструктивных и деструктивных поражений стоп у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27; Новосибир. гос. мед. акад. — Новосибирск, 2001. — 27 с.
5. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометомоловой соли тиоктовой кислоты при диабетической невропатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 1999. — Т. 99, № 6. — С. 16-22.
6. Чернышова Е., Гурьева И.В., Алтунбаев Р.А. и др. Диабетическая невропатия (патогенез, диагностика, лечение). — М.: МЕДПРАКТИКА, 2006. — 108 с.
7. Barker A.R., Rosson G.D., Dellon A.L. Outcome of neurolysis for failed tarsal tunnel surgery // J. Reconstr. Microsurg. — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 111-118.
8. Franson J., Baravarian B. Tarsal tunnel syndrome: a compression neuropathy involving four distinct tunnels // Clin. Podiatr. Med. Surg. — 2006. — Vol. 23, N 3. — P. 597-609.
9. Kim D.N., Ryu S., Tiel R.L. et al. Surgical management and results of 135 tibial nerve lesions at the Louisiana State University Health Sciences Center // Neurosurgery. — 2003. — Vol. 53, N 5. — P. 1114-1124.
10. Sunderland S. Nerves and nerve injuries. — Second edition. — Edinburg, London, New York: Churchill Livingstone, 1978.
11. Valdivia Juan M.V., Dellon A. Lee, Martin E. Surgical Treatment of Peripheral Neuropathy // Journal of the American Podiatric Medical Association. — 2005. — Vol. 95, N5. — P. 451-454.
12. Ziegler D., Hamfeld M., Ruchau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid (ALADIN study group) // Diabetologica. — 1995. — Vol. 38. P. 1425-1433.

Адрес для переписки: 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: kps25@list.ru.

Зеленин Вадим Николаевич — д.м.н., заведующий микрохирургическим отделением, старший научный сотрудник научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии; Кошиков Павел Сергеевич — врач-хирург 1 категории микрохирургического отделения ГУЗ Иркутской областной клинической больницы; Кошикова Ирина Николаевна — ассистент кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог 2 категории эндокринологического отделения ГУЗ Иркутской областной клинической больницы; Ипполитова Елена Геннадиевна — Научный сотрудник научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии.

© РЕПИН Е.В., ДОЛГИХ В.Т., ДОЛГИХ Т.И., ЕРШОВ А.В. — 2009

## ВЛИЯНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ И АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Е.В. Репин<sup>1,2</sup>, В.Т. Долгих<sup>1</sup>, Т.И. Долгих<sup>1</sup>, А.В. Ершов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Долгих, ЦНИЛ, зав. — д.м.н., проф. Т.И. Долгих;

<sup>2</sup>Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области, гл. врач — д.м.н. В.В. Василевич

**Резюме.** Цель исследования — оценить в динамике иммунные изменения у больных бактериальным и абактериальным хроническим простатитом на фоне традиционной терапии. Обследовано и пролечено 30 больных хроническим простатитом (18 — бактериальным, 12 — абактериальным). Исследован уровень иммуноглобулинов А, М, компонентов комплемента С3, С4, циркулирующих иммунных комплексов по Дижону, проведено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови. Выявлены нарушения параметров иммунной системы на клеточном и гуморальном уровнях, требующие включения иммуномодуляторов в комплексную терапию больным хроническим простатитом.

**Ключевые слова:** хронический бактериальный и абактериальный простатит, иммунореактивность организма.

## INFLUENCE OF TRADITIONAL THERAPY ON DYNAMICS OF IMMUNOLOGIC INDICATORS IN PATIENTS WITH BACTERIAL AND ABACTERIAL CHRONIC PROSTATITIS

E.V. Repin, V.T. Dolgikh, T.I. Dolgikh, A.V. Ershov  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** A research objective was the estimation of immune changes in patients with bacterial and abacterial chronic prostatitis, and also their on the backpound of the changes in traditional therapy. It was surveyed and treated 30 patients with chronic prostatitis (18 — bacterial, 12 — abacterial). Levels of antibodies were investigated A, M, complement components C3, C4, circulating immune complexes, immune phenotyping of lymphocytes of peripheral blood was conducted. Infringements of indicators of immune system of various degree on cellular and humoral levels, demanding including the immune modulators in complex therapy of patient's with chronic prostatitis were revealed.

**Key words:** a chronic bacterial prostatitis, a chronic abacterial prostatitis, an organism immunoreactivity.

Хронический простатит — это одно из наиболее распространенных заболеваний, отличающийся упорным течением, неудовлетворительными результатами лечения и частыми рецидивами [1,4,7-9]. В России 35% всех обращений к врачу по поводу урологических заболеваний среди мужского населения приходится на хронический простатит, с возрастом частота заболевания увеличивается и может достигать 73% [2,6]. В этиологии и патогенезе хронического простатита остается много неясного и противоречивого. Если инфекционный фактор играет пусковую роль в начальной стадии воспалительного процесса в предстательной железе, то иммунологические нарушения становятся важнейшим патогенетическим фактором хронизации как бактериального, так и абактериального простатита.

Определение в сыворотке крови компонентов комплемента C3, C4 и содержание IgA, IgM, IgG проводили на аппарате «Turbox», производства компании «ORION DIAGNOSTICA» (Финляндия) с помощью коммерческих тест-систем, а иммунофенотипирование лимфоцитов — методом проточной цитофлуориметрии на приборе «CYTOMICS FC-500» (компания «Bekman Coulter», США). O<sub>2</sub>-зависимую бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали в НСТ-тесте. Традиционная терапия включала в себя назначение пероральных антибактериальных препаратов последних поколений (фторхинолоны, макролиды, тетрациклины), неспецифических противовоспалительных средств (ректально), витаминотерапию, массаж простаты. Курс лечения — 10-14 дней.

Субпопуляции лимфоцитов в исследуемых группах (Me±Q)

Исследуемый показатель	Группы обследуемых мужчин		
	I группа (до лечения)	I группа (после лечения)	III группа
Общее количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	6,6±0,5	7,0±0,9	6,5±0,6
Абсолютное число лимфоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	2,5±0,35	2,7±0,53	2,8±0,26
T-лимфоциты (CD3+), %	59,0±2,5*	54,5±6,8*	70,2±3,3
T-хелперы-индукторы (CD3+/CD4+), %	35,0±2,5	32,0±4,5*	40,0±3,12
T-супрессоры (CD 3+/CD8+), %	20,0±1,8	16±1,9*	23,8±1,8
NK-клетки (CD 16+/CD56+), %	25,0±4,5*	32,5±4,1*	12,2±1,78
T-лимфоциты (апоптоз) (CD95), %	15,0±1,5*	13,0±0,8*	2,3±0,21
T-NK клетки (CD 3+/CD16+/CD56+), %	5,0±1,20*	6,5±1,3*	9,2±1,08
CD3+/CD25+, %	2,0±0,25*	3,5±0,28*^	0,3±0,02
Иммунорегуляторный индекс	1,7±0,12	1,9±0,44	1,85±0,10

Примечание: \* — значимость различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ — значимость различий по отношению к показателям до лечения (p<0,05).

Начавшись как инфекционно-воспалительный процесс, простатит в дальнейшем приобретает упорное течение в виду формирующихся иммунологических нарушений с развитием в конечном итоге аутоиммунной патологии [3,5]. Цель исследования — оценить динамику иммунных изменений у больных бактериальным и абактериальным хроническим простатитом на фоне традиционной терапии.

### Материалы и методы

Обследовано 30 больных хроническим простатитом: 18 пациентов с хроническим бактериальным простатитом (I группа) и 12 пациентов с хроническим абактериальным простатитом (II группа). Контролем служили 10 практически здоровых лиц (III группа), сопоставимых по возрасту с группой больных. Диагноз хронический простатит выставляли на основании данных анкетирования по шкале СОС-ХП (система оценки симптомов хронического простатита), трансректального ультразвукового исследования простаты, анализа секрета простаты, четырехстаканного теста Meares-Stamey. Исследование иммунологических показателей проводилось до начала и после оконча-

Таблица 1

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с использованием непараметрических методов (медианные значения —  $V_{0,5}$ , доверительный интервал  $V_{0,25}$  -  $V_{0,75}$ , критерий Манна-Уитни). Значимы различия при  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Как показали исследования, абсолютное содержание лимфоцитов и лейкоцитов в крови больных хроническим простатитом не имело достоверных различий с контролем (табл. 1,3), что позволяет сделать, как минимум, два заключения. Во-первых, все изменения процентного содержания субпопуляций лимфоцитов подобным образом сказывались и на их абсолютных значениях, что позволяет экстраполировать данные результаты и на количественное содержание субпопуляций лимфоцитов. Во-вторых, отсутствие лимфоцитоза и лейкоцитоза у больных хроническим простатитом свидетельствует об отсутствии гиперэргического иммунного ответа на антигенный раздражитель или об относительном истощении возможностей иммунной системы.

Данное предположение подтверждает снижение количества T-лимфоцитов и увеличение экспрессии на них CD95. При этом во II группе снижение CD3+ клеток составило 8,8%, а увеличение экспрессии на них

Таблица 2  
Иммунологические изменения у больных хроническим простатитом (Me±Q)

Исследуемый показатель	Группы обследуемых мужчин		
	I группа (до лечения)	I группа (после лечения)	III группа
C 3, mg/dL	132,0±6,5*	104,0±2,5*^	176,4±4,30
C 4, mg/dL	23,0±2,0*	20,0±1,25*^	32,4±1,2
Иммуноглобулин А, г/л	2,37±0,17	2,51±0,13	2,12±0,15
Иммуноглобулин М, г/л	1,11±0,21*	1,31±0,14*	1,75±0,02
Иммуноглобулин G, г/л	13,7±1,3	12,2±1,0	12,2±1,1
ЦИК по Дижону, у.е.	575,5±29,0*	578,5±29,25*	298,6±31,2
B-лимфоциты (CD 20+/CD 19+), %	10,0±1,5	9,5±1,13	9,3±1,78

Примечание: \* — значимость различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ — значимость различий по отношению к показателям до лечения (p<0,05).

Таблица 3  
Субпопуляции лимфоцитов в исследуемых группах (Ме±Q)

Исследуемый показатель	Группы обследуемых мужчин		
	II группа (до лечения)	II группа (после лечения)	III группа
Общее количество лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	6,1±0,6	6,8±0,9	6,5±0,6
Абсолютное число лимфоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	3,0±0,35	2,1±0,20	2,8±0,26
T-лимфоциты (CD3+), %	64,0±0,3*	62,0±2,0*	70,2±3,3
T-хелперы-индукторы (CD3+/CD4+), %	39,0±2,5	34,0±3	40,0±3,12
T-супрессоры (CD 3+/CD8+), %	29,0±2,2*	26,0±1,5	23,8±1,8
NK-клетки (CD 16+/CD56+), %	12,6±0,75	14,0±0,48	12,2±1,78
T-лимфоциты (апоптоз) (CD95), %	15,5±1,25*	9,0±0,50*^	2,3±0,21
T-NK клетки (CD 3+/CD16+/CD56+), %	8,75±1,94	3,73±0,45*^	9,2±1,08
CD3+/CD25+, %	1,5±0,25*	5,25±0,32*^	0,3±0,02
Иммунорегуляторный индекс	1,29±0,25*	1,31±0,40	1,85±0,10

Примечание: \* — значимость различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ — значимость различий по отношению к показателям до лечения (p<0,05).

CD95 — 6,7 раза по сравнению с контролем, против 16% и 6,5 раз соответственно в I группе. Также при хроническом простатите наблюдалось уменьшение содержания в крови T-натуральных киллеров: при бактериальном простатите на 45%, при абактериальном — на 4,9%.

Увеличение содержания T-супрессоров (CD3+/CD8+) на 21,8% и снижение иммунорегуляторного индекса во II группе на 30% указывает на подавление иммунного ответа при абактериальном простатите. В то же время о развитии воспалительной реакции свидетельствуют следующие факты: увеличение в 2,1 раза количества натуральных киллеров, которые ответственные, в том числе и за противовирусную защиту, в I группе, в то время, как в II группе этот показатель был в пределах нормы, увеличение экспрессии рецептора к интерлейкину-2 (CD25) на CD3-лимфоцитах при бактериальном простатите в 6,7 раза, при абактериальном в 5 раз.

У больных хроническим бактериальным простатитом на этапе обращения их за медицинской помощью значения иммунологических показателей свидетельствовали об отсутствии адекватного иммунного ответа на антигенный раздражитель. Это подтверждалось снижением CD3+ клеток на 16% и увеличением экспрессии на них CD95 в 6,5 раза по сравнению с контролем, на фоне снижения содержания в крови T-натуральных киллеров на 45% (табл. 1). Однако в динамике, даже по окончании проводимой стандартной терапии, на фоне положительной клинико-лабораторной эффективности (уменьшение выраженности симптоматики по шкале СОС-ХП, снижение количества лейкоцитов в секрете предстательной железы) наблюдалось усугубление изучаемых лабораторных показателей. В динамике наблюдалось увеличение иммунорегуляторного индекса на 11,7%, уменьшение количества T-супрессоров на 20%, а также снижение экспрессии CD95 на лимфоцитах на 13,3% даже по истечении 12-дневной стандартной терапии. Более того, об активности воспалительного процесса свидетельствовало и увеличение в динамике экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 на лимфоцитах на 75%, а также увеличение общего содержания натуральных киллеров на 30%.

Бактериальный простатит характеризовался исходно нормальным содержанием В-лимфоцитов с тенденцией к уменьшению показателя в динамике (табл. 2). Подобным образом изменялась и концентрация IgG, первоначальное повышение которого на 12,3%, свидетельствовало о наличии хронического воспалительного процесса, сменялось тенденцией к снижению и нормализации данного показателя.

У больных бактериальным простатитом наблюдался запуск классического механиз-

ма активации системы комплемента, что подтверждалось более выраженным снижением концентрации С4 по отношению к С3 (29% по отношению к 25%), а также уменьшением концентрации IgM на 37% при сохраненной в пределах нормы концентрации IgA (табл. 2). Продолжавшееся снижение концентрации С3 и С4 (на 41% и 38,3% соответственно) по отношению к исходным значениям параллельно с сохраненным увеличением содержания циркулирующих комплексов свидетельствовало о нарастающих процессах связывания антител и антигенов. Также отмечено увеличение к окончанию стандартной терапии уровня IgM на 18%.

Больные хроническим абактериальным простатитом исходно имели значения иммунологических показателей, также подтверждавшие неадекватность иммунного ответа у них на антигенный раздражитель. Выявлялось снижение на 8,8% содержания CD3+ клеток и увеличение экспрессии на них CD95 — в 6,7 раза по сравнению с контролем. Наблюдалось уменьшение содержания в крови T-натуральных киллеров на 4,9% и увеличение T-супрессоров на 21,8% (табл. 3). По окончании проводимой стандартной терапии в динамике отмечалось увеличение иммунорегуляторного индекса на 1,5%, уменьшение количества T-супрессоров на 10%, снижение экспрессии CD95 на лимфоцитах на 42% увеличение экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 — CD25 на лимфоцитах в 3,5 раза и общего содержания натуральных киллеров на 11% (табл. 3).

Об активации гуморального звена иммунной защиты при абактериальном простатите свидетельствовало увеличение количества В-лимфоцитов в крови на 72% по отношению к контролю, что указывало на возможную вирусную этиологию основного заболевания. Значительная продукция антител при абактериальном простатите подтверждалась резким увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов: в 2,3 раза по отношению к контролю (табл. 4).

Уменьшение концентрации компонентов комплемента С3 на 39%, а С4 на 32% по отношению к контролю параллельно со снижением концентрации IgM и IgA на 42% и 17% соответственно свидетельствовало о запуске при абактериальном простатите как альтернативного, так и классического путей активации системы комплемента. Наблюдавшееся по окончании стандартной терапии увеличение концентрации С4 на 36% до значений, не имеющих статистически достоверных отличий от нормы, свидетельствовало об отсутствии активации системы комплемента по классическому пути. При этом альтернативный путь был в той же активности, что и при поступлении. Тем не менее, сниженное содержание С3 на 39% как при поступлении, так и по окончании терапии свидетельствовало также об ослаблении опсони-

Таблица 4

Иммунологические изменения у больных хроническим простатитом (Ме±Q)

Исследуемый показатель	Группы обследуемых мужчин		
	II группа (до лечения)	II группа (после лечения)	III группа
С3, mg/dL	106,0±2,25*	106,0±2,45*	176,4±4,30
С4, mg/dL	22,0±2,0*	30,0±3,5	32,4±1,2
Иммуноглобулин А, г/л	1,76±0,26	1,89±0,27	2,12±0,15
Иммуноглобулин М, г/л	1,02±0,06*	0,76±0,15*	1,75±0,02
Иммуноглобулин G, г/л	13,0±1,2	13,0±1,9	12,2±1,1
ЦИК по Дижону, у.е.	669,0±41,0*	705,0±44,5*	298,6±31,2
В-лимфоциты (CD 20+/CD 19+), %	16,0±1,93*	12,8±2,1	9,3±1,78

Примечание: \* — значимость различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ — значимость различий по отношению к показателям до лечения (p<0,05).

зирующей функции крови, что может быть связано как с усилением катаболизма С4, так и его адсорбцией на возросшем на 5,4% количестве иммунных комплексов.

К окончанию стандартной терапии отмечалось снижение уровня IgM на 25%, а IgA на 10% и более высокое содержание IgG (на 6,5%), по отношению к исходным показателям, на фоне положительной клинико-лабораторной динамики (снижение выраженности болевого синдрома, дизурии, уменьшение количества лейкоцитов в секрете предстательной железы).

Таким образом, у больных хроническим простатитом имеются нарушения показателей иммунной систе-

мы различной степени на клеточном и гуморальном уровнях. Истощение компонентов комплемента и общих иммуноглобулинов на фоне повышенного содержания В-лимфоцитов при хроническом простатите свидетельствует о хроническом вяло текущем воспалении, которое требует как этиотропной, так и иммунокорригирующей терапии. При этом иммуностимулирующая терапия при абактериальном простатите показана также вследствие угнетения клеточного звена иммунорезистентности, что в целом обосновывает целесообразность выбора тактики ведения пациентов с данной патологией в зависимости от клинико-иммунологических данных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Александров В.П. Клинико-иммунологические нарушения у больных хроническим простатитом, обусловленным урогенитальной инфекцией // Урология. — 2006. — № 3. — С. 74-79.
2. Руководство по урологии. — Т. 2. / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М.: Медицина, 1998. — С. 393-440.
3. Alexander R.B., Brady F., Ponniah S. Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins // Urology. — 1997. — Vol. 50. — P. 893-899.
4. Alexander R.B. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 141. — P. 581-589.
5. Batstone G.R., Doble A., Gaston G.S. Autoimmune T cell responses to seminal plasma in chronic pelvic pain syndrome (CPPS) // Clin. Exp. Immunol. — 2002. — Vol. 128. — P. 302-307.
6. Duan Z.G., Yang W.M. Analysis of cytokines (IL-2, IL-8, IL-10) in the expressed prostatic secretions of chronic prostatitis // Zhonghua Na Ke Xue. — 2005. — Vol. 11, № 3. — P. 201-203.
7. Pfau A. The treatment of chronic bacterial prostatitis // Infection. — 1991. — Vol. 19, № 3. — P. 160-164.
8. Nickel J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index // J.Urol. — 2001. — Vol. 165. — P. 842-845.
9. Roberts R.O., Jacobson U.J., Girman C.J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men // J. Urol. — 2002. — Vol. 168. — P. 2467-2471.

**Адрес для переписки:** 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12. Омская государственная медицинская академия.  
Долгих Владимир Терентьевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии. Тел. служебный: 8 (3812) 23-03-78; Тел. мобильный: 8-913-637-19-20.  
Репин Евгений Викторович — врач-уролог Клинического медико-хирургического центра Министерства здравоохранения Омской области, заочный аспирант кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии; Долгих Владимир Терентьевич — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии;  
Долгих Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией;  
Еришов Антон Валерьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

© ШАШКОВА О.Н., КОЛЕСНИКОВ С.И., ИЗАТУЛИН В.Г., ИЗАТУЛИН А.В. — 2009

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ СЛУЧАЙНОМ И СУИЦИДАЛЬНОМ ОТРАВЛЕНИИ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

О.Н. Шашкова, С.И. Колесников, В.Г. Изатулин, А.В. Изатулин  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, зав. — к.м.н., доц. Т.И. Шалина)

**Резюме.** Острые случайные и суицидальные отравления уксусной кислотой характеризуются различной степенью повреждения паренхимы и стромы печени. При суицидальных отравлениях, в зависимости от стадии предшествующей отравлению стресс-реакции выявлены более значительные изменения структуры органа. Увеличивается объемная доля клеток с признаками дистрофии и некроза, снижаются репаративные процессы.

**Ключевые слова:** отравление, суицид, дистрофия, некроз, стресс.

## MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER IN ACCIDENTAL AND SUICIDAL ACETIC ACID POISONING

O.N. Shashkova, S.I. Kolesnikov, V.G. Izatulin, A.V. Izatulin  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Acute accidental and suicidal acetic acid poisoning is characterized by different degrees of hepatic parenchyma and stroma damages. In suicidal poisoning, depending on the degree of stress-reaction preceding the poisoning, more substantial organ structure changes were revealed. The volume part of cells with the signs of dystrophy and necrosis is increased, reparative processes are decreased.

**Key words:** poisoning, suicide, dystrophy, necrosis, stress.

Острые отравления уксусной кислотой занимают первое место среди отравлений прижигающими ядами в России. Уксусная кислота широко применяется в бытовой кулинарии, поэтому она часто является причиной отравлений, которые характеризуются высокой летальностью (6-17% от числа госпитализированных пациен-

тов в различных регионах РФ), несмотря на интенсивное патогенетическое и симптоматическое лечение [4].

Многие аспекты отравления уксусной кислотой изучены достаточно хорошо. Тяжесть отравления уксусной кислотой определяется степенью повреждения внутренних органов, что связано как со специфическим дей-

ствием уксусной кислоты (гемоглинурийный нефроз на фоне внутрисосудистого гемолиза эритроцитов), так и с экзотоксическим шоком. Наиболее существенные морфофункциональные изменения наблюдаются в паренхиматозных органах (легкие, печень, селезенка, почки), поражение которых в большей степени определяют клиническую картину и тяжесть заболевания в острый период отравления [2,4].

Яд авторов указывает на то, что отравления различной этиологии сопровождаются стрессом [1,2,3,5,78]. Как установлено ранее многочисленными исследователями, стресс, несмотря на защитно-адаптационный характер, может оказывать выраженное неспецифическое повреждающее влияние на внутренние органы, являясь одним из звеньев патогенеза различных заболеваний [3,5,6,7,8]. Однако в литературе по токсикологии роли стрессового фактора в патогенезе отравлений отводится достаточно скромное место, несмотря на то, что отравления вызывают особый вид стресса — токсический стресс.

Известно, что суицидальным видам отравлений предшествует стрессовая психотравмирующая ситуация [6].

Анализ литературы показал, что влияние стрессового состояния на характер течения отравлений практически не изучено [8]. Различная реактивность организма, связанная с разными стадиями стресс-реакции, на которые приходится отравление, продолжительностью стресса перед отравлением, вероятно должна влиять на клиническую картину отравления.

Все это свидетельствует о том, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния стресса на паренхиматозные органы при острых отравлениях уксусной кислотой.

Цель исследования: выяснение зависимости морфофункциональных изменений в паренхиматозных органах при острых отравлениях уксусной кислотой в различные стадии стресс-реакции.

### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 205 беспородных белых крысах-самцах, массой 180-200 г в осенне-зимний период. В соответствии с поставленными задачами все животные были разделены на 4 группы.

**1-я серия.** Определение морфофункциональных изменений в печени у экспериментальных животных при отравлении уксусной кислотой без предварительного стрессирования (модель случайных отравлений) — 60 животных.

**2-я серия.** Определение морфофункциональных изменений в печени у экспериментальных животных при отравлении уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции (модель отравлений в состоянии аффекта) — 60 животных.

**3-я серия.** Изучение морфофункциональных изменений в печени у экспериментальных животных при отравлении уксусной кислотой в стадию истощения стресс-реакции (модель отравлений в состоянии длительной депрессии) — 60 животных.

**4-я серия.** Интактные — 25 животных.

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 яда прижигающего действия использовался 30% водный раствор уксусной кислоты в количестве 0,5 мл, что в пересчете на чистое вещество состав-

ляет менее LD25 для крыс, вызывая отравление легкой степени тяжести [2,3].

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-Гизона. Ретикулярные волокна выявляли импрегнацией азотнокислым серебром по методу Бильшовского в модификации Юриной. Для выявления гликогена использовали ШИК-реакцию по Шабдашу (с контролем амилазой).

Световую микроскопию и морфометрические исследования срезов проводили при увеличении в 200 раз, используя сетку Автандилова и окуляр-микромметр. Измерения проводили не менее чем в 20 полях зрения (Г.Г. Автандилов, 1990).

Изучали качественные и количественные изменения клеток и тканей органа. В паренхиме печени определяли объемную долю клеток в состоянии баллонной дистрофии, некроза, объемную долю сосудов, объемную долю гепатоцитов с различными размерами, а также двудерных гепатоцитов, коллагеновых и ретикулярных волокон, интенсивность лейкоцитарной инфильтрации. Количество гликогена оценивали по 4-х балльной шкале (0, 1, 2, 3 балла), после чего высчитывали гистохимический показатель по формуле:

$$GXII = (0 \times n1 + 1 \times n2 + 2 \times n3 + 3 \times n4) / \Sigma(n1 + n2 + n3 + n4),$$

где n1, n2, n3, n4 — количество гепатоцитов.

Полученные числовые данные обработаны стандартными статистическими методами с помощью t-критерия Стьюдента в Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование гистоструктуры печени при случайном отравлении DL25 уксусной кислотой показало, что с 1 по 5 сутки, с момента отравления, нарастают деструктивные процессы. Увеличивается количество клеток с признаками баллонной дистрофии, очагов некроза, нарастает полнокровие органа, кровоизлияния в строму и паренхиму из разрушенных сосудов. Нарастает лейкоцитарная инфильтрация вокруг некротизированных гепатоцитов и очагов кровоизлияний. В просвете сосудов определяются тромбы. Количество гликогена максимально снижается в первые сутки после отравления. В последующие сроки наблюдения его количество стабильно остается на низком уровне и к 5 суткам составляет всего  $47,71 \pm 0,24\%$  от нормы. Структура печеночных балок значительно меняется вследствие токсической и стрессорной альтерации. Количество коллагеновых волокон к 5 суткам уменьшается в 1,8 раза. С 7 суток от момента отравления отмечается активация репаративных процессов. Снижается объемная доля клеток с дистрофическими изменениями и очагов некроза печеночной ткани. Вокруг участков некроза преобладают фибробласты, образуется соединительная ткань. Стабилизируется популяция гепатоцитов: нарастает количество клеток средних и больших размеров, увеличивается число двудерных гепатоцитов. Но, по-прежнему, остается низким количество гликогена, которое не восстанавливается даже к 14 суткам эксперимента. Сохраняется полнокровие органа. Наряду с резко полнокровными участками, с 10 суток, отмечаются очаги ишемии паренхимы с выраженной клеточной инфильтрацией. Восстановление структуры печени к 14 суткам не завершается, сохраняются очаги баллонной дистрофии, как в центре долек, так и на периферии, а до 1% гепатоцитов находится в состоянии

некроза. Печеночные дольки деформированы, за счет замещения соединительной тканью некротических очагов, в строме сохраняется лейкоцитарная инфильтрация, превышающая контрольные значения в 2,04 раза.

Установлено, что в печени экспериментальных животных, находящихся в стадии тревоги стресс-реакции, через сутки после интрагастрального введения DL25 уксусной кислоты, выявляются значительные дистрофические изменения паренхимы.

Количество клеток в стадии вакуольной и баллонной дистрофии составляет  $72,35 \pm 1,83\%$ , с преобладанием баллонной дистрофии, а объемная доля некрозов увеличивается до  $13,62 \pm 0,34\%$  ( $p < 0,05$ ). Некротические очаги расположены, в основном, центральнобулярно, но выявляются также и на периферии долек. Выявлены и крупные очаги некрозов, занимающие по площади от 2 до 3 долек, что связано с реологическими нарушениями, вызванными отравлением, а также тромбозом кровеносных сосудов вследствие этих нарушений.

Печень полнокровна, объемная доля сосудов увеличивается до  $32,26 \pm 0,56\%$  ( $p < 0,05$ ). Отмечаются очаги кровоизлияния из разрушенных сосудов, внутрисосудистые тромбы и многочисленные агрегаты эритроцитов.

Значительно меняется популяция гепатоцитов: увеличивается в 10,58 раза количество мелких гепатоцитов в центре долек и в 42,67 раза — на периферии, соответственно уменьшается число средних клеток, как в центре, так и на периферии долек, а больших — увеличивается. Количество двуядерных гепатоцитов в центре долек снижено до  $9,48 \pm 0,46\%$ , а на периферии — до  $10,56 \pm 0,17\%$  ( $p < 0,05$ ).

Лейкоцитарная инфильтрация представлена нейтрофилами и макрофагами и составляет  $23,45 \pm 0,29$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$ . Количество гликогена в гепатоцитах снижено в 10,86 раза по сравнению с контролем и в 4,86 раза, по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ). Объемная доля коллагеновых волокон уменьшена до  $4,07 \pm 0,12\%$  ( $p < 0,05$ ).

К 14 суткам исследования в печени еще выявляются гепатоциты с признаками дистрофии. Их количество незначительно меньше, чем в 1 серии эксперимента и составляет  $16,68 \pm 0,39\%$ , а количество некротизированных клеток определяется на уровне  $1,59 \pm 0,03\%$ .

Число мелких гепатоцитов в центре долек составляет  $7,33 \pm 0,41\%$ , на периферии —  $8,49 \pm 0,47\%$  ( $p < 0,05$ ). Количество гепатоцитов средних размеров на периферии долек составляет  $74,46 \pm 1,87\%$ . Большие гепатоциты в центре долек определяются в количестве  $11,25 \pm 0,34\%$ , а на периферии —  $15,14 \pm 0,34\%$ . Количество двуядерных клеток составляет  $21,73 \pm 0,42\%$  от общего числа клеток в центре долек.

Лейкоцитарная инфильтрация снижается до  $12,43 \pm 0,19$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$ . В инфильтратах преобладают мононуклеары и фибробласты. Выявляется значительное количество новых очагов соединительной ткани, заместившей некротизированные участки. Фиброз паренхимы печени не только приводит к нарушению структуры и архитектоники печеночных долек, но и нарушает кровоснабжение гепатоцитов, затрудняет процессы желчеобразования и желчевыведения. Количество коллагеновых волокон достигает  $8,37 \pm 0,08\%$  ( $p < 0,05$ ).

Объемная доля сосудов составляет  $17,45 \pm 0,21\%$ . Содержание гликогена остается низким —  $1,02 \pm 0,01$  ед. ( $p < 0,05$ ), что в 2,98 раза меньше нормы.

Проведенное исследование гистоструктуры печени при отравлении уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции показало, что при наложении на первичную стрессорную альтерацию токсического и болевого стресса, происходит значительное увеличение объема деструктивных нарушений в органе. Пролонгируется стадия тревоги, а в стадию резистентности замедляются процессы регенерации, вследствие чего к 14 суткам после отравления сохраняется, превышающее в 3,53 раза показатели нормы, количество клеток в состоянии дистрофии и очаги некротизированных гепатоцитов.

У животных с отравлением в стадию истощения стресс-реакции, уже на 1 сутки исследования объемная доля некрозов увеличивается до  $21,52 \pm 0,12\%$  объема ткани ( $p < 0,05$ ). Количество клеток в состоянии баллонной и вакуольной дистрофии составляет  $74,65 \pm 1,14\%$  ( $p < 0,01$ ), что и свидетельствует об усилении поражения органа при действии хронического стрессового и вторичного токсического и ноцицептивного факторов.

Полнокровие сосудов значительно превышает таковое в предыдущих сериях эксперимента. Оно сопровождается кровоизлияниями в окружающие ткани. Диаметр сосудов значительно увеличен. В просвете сосудов определяются разрушенные эндотелиальные клетки и агрегаты эритроцитов. Лейкоцитарная инфильтрация возрастает до  $36,75 \pm 0,47$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ) и представлена преимущественно макрофагами.

Печеночные дольки деформированы не только за счет фиброза, развившегося в патогенезе хронического стресса, но и в результате дистрофических изменений гепатоцитов при действии на организм животного токсического вещества.

Объемная доля мелких гепатоцитов в центре долек составляет  $28,15 \pm 1,83\%$ , на периферии —  $21,34 \pm 1,12\%$  ( $p < 0,05$ ). Количество гепатоцитов средних размеров в центре определяется в  $35,21 \pm 1,46\%$ , а на периферии —  $45,67 \pm 0,65\%$  ( $p < 0,05$ ). Объемная доля гепатоцитов больших размеров в центре долек составляет  $38,75 \pm 1,36\%$ , на периферии —  $33,13 \pm 0,74\%$  ( $p < 0,05$ ). Объемная доля двуядерных гепатоцитов в центре долек снижается до  $4,82 \pm 0,15\%$ , а на периферии до  $7,36 \pm 0,32\%$  от общего числа клеток ( $p < 0,05$ ), что указывает на резкое снижение процессов регенерации.

Количество гликогена в гепатоцитах снижено в 19 раз, по сравнению с нормой и составляет  $0,16 \pm 0,01$  ед. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о резком энергетическом дефиците и угнетении синтетических функций печени.

К 14 суткам степень повреждения печеночной паренхимы уменьшается, но доля гепатоцитов в состоянии дистрофии еще остается высокой —  $32,03 \pm 0,25\%$ , а очагов некроза —  $2,97 \pm 0,03\%$  ( $p < 0,05$ ).

Объемная доля кровеносных сосудов снижается до  $30,54 \pm 0,84\%$  ( $p < 0,05$ ). Структура эндотелия восстанавливается, но еще отмечаются единичные диapedезные кровоизлияния из мелких сосудов. Макрофаги выявляются вокруг оставшихся очагов некрозов. Лейкоцитарная инфильтрация составляет  $26,56 \pm 0,15$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Число мелких гепатоцитов в центре долек продолжает снижаться и составляет  $4,14 \pm 0,13\%$ , на периферии их количество увеличивается до  $19,18 \pm 0,76\%$  ( $p < 0,05$ ). Объемная доля клеток средних размеров в центре долек составляет  $77,41 \pm 1,28\%$ , на периферии  $64,83 \pm 0,65\%$  ( $p < 0,05$ ). Объемная доля клеток больших размеров составляет в центре долек  $18,55 \pm 0,98\%$ , а на периферии —  $16,13 \pm 0,34\%$  ( $p < 0,05$ ). Количество двуядерных гепатоцитов повышается в центре долек до  $17,64 \pm 0,26\%$ , а на периферии до  $18,82 \pm 0,14\%$  ( $p < 0,05$ ).

Количество гликогена составляет  $30,43 \pm 0,91\%$  от нормальных значений ( $p < 0,05$ ).

Проведенное исследование гистоструктуры печени животных при отравлении уксусной кислотой в стадию истощения стресс-реакции показало, что деструктивные процессы носят выраженный затяжной характер. Репаративные и синтетические процессы снижены до конца сроков наблюдения. Замещение значительных по площади очагов некроза соединительной тканью, приводит к грубым деструктивным и функциональным нарушениям.

Таким образом, изучение гистологической структуры печени при отравлениях уксусной кислотой показало, что при отравлениях суицидального характера отмечаются более выраженные деструктивные процессы печеночной паренхимы и стромы, что требует дополнительных мер в комплексном лечении данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Кудряшов И.В. Перекисное окисление липидов — СПб.: Наука, 1992. — 149 с.
2. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л., 1986. — 280 с.
3. Изатулин В.Г., Шапкова О.Н., Воймова Ю.С. и др. Особенности течения острых отравлений на фоне эмоционального стресса // Морфологические ведомости. — 2004. — № 1-2. — С.42.
4. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение. — М., 2001. — 220 с.
5. Bar O., Palilke C., Dalun P., et al. Secondary prevention for polis officers involved in job-related psychologically stressful or traumatic situation // Psychosom Med Psychother. — 2004. — Vol. 50, № 2. — P. 190-202.
6. Fujino Y., Mizone T., Tokui N., Yoshimura T. Prospective cohort study of stress, life satisfaction, self-rated health, insomnia, and suicide death in Japan // Suicide Life Threat Behav. — 2005. — Vol. 35, № 2. — P. 227-237.
7. 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.
8. Praag H.M. Stress and suicide are we well-equipped to study this issue // Crisis. — 2004. — Vol. 25, № 2. — P. 80-85.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Иркутский государственный медицинский университет, кафедра анатомии человека,  
Шашковой Ольге Николаевне — ассистенту к.м.н. Тел. (3952) 240772.

Колесников Сергей Иванович — академик РАМН, проф., д.м.н., Изатулин Владимир Григорьевич — проф., д.м.н.

© ШЕМЕТОВА В.Г., ЗАРУБИНА И.П. — 2009

## СКРИНИНГ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.Г. Шеметова<sup>1</sup>, И.П. Зарубина<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>МУЗ Городская поликлиника №6 г. Иркутска, гл. врач — А.Я. Кузьмин)

**Резюме.** Новые представления об оценке функции почек, согласно рекомендаций K-DOQI, позволили при скрининговом обследовании 179 больных с эссенциальной артериальной гипертензией выявить почечную дисфункцию у 35,8% пациентов. В группе больных с хронической болезнью почек преобладают лица старше 60 лет с кардиocereбральными проявлениями атеросклероза.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек.

## SCREENING OF RENAL FUNCTION IN OUTPATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION

V.G. Shemetova<sup>1</sup>, I.P. Zarubina<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; Municipal Outpatient Clinic №6, Irkutsk)

**Summary.** New representations about an estimation of renal function, according to K-DOQI recommendations, have allowed to reveal renal disfunction in 35,8% of patients during screening inspection of 179 patients with essential arterial hypertension. In group of patients with chronic renal disease, patients older than 60 years with cardiocerebral atherosclerosis displays prevailed.

**Key words:** essential arterial hypertension, chronic kidney disease.

Актуальность и социально-медицинская значимость проблемы артериальной гипертензии очень высоки. В России артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 39% мужчин и 40% женщин [3]. Существуют разноречивые мнения о частоте почечного поражения при артериальной гипертензии. Так, С.Б. Шустов и соавт. (1997) утверждают, что смертности больных с артериальной гипертензией от почечной недостаточности практически не наблюдается [4]. По данным М.С. Кушаковского, по меньшей мере у 2/3 больных эссенциальной гипертензией при отсутствии лечения возникают тяжелые повреждения почек [2]. Анализ современных регистров больных на заместительной почечной терапии (гемодиализ и перитонеальный диализ) показывает, что среди причин развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) артериальная гипертензия занимает второе место после сахарного диабета, опережая первичные болезни почек [6]. Такая высокая доля артериальной гипертензии в структуре причин терминальной ХПН свидетельствует о неполном охвате эффективного гипотензивным лечением населения, страдающего от АГ [1], а так же отсутствии нефропротективной терапии на этапе течения АГ без почечной недостаточности и в начальный период ХПН.

Взаимоотношения почечной патологии и артериальной гипертензии очень сложные. С одной стороны, АГ — это симптом почечного заболевания и послед-

ствие нефросклероза, а с другой, АГ сама является причиной почечной дисфункции.

Внедряемые в отечественную медицинскую практику рекомендации K-DOQI позволяют диагностировать хроническую болезнь почек (ХБП) при обнаружении у больного с АГ признаков почечного поражения (микрoальбуминурию, протеинурию) в течении 3 и более месяцев, а так же у больных без признаков почечного поражения, но с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 60 мл/мин и ниже [5].

Наше исследование посвящено скринингу почечной функции у больных с эссенциальной гипертензией.

Целью исследования явилось определение частоты ХБП у амбулаторных больных с АГ.

## Материалы и методы

Обследованию подвергнута группа из 179 амбулаторных больных с эссенциальной АГ. Выборка носила случайный характер. Мужчин — 61 (34%). Средний возраст больных — 66,5±9,8 лет.

Всем больным был сделан общий анализ мочи, биохимический анализ крови, вне периодов активных инфекционных заболеваний, при стабильном безкризовом течении АГ. При выявлении первичного заболевания почек пациент исключался из исследования. Функция почек оценивалась по СКФ, рассчитанной по формуле

Кокрофта-Голта. Оценка тяжести почечной дисфункции производилась в соответствии с рекомендациями К — DOQI. Согласно этим рекомендациям, СКФ выше 90 мл/мин соответствует ХБП 1 стадии, СКФ 60-89 — ХБП 2 стадии, СКФ 30-59 — ХБП 3 стадии, СКФ 15-29 — ХБП 4 стадии, СКФ ниже 15 мл/мин — ХБП 5 стадии.

Все больные распределены на 2 группы: 1 группа — 115 человек, имеющих СКФ выше 60 мл/мин, то есть без ХБП, в том числе 70 больных с СКФ 60-89 мл/мин и 45 больных с СКФ выше 90 мл/мин; 2 группа — 64 человека с СКФ ниже 60 мл/мин.

Оценка тяжести АГ выполнена в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОГ (1999).

Статистический анализ проведен с помощью программ Биостатистика, версия 4.03. При статистической обработке данных вид распределения определялся по критерию Шапиро-Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее ± стандартное отклонение. При оценке различий средних, для признаков с нормальным распределением, использовался критерий Стьюдента, для категориальных переменных — критерий хи-квадрат. Различия показателей доли определялись по критерию z. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Больные без ХБП, то есть имеющие СКФ больше 60 мл/мин, составили 64,2% от всех обследованных пациентов с АГ. У 39,1% больных этой группы нет снижения СКФ, то есть СКФ больше 90 мл/мин. Оставшиеся 60,9% пациентов, по расчетным данным, имеют снижение СКФ до 60-89 мл/мин, что при наличии микроальбуминурии и/или протеинурии соответствовало бы ХБП 2 стадии, но наличие мочевого синдрома вследствие гипертонической ангионефропатии не учитывалось в данном исследовании.

Вторая группа — 35,8% пациентов, имеют снижение СКФ равное или ниже 60 мл/мин. У большинства больных этой группы (95,3%) СКФ 30 — 60 мл/мин, что соответствует ХБП 3 стадии. У 3,1% — ХБП 4 стадии, и лишь у одного пациента — 1,6% — СКФ менее 15 мл/мин.

Результаты распределения больных АГ по состоянию почечной функции указано в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение больных АГ (n = 179) по уровню СКФ

СКФ, мл/мин	Количество больных	
	абс.	%
Выше 90	45	25,1
61 — 90	70	39,1
31 — 60	61	34,0
15 — 30	2	1,2
Ниже 15	1	0,6

В группе больных с ХБП, имеющих СКФ 60 мл/мин и ниже, креатининемия выявлена лишь у 29 человек (45%), максимальный показатель креатинина крови 0,22 ммоль/л, что подтверждает то, что использование уровня креатинина крови для оценки функции почек у больных с АГ менее информативно, чем определение СКФ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дзизинский А.А. Основы современной терапии. — Новосибирск, 2003. — С.78-113.
2. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. — СПб, 1995. — С. 155-159.
3. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны комитетом

Распределение больных АГ по возрасту в зависимости от уровня СКФ

Показатель	Группа 2 СКФ < 60 мл/мин N <sup>1</sup> =64	Группа 1 n <sup>2</sup> =115		
		Группа 1 СКФ > 60мл/мин n <sup>2</sup> =115	СКФ 60-89 мл/мин n <sup>2</sup> =70	СКФ > 90 мл/мин n <sup>2</sup> =45
	1	2	3	4
Средний возраст*, л	70,4±9,2	61,6±10,5	64,5±9,9	56,6±9,9
Доля больных старше 60 л, абс. (% к n <sup>1</sup> , n <sup>2</sup> соответственно)	57(89,0)	59(51,3)	45(39,1)	14(12)

\* -  $p_{1-2, 1-3, 1-4} = 0,000$   
\*\* -  $p_{1-2} = 0,000$

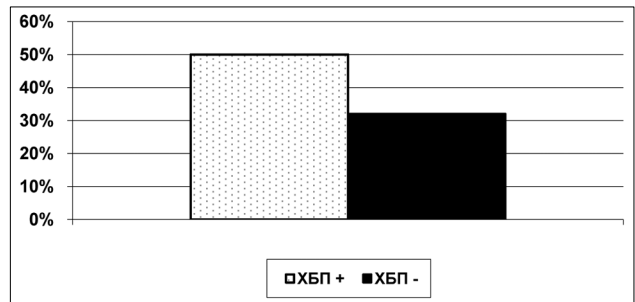


Рис. 1. Доля больных с кардиоцеребральными заболеваниями в исследуемых группах, %.

Обращает на себя внимание явное преобладание больных старше 60 лет в группе с СКФ меньше 60 мл/мин (табл. 2). Вероятно, снижение СКФ у больных этой группы связано с сочетанным влиянием на процессы нефросклероза артериальной гипертензии и возрастных инволюционных изменений почечной гемодинамики.

Проведен сравнительный анализ двух групп больных с АГ: без ХБП (1 группа) и с ХБП (2 группа).

Сравниваемые группы не имеют существенных различий по следующим характеристикам: количество мужчин (33% в первой группе, 36% — во второй); доле больных с АГ 2 степени (14% и 6% соответственно) и 3 степени (86% и 94% соответственно); доле больных с АГ 2 стадии (46% и 34% соответственно) и 3 стадии (58% и 66% соответственно). Средний индекс массы тела у больных обеих групп был приблизительно одинаков: 29,7±4,8 кг/м<sup>2</sup> (больные без ХБП) и 30,1±5,0 кг/м<sup>2</sup> (больные с ХБП).

Существенные различия между группами выявлены при анализе среднего возраста и наличия сопутствующей патологии. Больные без ХБП были достоверно моложе больных с поражением почек. Средний возраст больных без ХБП 61,6±10,5 лет, с ХБП 70,4±9,2 лет,  $p = 0,000$ .

Доля больных, имеющих кардиоцеребральные заболевания атеросклеротической природы (ИБС и инсульт), достоверно ниже в первой группе — 36 человек (32%) по сравнению со второй — 32 человека (50%),  $p = 0,02$ , рис. 1.

Количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа значимо выше в первой группе — 20 (17%) человек по сравнению со второй — 2 (3%) ( $p=0,012$ ), что можно объяснить закономерным развитием процессов клубочковой гиперfiltrации при наличии гипергликемии. Пациенты с диабетической нефропатией заведомо не включались в исследование.

Таким образом, рекомендации К-DOQI и расчет СКФ позволили по новому оценить частоту почечного поражения у больных с АГ.

У трети пациентов (35,8%) с АГ 2-3 степени выявлена почечная дисфункция. Данная группа пациентов нуждается в тщательном контроле АД и своевременном и адекватном проведении нефропротективных мероприятий.

Таблица 2



экспертов ВНОК. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Прил. — 32с.

4. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Баранов В.Л., Карлов А.А. Артериальные гипертензии. — СПб., 1997. — 320 с.

5. K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney

Disease: Evaluation Classification Stratification // AJKD. — 2002. — № 39 (2 Suppl. 1). — S. 1-266.

6. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P., et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. // The New England Journal of Medicine — 2004. — № 19. V. 319: 1941-1951.

**Адрес для переписки:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, Шеметовой В.Г. — аспиранту кафедры госпитальной терапии

© КОЛЕСНИКОВ С.И., ШАШКОВА О.Н., ИЗАТУЛИН В.Г., ИЗАТУЛИН А.В. — 2009

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

*С.И. Колесников, О.Н. Шашкова, В.Г. Изатулин, А.В. Изатулин*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, зав. — к.м.н., доц. Т.И. Шалина)

**Резюме.** Острые случайные и суицидальные отравления уксусной кислотой характеризуются различной степенью повреждения легких. При суицидальных отравлениях, в зависимости от стадии предшествующей отравлению стресс-реакции, выявлены более значительные изменения структуры органа. Увеличивается объемная доля внутриальвеолярного экссудата, уменьшается доля альвеол, вследствие ателектаза и дистелектаза, снижаются репаративные процессы.

**Ключевые слова:** отравление, суицид, легкое, экссудат, стресс.

## MORPHOLOGICAL CHANGES IN LUNGS IN ACETIC ACID POISONING

*S.I. Kolesnikov, O.N. Shashkova, V.G. Izatulin, A.V. Izatulin*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Acute accidental and suicidal acetic acid poisoning is characterized by different degrees of the lungs damage. Depending on the degree of stress-reaction preceding the poisoning more pronounced changes of the organ structure were revealed in suicidal poisoning. The volume part of intra-alveolar exudates is increased, the alveoli part is decreased as the result of atelectasis and distelectasis, reparative processes are reduced.

**Key words:** poisoning, suicide, lung, exudates, stress.

За последние 10-15 лет человечество разработало около 100 тысяч новых химических соединений, многие из которых прочно вошли в быт. Каждое из этих веществ проверено на безопасность, определены критерии и нормы применения. Тем не менее, острые химические отравления были и остаются актуальной медико-социальной проблемой, курируемой международными программами ВОЗ [5].

По данным токсикологических центров России, наибольшее количество отравлений уксусной кислотой совершаются с целью суицида, которым предшествует психотравмирующая стрессовая ситуация. При случайном отравлении организм не подвергается стрессорному воздействию до приема токсического вещества. При суициде отравление происходит либо в стадию тревоги (в состоянии аффекта, демонстративный суицид), либо на фоне длительного и интенсивного стрессорного воздействия, которое приводит к депрессивному состоянию пациента и толкает его на самоубийство [4,5,6,7,8].

Установлено, что стресс, несмотря на защитно-адаптационный характер, может вызвать выраженное неспецифическое повреждающее влияние на внутренние органы, и является значимым звеном в патогенезе поражения легких [1,3]. Основные характеристики развития стресс-реакции однотипны при любом виде стресса, а токсический стресс, сопровождающий отравления, имеет свои особенности. В связи с этим, востребованными остаются экспериментальные исследования по воздействию химических веществ на организм с учетом преморбидного психо-эмоционального стресса, имеющего самостоятельное значение в развитии и течении патологического процесса [9,10].

Анализ литературы показал, что влияние предшествующего отравлению стрессового состояния на характер течения отравления, и особенно, на изменения в органах, на которые данный токсикант не оказывает прямого влияния, практически не изучено [2].

**Цель исследования:** Выяснение зависимости морфофункциональных изменений в легких при острых отравлениях уксусной кислотой в различные стадии стресс-реакции.

### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 205 беспородных белых крысах-самцах, массой 180-200 г в осенне-зимний период. В соответствии с поставленными задачами все животные были разделены на 4 групп.

**1-я серия.** Определение морфофункциональных изменений в легких у экспериментальных животных при отравлении уксусной кислотой без предварительного стрессирования — 60 животных.

**2-я серия.** Определение морфофункциональных изменений в легких у экспериментальных животных при отравлении уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции — 60 животных.

**3-я серия.** Изучение морфофункциональных изменений в легких у экспериментальных животных при отравлении уксусной кислотой в стадию истощения стресс-реакции — 60 животных.

**4-я серия.** Интактные — 25 животных.

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.

Таблица 1

Динамика изменения гистологической структуры легких у животных 1-й серии эксперимента

Сутки	Показатели	Норма	1	3	5	7	10	14
Объемная доля альвеол, %		74,92±0,85	58,92±0,86*	57,23±0,94*	64,83±1,18*	69,12±1,21*	71,65±1,12	72,04±0,78
Объемная доля экссудата, %		0,34±0,03	9,66±0,12*	10,25±0,09*	5,37±0,18*	3,35±0,12*	1,39±0,15*	0,91±0,03*
Объемная доля межальвеолярных перегородок, %		21,84±0,36	25,68±0,83*	25,19±0,42*	23,55±0,59*	22,91±0,47	22,73±0,24	22,71±0,36
Объемная доля микрососудов, %		3,61±0,29	9,16±0,28*	7,43±0,21*	6,05±0,13*	4,62±0,17*	4,54±0,12*	4,13±0,12
Лейкоцитарная инфильтрация, кл/10000 мкм <sup>2</sup>		5,16±0,14	8,25±0,14*	10,63±0,12*	7,44±0,12*	6,98±0,32*	6,35±0,09*	6,19±0,21*
Объемная доля оллагеновых волокон, %		4,48±0,14	2,24±0,15*	2,23±0,18*	3,66±0,24*	4,05±0,08*	4,16±0,17*	4,61±0,19
Объемная доля ретикулярных волокон, %		6,97±0,19	4,96±0,18*	5,08±0,21*	5,29±0,18*	5,47±0,16*	6,04±0,11*	6,44±0,14

Примечание: \* — статистически значимое отличие в сравнении с исходными значениями.

В качестве яда прижигающего действия использовался 30% водный раствор уксусной кислоты в количестве 0,5 мл, что в пересчете на чистое вещество составляет менее LD<sub>25</sub> 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 легкого 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.

Световую микроскопию и морфометрические исследования срезов проводили при увеличении в 200 раз, используя сетку Автандилова и окуляр-микромметр. Измерения проводили не менее чем в 20 полях зрения (Г.Г. Автандилов, 1990).

В легких определяли объемную долю альвеол, межальвеолярных перегородок, внутриальвеолярного экссудата, кровеносных сосудов, коллагеновых и ретикулярных волокон, а также интенсивность лейкоцитарной инфильтрации.

Полученные числовые данные обработаны стандартными статистическими параметрическими методами с помощью t-критерия Стьюдента в Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что уже через сутки после интрагастрального введения уксусной кислоты, в легких экспериментальных животных 1 серии наблюдаются признаки отека, выражающееся в уменьшении до 58,92±0,86% объемной доли альвеол, в просвете которых до 9,66±0,12% увеличивается количество экссудата (p<0,05). Также в просвете альвеол выявляются эритроциты и разрушенные альвеолоциты. Единичные альвеолы находятся в состоянии ателектаза или полностью заполнены экссудатом.

Межальвеолярные перегородки утолщены, их объемная доля составляет 25,68±0,83%, что обусловлено дистрофическими изменениями альвеолоцитов, эндотелия сосудов и отеком интерстиция альвеол. Развивающийся отек, и деструктивные изменения тканей легкого приводят к снижению объема коллагеновых и ретикулярных волокон в паренхиме органа до 2,24±0,15% и 4,96±0,18% соответственно (p<0,05).

Отмечается выраженное полнокровие органа, объемная доля сосудов увеличивается в 2,54 раза, по сравнению с нормой (p<0,05). Вокруг расширенных и пол-

нокровных сосудов определяется лейкоцитарная инфильтрация, составляющая 8,25±0,14 клеток на 10000 мкм<sup>2</sup> (табл.1).

3 сутки: Объемная доля альвеол остается сниженной до 57,23±0,94% от исходных значений (p<0,05), а доля экссудата в их просвете увеличивается до 10,25±0,09% (p<0,05). Объемная доля межальвеолярных перегородок незначительно снижается до 25,19±0,42%, а лейкоцитарная инфильтрация возрастает до 10,63±0,12% (p<0,05).

Сохраняется полнокровие органа, объемная доля сосудов составляет 7,43±0,21% (p<0,05). В просвете сосудов определяются агрегаты эритроцитов и фрагменты эндотелиоцитов. В интерстиции и просвете альвеол встречаются очаги кровоизлияний, сохраняется периваскулярный отек тканей. Объемная доля коллагеновых волокон снижена в 1,92 раза, по сравнению с показателями контрольной группы, а ретикулярных — в 1,37 раза соответственно.

5 сутки: Исследование гистоструктуры органа выявило появление признаков репаративных процессов, которые выражаются в увеличении объемной доли альвеол до 64,83±1,18% от нормы, уменьшении толщины межальвеолярных перегородок, доля которых составила в этот период 23,55±0,59%, но объемная доля экссудата остается еще высокой и равна 5,37±0,18%.

Уменьшается, по сравнению с предыдущими сроками, полнокровие легких, объемная доля сосудов составляет 6,05±0,13%, хотя в просветах сосудов еще определяются остатки разрушенных клеток эндотелия.

Лейкоцитарная инфильтрация паренхимы сохраняется. Она представлена мононуклеарами, число которых составляет 7,44±0,12 клеток на 10000 мкм<sup>2</sup>. Увеличивается количество коллагеновых и ретикулярных волокон, что свидетельствует о восстановлении соединительнотканной стромы легкого. Их количество составляет 3,66±0,24% и 5,29±0,18% соответственно (p<0,05).

7 сутки: Продолжается увеличение объемной доли альвеол, что влияет как на уменьшение толщины межальвеолярных перегородок за счет снижения отека тканей, так и снижение сосудистого компонента (объемная доля сосудов уменьшается до 4,62±0,17%). В просветах альвеол еще сохраняется экссудат, количество которого составляет 3,55±0,12% (p<0,05), эритроциты не выявляются, но определяются в небольшом количестве эпителиальные клетки.

Уменьшается лейкоцитарная инфильтрация, составляющая в этот срок 6,98±0,32 клеток на 10000 мкм<sup>2</sup>. Объемная доля коллагеновых волокон увеличивается до 4,05±0,08%, а количество ретикулярных волокон составляет 78,67±0,43% от нормы (p<0,05).

10 сутки: Объемная доля альвеол восстанавливается до 71,65±1,12%, а внутриальвеолярного экссудата уменьшается, составляя 1,39±0,15%. Выявляются единичные альвеолы в состоянии ателектаза, вокруг которых локализуются фибробласты.

Объемная доля межальвеолярных перегородок составляет 22,73±0,24%. Периваскулярный отек уменьшается. Объемная доля сосудов оставляет 4,54±0,12%. Лейкоцитарная инфильтрация представлена преимущественно лимфоцитами в количестве 6,35±0,09 клеток на 10000 мкм<sup>2</sup>. Продолжает увеличиваться объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон, приближающаяся к показателям нормальных значений.

14 сутки: Альвеолы составляют 72,46±0,78 объемной

Динамика изменения гистологической структуры легких у животных 2-й серии эксперимента

Сутки	Показатели	Норма	1	3	5	7	10	14
Объемная доля альвеол, %		74,92±0,85	59,97±0,88*	59,47±1,08*	66,23±0,58*	70,06±0,65*	72,12±1,96	73,68±1,72
Объемная доля экссудата, %		0,34±0,03	9,43±0,41*	9,36±0,26*	4,81±0,34*	3,14±0,12*	2,32±0,14	1,17±0,04*
Объемная доля межальвеолярных перегородок, %		21,84±0,36	24,95±0,69*	24,46±0,48*	23,16±0,53*	22,68±0,36	22,47±0,38	21,98±0,32
0,04* Объемная доля микрососудов, %		3,61±0,29	8,21±0,14*	6,84±0,15*	5,93±0,14*	4,14±0,09	4,12±0,07	3,94±0,08
Лейкоцитарная инфильтрация, кл/10000 мкм <sup>2</sup>		5,16±0,14	9,37±0,12*	10,45±0,17*	9,14±0,13*	7,32±0,23*	6,14±0,15*	5,45±0,26
Объемная доля коллагеновых волокон, %		4,48±0,14	2,10±0,12*	2,04±0,16*	3,85±0,17*	4,23±0,26*	4,29±0,36	4,55±0,16
Объемная доля ретикулярных волокон, %		6,97±0,19	5,01±0,17*	4,89±0,19*	5,23±0,22*	5,67±0,17	6,21±0,23*	6,71±0,14

Примечание: \* - статистически значимое отличие в сравнении с исходными значениями.

доли % ткани легкого, внутриальвеолярный экссудат не содержит клеточных элементов и составляет 0,91±0,03% (p<0,05). Объемная доля межальвеолярных перегородок достоверно не изменяется, по сравнению с предыдущим сроком исследования, а объемная доля сосудов составляет 4,13±0,12%. Объем коллагеновых волокон составляет 4,61±0,19%, а ретикулярных — 6,44±0,14% соответственно.

Исследование гистоструктуры легкого показало, что, несмотря на отсутствие прямого токсического воздействия уксусной кислоты, в органе с 1 по 3 сутки после введения токсического вещества, отмечаются выраженные процессы альтерации. Уменьшается объемная доля альвеол, увеличивается количество экссудата, полнокровие органа, лейкоцитарная инфильтрация и толщина межальвеолярных перегородок. К 3 суткам выявляются очаги кровоизлияний не только в интерстициальную ткань, но и в просвет альвеол, а в просвете сосудов появляются агрегаты эритроцитов и поврежденные клетки эндотелия. Значительно снижается количество коллагеновых и ретикулярных волокон на границе коркового и мозгового вещества. С 5 суток проявляются процессы регенерации. К 14 суткам исследования объемная доля альвеол все еще остается сниженной, составляя 96,16% нормы, количество экссудата превышает показатели нормы в 2,67 раза. Объемная доля межальвеолярных перегородок повышена в 1,04 раза, лейкоцитарная инфильтрация в 1,2 раза. Объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон снижена в 1,07 и в 1,09 раза соответственно. Из этого видно, что полного восстановления гистоструктуры легкого вследствие сочетанного токсического и болевого стрессорного воздействия не происходит.

В легких, через сутки после введения уксусной кислоты животным, находящимся в стадии тревоги стресс-реакции, наблюдаются следующие изменения (табл. 2).

Уменьшается объемная доля альвеол, составляющая 59,97±0,88%, утолщаются межальвеолярные перегородки, объемная доля которых увеличивается до 24,95±0,69%, а доля кровеносных сосудов составляет 8,21±0,14% (p<0,05).

В просвете альвеол объемная доля экссудата увеличивается до 9,43±0,41% (p<0,05). В экссудате определяются разрушенные альвеолоциты и эритроциты. Выявляются участки альвеол в состоянии ателектаза.

Таблица 2 Межальвеолярные перегородки частично разрушены, что приводит к появлению очагов кровоизлияния и лейкоцитарной инфильтрации вокруг них. Количество лейкоцитов увеличивается до 9,37±0,12 клеток на 10000 мкм<sup>2</sup> (p<0,05). Размер альвеолоцитов увеличен за счет вакуольной дистрофии.

В строме органа определяется периваскулярный отек. В некоторых сосудах выявляется повреждение стенок с экстравазацией эритроцитов в просвет альвеол или в ткань межальвеолярных перегородок.

Объемная доля коллагеновых волокон уменьшается в 2,13 раза, а ретикулярных в 1,39 раза относительно нормы (p<0,05).

Как видно из таблицы, к 14 суткам отмечается увеличение объемной доли альвеол до 73,68±1,72% объема, что в 1,02 раза еще ниже нормы. Количество экссудата в просвете альвеол уменьшается до 1,17±0,04%, что превышает его нормальные значения в 3,77 раза (p<0,05).

До 3,94±0,08% снижается объемная доля сосудов, но остается на 12,57% больше нормы. Объемная доля межальвеолярных перегородок достигает 21,98±0,32%, оставаясь в 1,02 раза выше контрольных показателей. В межальвеолярных перегородках лейкоцитарная инфильтрация уменьшается до 5,45±0,26 клеток на 10000 мкм<sup>2</sup>, превышая в 1,07 раза контрольные значения. Объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон составляет 4,55±0,16% и 6,71±0,14% соответственно, приближаясь к показателям нормы.

Таким образом, проведенное исследование гистоструктуры органа, подтверждает, что при попадании токсического вещества в организм, с уже поврежденным, вследствие стрессорной альтерации органом, деструктивные процессы усиливаются с 1 по 7 сутки наблюдения. С 7 по 14 сутки идет медленный процесс восстановления с сохранением до конца срока исследования очагов поражения.

В легких животных, находящихся в стадии истощения стресс-реакции, через сутки после интрагастрального введения уксусной кислоты также отмечаются выраженные нарушения гистоструктуры органа.

Объемная доля альвеол снижается до 55,04±0,73% (p<0,05), что обусловлено выраженным полнокровием, увеличением внутриальвеолярного экссудата, более чем в 41 раз, по сравнению с контрольными значениями.

Таблица 3

Динамика изменения гистологической структуры легких у животных 3-й серии эксперимента

Сутки	Показатели	Норма	1	3	5	7	10	14
Объемная доля альвеол, %		74,92±0,85	55,04±0,73*	54,72±0,71*	61,21±1,23*	66,45±0,91*	68,95±0,37*	71,70±1,12*
Объемная доля экссудата, %		0,34±0,03	13,96±0,45*	14,69±0,23*	7,35±0,41*	5,12±0,14*	4,09±0,36*	2,04±0,07*
Объемная доля межальвеолярных перегородок, %		21,84±0,36	26,55±1,78*	25,39±1,05*	24,54±0,58*	24,28±0,57*	23,92±0,63*	23,72±0,61
Объемная доля микрососудов, %		3,61±0,29	9,73±0,12*	9,48±0,21*	8,30±0,15*	5,31±0,18*	5,12±0,21*	4,83±0,16*
Лейкоцитарная инфильтрация, кл/10000 мкм <sup>2</sup>		5,16±0,14	11,32±0,19*	12,51±0,16*	18,26±0,92*	12,15±0,18*	8,44±0,12*	8,31±0,27*
Объемная доля коллагеновых волокон, %		4,48±0,14	2,35±0,17*	2,58±0,16*	2,74±0,18*	2,86±0,19*	3,82±0,23*	4,22±0,15
Объемная доля ретикулярных волокон, %		6,97±0,19	4,36±0,26*	4,59±0,21*	5,23±0,19*	5,55±0,21*	5,74±0,23*	5,95±0,14*

Примечание: \* — статистически значимое отличие в сравнении с исходными значениями.

ми, и значительным отеком межальвеолярных перегородок. Часть альвеол полностью заполнена экссудатом, содержащим большое количество разрушенных альвеолоцитов, а также клеток крови, которые представлены эритроцитами и их фрагментами и лимфоцитами. Наблюдаются участки ателектаза и дистелектаза.

Объемная доля кровеносных сосудов увеличивается до  $9,73 \pm 0,12\%$  ( $p < 0,05$ ). Эндотелий утолщен вследствие значительного количества клеток в состоянии вакуольной дистрофии. Выявляются очаги кровоизлияний. В просветах сосудов наблюдаются агрегаты эритроцитов и тромбы.

Межальвеолярные перегородки утолщены, их объемная доля составляет  $26,55 \pm 1,78\%$  ( $p < 0,05$ ). Строма перегородок не только отекает, но и инфильтрирована макрофагами, количество которых составляет  $11,32 \pm 0,19$  шт. на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ). Объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон уменьшается в 1,9 и 1,6 раза соответственно, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

14 сутки: Объемная доля альвеол восстанавливается до  $71,70 \pm 1,12\%$  от нормы. Внутриальвеолярный экссудат составляет  $2,04 \pm 0,07\%$ , что в 1,9 раза выше аналогичного показателя 2 серии эксперимента (отравление в стадию тревоги стресс-реакции) и в 6 раз выше контроля ( $p < 0,05$ ). О сохраняющейся альтерации легочной ткани также свидетельствует наличие в просвете альвеол единичных разрушенных клеток, эритроцитов и лейкоцитов, количество последних составляет  $8,31 \pm 0,26$  на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Сохраняется полнокровие органа, объемная доля сосудов составляет  $4,83 \pm 0,14\%$ . Уменьшается отек межальвеолярных перегородок, объемная доля которых составляет  $23,72 \pm 0,61\%$ .

Лейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок локализуется вокруг кровеносных сосудов и представлена нейтрофилами и лимфоцитами. Количество фибробластов в паренхиме легких составляет  $6,94 \pm 0,45$  на  $10000 \text{ мкм}^2$ .

Объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон составляет  $4,22 \pm 0,15\%$  и  $5,95 \pm 0,14\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Проведенное исследование гистоструктуры легкого показало, что в результате длительной стрессорной, токсической и болевой альтерации повреждение органа к концу срока исследования, превышают почти в 2 раза, аналогичные изменения во 2 группе эксперимента. Вследствие чего значительно снижается, прежде всего, респираторная, а также другие функции органа.

Таким образом, проведенное нами изучение изменений микроструктуры легкого при отравлении уксусной кислотой показало, что наиболее значительные поражения органа выявлены при отравлении в стадию истощения стресс-реакции. Признаки альтерации в структуре легкого, несомненно, сказываются на общей картине патологического процесса, замедляя процессы регенерации и в других органах, вследствие нарушения их оксигенации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г., Лютов В.В. 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. Патопфизиология легких. — СПб., 1999. — 315 с.
4. Изатулин В.Г., Шаикова 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. Шаикова О.Н., Изатулин В.Г. Некоторые патогенетические аспекты интенсивной терапии отравлений этиленгликолем и его производными // Актуальные вопросы интенсивной терапии. — Иркутск, 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.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра анатомии человека, Шашкова Ольга Николаевна — ассистент к.м.н. Тел. (3952) 240772; Колесников Сергей Иванович — академик РАМН, д.м.н., проф.

© ХАЛИМАН Е.А., ВИНОГРАДОВ В.Г. — 2009

## ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АППАРАТОВ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Е.А. Халиман<sup>1,2</sup>, В.Г. Виноградов<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсами нейрохирургии и мануальной терапии, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Виноградов; <sup>2</sup>Городская клиническая больница №3 г. Иркутска, гл. врач — А.И. Кузнецов)

**Резюме.** На математической модели, основанной на методе конечных элементов, проведено исследование влияния типов, расположения и ориентации чрескостных элементов на стабильность фиксации костного отломка в аппарате внешней фиксации. Выявлены схемы расположения чрескостных стержней в аппарате внешней фиксации, обеспечивающие наибольшую жесткость фиксации костного отломка. Произведена клиническая апробация разработанных вариантов введения чрескостных элементов, получено снижение частоты воспалительных осложнений на 28%, вторичных смещений на 12,9%, замедленного сращения на 21,8%. Разработанные компоновки аппаратов внешней фиксации способствуют повышению эффективности метода чрескостного остеосинтеза.

**Ключевые слова:** чрескостный остеосинтез, длинные кости, жесткость, метод конечных элементов.

## WAYS TO ADVANCED EXTERNAL FIXATION APPARATUS BASED ON A COMPUTER MODELLING

E.A. Haliman<sup>1,2</sup>, V.G. Vinogradov<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk Munitipal Clinical Hospital N3)

**Summary.** The influence of type, displacement and orientation of trans-bone elements on the stability of bone fragment fixation in an external apparatus is researched. The experiment is performed on a mathematic modell based on the finite

elements method. Pin placement patterns are defined that provide the stiffest bone fragment fixation in an external apparatus. Clinical improvement of the developed pin placement schemes is performed, frequency of inflammatory complications is 15% decreased, secondary dislocations decrease is 12,9% and delayed union decrease is 21,8%. The developed apparatus configurations promote to increase the efficiency of the external fixation method.

**Key words:** external fixation, long bones, stiffness, finite elements method.

«Создание стабильной неподвижности сращиваемых фрагментов кости ... способствует улучшению кровоснабжения тканей и обеспечивает процесс нормального костеобразования» (Г. А. Илизаров, 1968) [1]. Известно более 100 чрескостных аппаратов. В большинстве случаев авторы новых методов и аппаратов идут по пути усложнения имеющихся конструкций, добавления специальных узлов и сложных приспособлений, в результате чего метод чрескостного остеосинтеза накопил ряд внутренних противоречий, тем не менее, имея огромный потенциал для дальнейшего развития [2].

Одним из современных методов исследования напряженно-деформированного состояния аппаратов внешней фиксации является метод конечных элементов (МКЭ) [3], на котором базируются мощные программные комплексы инженерного анализа.

Целью нашего исследования было повышение эффективности лечения диафизарных переломов длинных костей нижних конечностей стержневыми аппаратами внешней фиксации (АВФ).

### Материалы и методы

С помощью программного комплекса MSC. Nastran, расчетная часть которого базируется на методе конечных элементов (МКЭ), на базе учебно-научного центра Иркутского государственного технического университета (лицензия ЕС1916 от 19.08.1998 IrGTU) были выполнены исследования напряженно-деформированного состояния спицевых, спице-стержневых и стержневых подсистем АВФ, предназначенных для фиксации костных отломков.

Костный отломок моделировался трубчатым стержнем с наружным диаметром 20 мм, внутренним диаметром 14 мм, длиной 125 мм, количество конечных элементов — 23. Стальные стержни имели диаметр 5 мм, длину 70 мм, количество конечных элементов — 13. Стальные спицы имели диаметр 2 мм, длину 140 мм, количество конечных элементов — 26. В моделях использовались два типа материалов деформируемой среды: сталь ( $E=190000\text{МПа}$ ,  $\mu=0,27$ ) и кость ( $E=21000\text{МПа}$ ,  $\mu=0,3$ ) ( $E$  — модуль упругости Юнга,  $\mu$  — коэффициент поперечной деформации Пуассона). Расстояние между точками установки крайних стержней 100 мм, также как и расстояние между 2 парами спиц в спицевой подсистеме и между парой спиц и стержнем в спице-стержневой; между местом перелома и ближним к нему чрескостным элементом 25 мм. Закрепление стержней и спиц в костном отломке и на внешней опоре принималось жестким, спицы натянуты с силой 1200 Н. В качестве внешней нагрузки рассматривались три силовых фактора, равных по 1000Н, действующих в пространственной системе координат X,Y,Z (ось X направлена по продольной оси костного отломка), нагрузка прикладывалась на конец костного отломка в «месте перелома».

Были созданы и приняты к исследованию модели подсистемы АВФ с тремя чрескостными стержнями при различных вариантах расположения точки введения среднего стержня по длине отломка, различных углах наклона стержней в плоскостях поперечного и продольного сечения отломка, а также модели спицевой и комбинированной подсистемы.

Произведён анализ лечения 159 пациентов с диафизарными переломами костей голени и бедра, лечившихся в ГКБ №3 г. Иркутска в 2002-2007 годах. Все больные были разделены на 2 группы. Лечение больных обеих групп осуществлялось по единым принципам одним коллективом

врачей. В основной группе применялись стержневые аппараты внешней фиксации, скомпонованные с учётом результатов эксперимента. При оценке и сравнении показателей использованы статистические тесты (хи-квадрат, Т-критерий Манна-Уитни), критерии оценки клинической эффективности (Снижение абсолютного риска — CAR, Снижение относительного риска — COR, Number needed to treat — NNT), индексы тяжести повреждений ISS и ВПХ-П(МТ). Средние представлены в виде медиан с интерквартильным размахом [3].

### Результаты и обсуждение

**Экспериментальная часть.** В ходе численного эксперимента получены следующие расчетные значения абсолютных линейных смещений конца костного отломка (из стержневых схем в таблицу сведены только наиболее стабильные варианты).

При анализе полученных данных отмечаются значительные смещения конца костного отломка при спицевой фиксации: 108,9 мм при поперечных нагрузках и 24 мм при нагрузке вдоль оси отломка. После замены пары спиц на стержень (вблизи места перелома) смещения значительно меньше: 10,2 мм при поперечных нагрузках и 6,1 мм при осевой нагрузке. Во всех стержневых моделях смещения значительно меньше.

Анализ результатов расчета деформаций двух- и трехплоскостных схем при различных вариантах установки стержней позволяет заключить, что все рассмотренные варианты трёхплоскостной схемы демонстрируют высокую стабильность, допуская линейные смещения менее 2 мм при воздействии сил по всем основным осям. При этом наиболее стабильными вариантами являются схемы с наклоном стержней «60-90-2» и «60-90-5» [5, 6].

**Клиническая часть.** В группу клинического сравнения включены 122 пациента, среди которых мужчин — 67,2%. Наиболее многочисленная часть больных была в возрасте от 30 до 39 лет — 34 (27,9%) чел. Большинство пациентов были в наиболее трудоспособном возрасте от 20 до 59 лет — 105 (86,1%) чел. Средний возраст пациентов составил 36 (27-47) лет.

Основными причинами травм были ДТП — 40,2%, а также бытовой и уличный травматизм — 47,5%. В состоянии алкогольного опьянения поступили 32,8% пациентов. В подгруппе из 45 пациентов с множественной и сочетанной травмой в ДТП получили травму 33 (73,3%) пострадавших.

У 122 пациентов было 126 поврежденных сегментов голени и бедра. У 31,1% пострадавших имелись откры-

Таблица 1

Линейные абсолютные смещения в месте перелома

Направление силы	Модели подсистем				
	Спицевая	Спице-стержневая	Стержневая типа АО	Стержневая «60-90-2»	Стержневая «60-90-5»
$F_y$	108,9	10,2	0,2	0,84	1,15
$F_x$	24,0	6,1	1,7	1,13	1,06
$F_z$	108,9	10,2	10,8	1,18	1,11

Пояснения к таблице 1: Спицевая подсистема — отломок зафиксирован двумя парами спиц, перекрещенных под прямым углом. Спице-стержневая — фиксация парой спиц и стержнем. Стержневая типа АО — фиксация тремя стержнями, все стержни установлены в одной плоскости и перпендикулярно к оси костного отломка, средний стержень в положении «3» (на расстоянии 50 мм от места перелома). Стержневые подсистемы «60-90-2» и «60-90-5» — трёхплоскостные подсистемы, плоскость среднего стержня развернута относительно оси отломка на 90° от плоскости проксимального стержня, плоскость дистального стержня — на 60° от плоскости проксимального стержня, средний стержень в положении «3». При этом в варианте «60-90-2» дистальный стержень отклонен на 30° от места перелома, остальные перпендикулярно; в варианте «60-90-5» дистальный стержень отклонен на 30° от места перелома, средний перпендикулярно, проксимальный отклонен на 30° к месту перелома.

тые переломы. Наиболее частым сочетанием повреждений костей конечностей была черепно-мозговая травма — 26,2%. Множественные переломы имелись у 18,9% больных. У 4,9% больных имелась тупая травма грудной клетки и/или живота. У 8,2% пострадавших отмечался травматический шок I-III степени. Наиболее частым сопутствующим заболеванием, отягощающим состояние пострадавших, была гипертоническая болезнь — у 9 больных. Средние значения индексов тяжести повреждений в группе клинического сравнения: ISS=9 (9-13), ВПХ-П(МТ)=1,1 (0,9-2).

Большая часть примененных аппаратов внешней фиксации была спицевого типа (79,3%). Среди аппаратов, наложенных на голень, доля спицевых аппаратов составляла 90,1%. На бедре преимущественно применялись стержневые аппараты — 80%.

В основную группу включены 37 пациентов. Подавляющее большинство пациентов основной группы составили мужчины — 75,7%. Наиболее многочисленная возрастная группа — от 20 до 29 лет, 16 (43,2%) пациентов. Большинство пациентов — 32 человека (86,5%) — были в наиболее трудоспособном возрасте, от 20 до 59 лет. Средний возраст пациентов составил 29 (23-44) лет.

Основными причинами травм были ДТП — 56,8%, а также уличный и бытовой травматизм — 24,3%. В состоянии алкогольного опьянения поступили 35,1% пациентов. В подгруппе пациентов в множественной и сочетанной травмой (23 человека) ДТП послужили причиной травм в 7 случаях (30,4%).

У 37 пациентов было 38 поврежденных сегментов голени и бедра. У 21,6% имелись открытые переломы. Наиболее частым сочетанным повреждением была черепно-мозговая травма — 54,1%. Множественные переломы имелись у 43,2% больных. У 24,3% больных имелась тупая травма грудной клетки и/или живота. У 29,7% пострадавших отмечался травматический шок I-III степени, у 13,5% больных — жировая эмболия. Среди сопутствующих заболеваний чаще выявлялись гипертоническая болезнь и заболевания желудочно-кишечного тракта (по 10,8%). Средние значения индексов тяжести повреждений в основной группе: ISS=10 (11-17), ВПХ-П(МТ)=2,5 (2,05-4,0).

При сравнении обеих групп больных значимых различий по полу-возрастному составу, анамнезу и причинам травмы не выявлено. Обнаружены значимые различия в тяжести повреждений: индексы ISS и ВПХ-П(МТ) оказались выше в основной группе ( $p < 0,0001$ ). Данные различия расценены как не противоречащие поставленной цели и задачам исследования.

При анализе лечебных мероприятий были выделены 4 периода: I период — ранний послеоперационный, до выписки из стационара (длительность соответствует послеоперационному койко-дню), II период — от выписки до 3 месяцев с момента операции, III период — 4-6 месяцев с момента операции, IV период — более 6 месяцев с момента операции.

По мере завершения лечения (восстановление опороспособности конечности, демонтаж аппарата внеш-

ней фиксации) численность групп уменьшалась; при этом одна часть показателей (связанные, по нашему мнению, с временными причинами, имеющие преходящий характер) — рассчитывалась относительно численности группы в соответствующем периоде, а другая часть показателей (как осложнения и последствия травмы и лечения в целом) — рассчитывалась относительно первоначальной численности групп.

При сравнительной оценке лечения больных группы клинического сравнения и основной группы методом чрескостного остеосинтеза обращает на себя внимание значительный разброс показателей развития воспалительных осложнений. Значимое различие ( $p=0,004$ ; CAP=28%, NNT=3,6, COP=63,3%) отмечено только в III периоде с разницей показателей от 16,2% в основной группе до 44,2% в группе клинического сравнения, по остальным показателям и периодам значимых различий по частоте воспалительных осложнений не выявлено.

В основной группе реже отмечались вторичное смещение, деформации, нестабильность отломков (2,7% против 15,6% в группе клинического сравнения,  $p=0,046$ ; CAP=12,9%, NNT=7,8, COP=82,6%), что косвенно подтверждает большую жесткость предлагаемого метода фиксации отломков.

Замедленное сращение наблюдалось значимо реже ( $p=0,028$ ; CAP=21,8%, NNT=4,6, COP=50,2%) в основной группе (21,6%), чем в группе клинического сравнения (43,4%), а также значимо реже ( $p=0,0001$ ; CAP=35%, NNT=2,9, COP=92,8%) возникла необходимость использования дополнительного метода фиксации после снятия аппарата внешней фиксации в основной группе больных (2,7%), чем в группе клинического сравнения (37,7%).

Таким образом, при применении стандартных аппаратов внешней фиксации для лечения больных с диафизарными переломами длинных костей нижних конечностей выявлены осложнения: вторичное смещение, деформация сегмента, нестабильность аппарата у 15,6%; воспаление мягких тканей в разные периоды лечения от 8,2 до 44,2%; лимфопенозная недостаточность — до 7,6%; замедленное сращение — у 43,4%; ложный сустав — у 4,9%; контрактура смежных суставов — у 32%; остеомиелит — у 7,4%. На основе компьютерного моделирования создана математическая модель АВФ, обеспечивающая регистрацию смещения костного отломка в пространстве под нагрузкой при изменении уровней и углов установки стержней. По результатам компьютерного эксперимента установлены наиболее рациональные варианты проведения стержней, повышающие стабильность АВФ: при двух- и трехплоскостной схеме установки стержней перпендикулярно к кости или наклонно, с разведением по плоскостям на 60-90°. Клиническая эффективность при применении разработанных вариантов введения чрескостных элементов выражается в снижении частоты воспалительных осложнений на 28%, вторичных смещений костных фрагментов на 12,9%, замедленного сращения на 21,8%, необходимости применения повторной фиксации после демонтажа АВФ на 35%.

## ЛИТЕРАТУРА

- Илизаров Г.А., Каплунов А.Г., Щуров В.А. Зависимость интенсивности кровоснабжения конечности от подвижности костных отломков у больных с ложными суставами и переломами костей голени при лечении аппаратом Илизарова. // Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии. Сб. науч. тр. КНИИЭКОТ. Вып. 3. — Челябинск, 1976. — С. 104-107.
- Корнилов Н.В., Соломин Л.Н., Войтович А.В. Причины, значение и пути разрешения внутренних противоречий современной внеочаговой фиксации // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск, 2001. — №5 (19). — С.61-68.
- 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.

4. Oni O.O., Capper M., Soutis C. Factors which may increase stresses at the pin-bone interface in external fixation: a finite element analysis study. // Afr J Med Med Sci. — 1999. — 28(1-2). — P. 13-15.

5. Способ лечения перелома длинной кости: Пат. RU 2281708 С2 А61В 17/56 / Виноградов В.Г. (RU), Лапшин В.Л. (RU), Зедгендзе И.В. (RU), Халиман Е.А. (RU). Заявлено 04.08.04, опубл. 20.08.06. Бюл. №23.

6. Способ лечения перелома длинных костей: Пат. RU 2290115 С2 А61В 17/56 / Виноградов В.Г. (RU), Лапшин В.Л. (RU), Зедгендзе И.В. (RU), Ивлев Б.В. (RU), Халиман Е.А. (RU). Заявлено 04.08.04, опубл. 27.12.06. Бюл. №36.

Адрес для переписки: 664007, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 31, р.т. (3952)209632, e-mail: drx@pisem.net, Халиман Евгений Александрович, врач травматолог-ортопед травматологического №3 МУЗ ГКБ №3 г. Иркутска, Виноградов Валентин Георгиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсами нейрохирургии и мануальной терапии ГОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ МИТРАЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

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.** Рассмотрен вопрос о прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности у больных митрально ревматическими пороками сердца. Работа выполнена на больных с верифицированным диагнозом порока и хронической сердечной недостаточности. Проведён анализ факторов риска и составлена модель прогноза с использованием логистической регрессии. Предложена автоматизированная система расчётов с использованием таблицы Excel.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ревматические пороки сердца, митрально-аортальные пороки, факторы риска, воздействие на факторы риска, логистическая регрессия, прогноз.

## FORECASTING OF COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN THE PATIENTS WITH MITRAL VALVULAR DISEASES

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The question on forecasting the course of chronic heart failure in the patients with mitral valvular diseases is considered. Work is executed on patients with the verified diagnosis of valvular disease and chronic heart failure. The analysis of risk factors is conducted and the forecasting model with use of logistical regress is made. The automated system of calculations with use of table Excel is offered.

**Key words:** chronic heart failure, rheumatic heart disease, mitral-aortal valvular diseases, risk factors, influence on risk factors, logistical regress, the forecast.

Долгое время приоритетным направлением в кардиологии являлось изучение проблем атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальных гипертензий, что связывалось с их высокой медико-социальной значимостью для общества, однако новое понимание хронической сердечной недостаточности (ХСН), рассмотрение её как крупнейшей неинфекционной пандемии, позволило обратиться лицом к этому патологическому состоянию. Нескрываемый интерес к ХСН и в нашей стране и за рубежом обусловлен не только ростом числа больных, но и плохим прогнозом заболевания, увеличением числа госпитализаций из-за декомпенсации (обострений) сердечной недостаточности, неудовлетворительным качеством лечения, ростом экономических затрат на борьбу с данным патологическим синдромом.

Существенную долю в этиологии ХСН составляют клапанные пороки сердца, которые занимают 2 место после ИБС. Среди клапанных поражений по-прежнему сохраняют свою значимость ревматические пороки сердца (РПС).

В литературе имеются упоминания о факторах риска неблагоприятного прогноза ХСН при клапанных пороках сердца. По данным E.J. Eichhorn (2001), к этим факторам, относятся: высокое содержание норадреналина и мозгового натрийуретического пептида в крови, снижение фракции выброса левого желудочка, низкое максимальное потребление кислорода, пожилой возраст, история внезапной сердечной смерти (реанимация, дефибриляция), частые предыдущие госпитализации [8]. По мнению Т.Л. Малой и Ю.Г. Горб (2004), факторами риска прогрессирования ХСН у больных РПС являются: физическое напряжение, влияние внешней среды (влажность, температура), нерегулярный приём лекарственных препаратов (сердечных гликозидов, диуретиков и др.), нарушения ритма сердца, простудные заболевания, обострения основного заболевания (ревматизма), артериальная гипертензия, беременность, инфекционный эндокардит, нарушение функции почек, побочное действие лекарств (в том числе задержка жидкости на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов, инотропное действие дизапирамида, пропафенона, этацизина, амитриптилина, амиазины и др.), лучевая терапия на область сердца, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.) [4].

Цель работы — составить модель прогноза дальнейшего течения ХСН у больных с митрально ревматическими пороками сердца.

### Материалы и методы

Обследовано 578 больных с РПС верифицированным по данным анамнеза, клиническим признакам и эхокардиографии. Больные были в возрасте 25-72 лет. Критериями включения больных в исследование были: наличие ХСН по Фремингемским критериям (2003) [3], отсутствие активности ревматического процесса. В исследуемой выборке были выделена группа из 234 больных с митральным пороком сердца, доказанный по ЭхоКГ.

Оценка выраженности ХСН проводилась в соответствии с классификацией ХСН, по шкале В.Ю. Мареева (2000), тесту 6-минутной ходьбы.

Критерии наличия фактора риска были следующие: гиподинамия устанавливалась в случаях, когда продолжительность физической нагрузки во время досуга (занятия физкультурой и спортом, прогулки на свежем воздухе, физическая работа на подсобном участке и т.п.) составляла менее 10 часов в неделю, а продолжительность малоподвижной работы была не менее 5 часов в день; курящими считались лица со стажем курения более 2 лет, а также бросившие курить менее 2 лет назад, вне зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет или папирос; злоупотребление алкоголем констатировалось в случае систематического приема алкогольных напитков (водка, вино, коньяк) в дозе свыше 150 г в неделю в переводе на этиловый спирт, а также при использовании сетки LeGo (1972); психоэмоциональное напряжение определяли в случаях частых и/или продолжительных психоэмоциональных травм; избыточную массу тела регистрировали при индексе Кетле > 29 кг/м<sup>2</sup>; низкий уровень жизни оценивался путём сопоставления среднедушевого дохода в семье с определённой государством социальной корзиной (прожиточным минимумом); респираторные инфекции считались частыми при появлении не реже 2 раз в год (ОРВИ, пневмонии и т.д.); анемия считалась прогностически значимой при снижении уровня Hb ниже 100 г/л; скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по

Таблица 1

Градации факторов прогнозирования прогрессирования ХСН у больных с РПС и коэффициенты логистической регрессии, рассчитанные для них

№	Предикторы	Градации	Коды	Коэффициент	% точного предсказания	P ( $\chi^2$ )
1.	Стадия ХСН	I — 1, IIa — 2, IIb — 3, III — 4	X1	-0,37	81,2	0,0021
2.	Площадь митрального клапана	Более 1 см <sup>2</sup> — 1, ≤ 1 см <sup>2</sup> — 2	X2	-0,56	84,8	0,0051
3.	Приверженность к терапии	Хорошая — 1, плохая — 2	X3	-0,92	80,7	0,031
4.	Наличие относительной трикуспидальной недостаточности	Нет — 1, да — 2	X4	-0,76	81,9	0,0031
5.	Уровень клубочковой фильтрации	Более 60 мл/мин — 1, ≤ 60 мл/мин — 2	X5	-0,43	83,8	0,0022
6.	Курение	Не курит — 1, курит — 2	X6	-0,63	84,1	0,0012
7.	Анемия	Hb > 100 г/л — 1, Hb ≤ 100 г/л — 2	X7	-1,13	85,3	0,0033
8.	Тяжёлая сопутствующая патология (ХОБЛ, СД и др.)	Нет — 1, да — 2	X9	-1,1	86,1	0,025
9.	Два эпизода ОРВИ за последний год	Нет — 1, да — 2	X10	-0,81	86,4	0,045
	Константа			10,4		0,0045

формуле MDRD и считалась прогностически значимой при показателе менее 60 мл/мин.

Всем больным проводилось стандартное ЭхоКГ обследование, включающее оценку фракции выброса, размеров полостей сердца, площади просвета клапана, типа выброса и типа наполнения на аппарате ультразвуковом сканере ACUSON 128 XP фирмы ACUSON CORPORATION.

Для построения многофакторной модели прогнозирования прогрессирования ХСН был применен метод логистической регрессии в программном пакете SPSS с помощью модуля Logistic Regression. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $\alpha=0,05$  [2,5,7].

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного пошагового логистического регрессионного анализа из 50 предложенных предикторов алгоритм отобрал 9 признаков, имеющих точность предсказания более 88,5%.

Наиболее значимыми предикторами оказались стадия ХСН (0,0021), уровень клубочковой фильтрации (0,0022), курение (0,0012), немаловажную роль играют показатели ЭхоКГ, сопутствующие заболевания и частые респираторные вирусные инфекции (табл. 1).

В результате подстановки полученных данных в уравнение логистической регрессии оно приобрело следующий вид:

$$y = \frac{\exp(0,4 - 0,37X_1 - 0,56X_2 - 0,92X_3 - 0,76X_4 - 0,43X_5 - 0,63X_6 - 1,13X_7 - 1,1X_8 - 0,81X_9)}{1 + \exp(0,4 - 0,37X_1 - 0,56X_2 - 0,92X_3 - 0,76X_4 - 0,43X_5 - 0,63X_6 - 1,13X_7 - 1,1X_8 - 0,81X_9)}$$

При значении  $y > 0,5$  делается благоприятный прогноз, т.е. вероятность возникновения прогрессирования ХСН высока, при  $y \leq 0,5$  делается неблагоприятный прогноз, вероятность прогрессирования ХСН у больных митральным пороком высока.

Полученные данные модели прогнозирования течения ХСН были оценены на соответствие остатков (разницы между реальным исходом (1 — благоприятный и 0 — неблагоприятный) у больных и прогнозируемым)

нормальному распределению. При графическом анализе на нормальной вероятностной бумаге отмечено, что полученные данные достаточно близко приближаются к нормальному распределению, что говорит об адекватности расчетной модели. Прогнозируемая вероятность благоприятных и неблагоприятных исходов при анализе соответствия модели реальной ситуации составляет 86% для благоприятного исхода и 82% для неблагоприятного исхода.

В качестве примера приводим клинический случай.

*Больная Н., 64 лет. В детстве часто болела ангиной, в возрасте 25 лет диагностирован порок митрального клапана — митральный стеноз, в 38 лет выполнена инструментальная митральная комиссуротомия.*

*Послеоперационный период протекал гладко, улучшилось самочувствие, исчезла одышка, слабость. В возрасте 45 лет — возникла мерцательная аритмия. Последний год у больной резкое усиление явлений сердечной недостаточности. Курит, страдает ХОБЛ тяжёлой степени, эпизодов респираторных инфекций за последний год не было. Получает ИАПФ, бета-блокаторы, диуретики, приверженность к терапии неплохая. Тест 6-минутной ходьбы составил 75 м. При поступлении в ревматологическое отделение имели место явления асцита и отека легких, которые хорошо отреагировали на усиление терапии.*

*В общем анализе крови: Эр.  $4,2 \times 10^{12}$ , Hb 136 г/л, Л.  $6,0 \times 10^9$ , э 1, п/я 6, с/я 59, л/ф 30, м 4%, СОЭ 15 мм/ч. В биохимическом исследовании крови: сахар 5,14 ммоль/л, Асат 12 ммоль/л, Алат 21 ммоль/л, креатинин 98 мкмоль/л; билирубин общий — 13,9 мкмоль/л, прямой — 1,2 мкмоль/л.*

*На ЭКГ: фибрилляция предсердий с частотой для желудочков 90-93/мин, электрическая ось сердца смещена влево, перегрузка левого и правого желудочков.*

*На ЭхоКГ: аорта 3,0 см, левое предсердие 5,2 x 9,0 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,0 см, толщина задней стенки левого желудочка 1,0 см, КДР 4,9 см, КСР 3,5 см, ударный объем 61 мл, фракция выброса 54%, правый желудочек 3,0 см. Аортальный клапан без особенностей, расхождение 2,0 см, митральный клапан — концевые утолщения створок, кальцинат на передней створке, движение конкордантное расхождение 1,3 см, площадь митрального отверстия 1,0 см<sup>2</sup>. Поток регургитации на митральном клапане 2 степени, на трикуспидальном — 1 степени. Гипокинезия межжелудочковой перегородки. Тип наполнения стенолитический монопииковый, тип выброса гипокинетический 0,78 м/с. Время ускорения в лёгочной артерии 0,064 с. Заключение: сочетанный митральный порок с преобладанием стеноза, относительная трикуспидальная недостаточность, вентрикулизиация левого предсердия, перегрузка правых отделов, сократительная функция снижена, выраженная легочная гипертензия.*



На рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции: резко выраженные застойные изменения в малом круге кровообращения, минимальное количество жидкости в плевральной полости.

Больной был выставлен диагноз: Хроническая ревматическая болезнь сердца: сочетанный порок митрального клапана с преобладанием стеноза (митральная комиссуротомия в 1977 году), относительная трикуспидальная недостаточность. Перманентная фибрилляция предсердия, тахисистолическая форма. Высокая легочная гипертензия. Отек легких. ХСН IIb стадии, 4 ФК. ХОБЛ смешанного типа, тяжёлой степени, обострение. ДН I.

Оценим в баллах полученные результаты. Стадия ХСН 2б — 3 балла, курение — 2, наличие ХОБЛ — 2, малая площадь митрального отверстия — 2, хорошая приверженность к терапии — 1, наличие трикуспидальной недостаточности — 2, отсутствие сниженной клубочковой фильтрации — 1, отсутствие анемии — 1, отсутствие ОРВИ — 1. При анализе данного клинического наблюдения с помощью уравнения логистической регрессии получено значение  $y=0,47$ . Можно сделать вывод о том, что высока вероятность прогрессирования ХСН у больной. Фактически единственным фактором, который может способствовать модификации прогноза больной в данном случае является отказ от курения.

При коррекции показателя значение  $y=0,63$  (прогноз благоприятный). При дальнейшем наблюдении за больной было установлено, что достигнутое во время госпитализации улучшение состояния оказалось кратковременным (продолжалось около 4 недель), в дальнейшем заболевание стало прогрессировать — выросли явления асцита, увеличилась в размерах печень, резко усилилась одышка. Больная умерла через 1,2 года после перенесённой респираторной инфекции.

Для облегчения использования модели прогноза нами была разработана таблица в формате Excel 2007, использование которой позволяет автоматизировать расчёты и облегчить работу врача, наблюдающего больных.

В представленной модели по большей части используются факторы риска, на которые уже указывалось в работах других авторов: отсутствие приверженности к терапии, сопутствующие заболевания и т.д. Хотя применяются и другие не менее важные показатели — скорость клубочковой фильтрации, анемия, респираторные инфекции и т.д.

Таким образом, применение модели прогноза позволяет более эффективно воздействовать на факторы риска прогрессирования ХСН и своевременно отмечать риски неблагоприятного прогноза. Использование таблицы Excel позволяет автоматизировать работу врача.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. // Журнал сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3. №2. — С. 57-58.
2. Боровиков В. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
3. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Факторы риска декомпенсации (сообщение 6). // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — №8. — С.
4. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Эксмо, 2004. — 960 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. — М.: МедиаСфера, 1998. — 352 с.
7. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: Военно-медицинская академия, 2002. — 266 с.
8. Eichhorn E.J. Prognosis determination in CHF. // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 5 (suppl. 1). — P. 13-113.

Адрес для переписки: 664046, Иркутск, а/я 62, тел. (3952) 703722, e-mail: akalagin@mail.ru

Калягин Алексей Николаевич — заместитель главного врача по терапии, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н.

© ТУШЕМИЛОВ В.В., ШПРАХ В.В., МИХАЛЕВИЧ И.М. — 2009

## ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОТДАЛЕННОГО ПОСТИНСУЛЬТНОГО ПЕРИОДА

В.В. Тушемилов, В.В. Шпрах, И.М. Михалевиц

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра информатики и компьютерных технологий, зав. — к.г.-м.н. И.М. Михалевиц)

**Резюме.** Целью данного исследования выступило изучение факторов риска неблагоприятного прогноза постинсультного периода в течение 5 лет. Система профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе ишемического инсульта (ИИ), основанная на выявлении и устранении факторов риска, в настоящее время является общепризнанной. У пациентов перенесших единичный и повторный инсульты изучен ряд факторов риска сердечной-сосудистых заболеваний и произведен их математико-статистический анализ, основанный, в том числе, на дискриминантном анализе. Установлены факторы риска неблагоприятного клинического течения постинсультного периода, а также получены данные о факторах риска возникновения повторного ишемического инсульта. Создана модель прогноза возникновения повторного ИИ в ближайший 5-летний постинсультный период.

**Ключевые слова:** повторный инсульт, факторы риска, клиническое течение, прогнозирование.

## RISK FACTORS OF UNFAVOURABLE CLINICAL COURSE OF DISTANT POST-INSULT PERIOD

V.V. Tushemilov, V.V. Shprakh, I.M. Mikhalevich  
(Irkutsk State Medical for Advanced Studies Institution)

**Summary.** Purpose of this study was the research of risk factors of unfavorable prognosis for post-insult period within 5 years. System of prevention of peracute strokes, including ischemic apoplectic attacks, based on detection and elimination of

risk factors, is nowadays generally acknowledged. Cases with single and recurrent apoplectic attack were studied with respect to the risk factors of cardio-vascular diseases, therefore calculation-statistical thinking was applied, including discriminative analysis. Risk factors of unfavorable clinical course of post-insult course were determined, and findings on risk factors of recurrent ischemic apoplectic genesis were obtained. Prognosis model for recurrent ischemic apoplectic attack during 5 years within post apoplectic period was formulated.

**Key words:** recurrent apoplectic attack, risk factors, clinical course, prognosis.

Проведение данного исследования обусловлено несколькими причинами. Во-первых, во многих индустриально развитых странах, в том числе и в России, в последние несколько десятилетий происходит неуклонное «омоложение» инсультов, их более раннее возникновение в трудоспособном возрасте [2, 3]. Здесь становится важно не только купировать неврологическую симптоматику, но и сохранить достигнутые ранее результаты. Во-вторых, имеются многочисленные исследования по течению острого и раннего восстановительного постинсультного периода, тогда как поздний восстановительный и период стойких остаточных изменений изучены недостаточно. В-третьих, остаются малоизученными факторы риска и отдаленный прогноз возникновения повторных острых нарушений мозгового кровообращения. По материалам ВОЗ, частота инсульта в течение года колеблется от 1,5 до 7,4 на 1000 населения. В России наблюдается неуклонный рост заболеваемости инсультами, достигая 3,0-4,0 на 1000 населения, что в сумме составляет около 400 тыс. инсультов в год, из которых 75% приходится на долю ишемического инсульта (ИИ) [4]. Показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний постоянно увеличивается в нашей стране и является одним из самых высоких в мире: 2,8-2,9 на 1000 населения [9]. В структуре общей смертности населения цереброваскулярные заболевания занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, а по инвалидизации — первое место (до 80%). Количество повторных инсультов, преимущественно ишемического характера, составляет около 25% от общего количества церебральных инсультов [1].

Целью работы явилось изучение вариантов и типов клинического течения постинсультного периода и определение факторов риска (ФР) их неблагоприятного развития. Также нами ставилась задача выявить ФР, влияющие на возникновение повторного ишемического инсульта (ИИ) у пациентов, перенесших единичный церебральный ИИ, с последующей разработкой способа прогнозирования повторного ИИ.

### Материалы и методы

Объектом исследования стали пациенты, перенесшие ишемические инсульты. Обследовано две группы больных: первая группа, перенесшие единичный ИИ — 62 человека (мужчин — 32 чел., средний возраст —  $57,88 \pm 10,45$  лет; женщин — 30 чел., средний возраст —  $59,9 \pm 11,04$  лет); вторая группа, перенесшие повторный ИИ — 95 человек (мужчин — 55 чел., средний возраст —  $59,4 \pm 9,46$  лет; женщин — 40 чел., средний возраст —  $62,78 \pm 10,83$  лет). В первой группе давность единичного инсульта составляла 5 лет и более, во второй группе интервал между возникновением первичного и повторного инсультов составил менее 5 лет. Локализация и характер инсульта определялись по клиническому неврологическому осмотру, представленной медицинской документации (выписка из стационара, амбулаторная карта больного) и результатам нейровизуализационных методов исследования (МСКТ и/или МРТ головного мозга). Всем обследуемым проводилась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) экстра- и интракраниальных сосудов головы, при необходимости — дуплексное сканирование сосудов шеи.

Изучены следующие факторы риска: возраст, наличие артериальной гипертензии (АГ), её длительность, значение «рабочего» АД, эффективность гипотензивной терапии, стенозы и окклюзии магистральных артерий головы, черепно-мозговая травма в анамнезе, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, эмбологенные аритмии сердца, курение, сахарный диабет, гипокинезия, злоупотребление алкоголем, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, шейный остеохондроз, психоэмоциональное напряжение, хроническая ЛОР-патология, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, избыточная масса тела, дислипидемия, и такие социальные критерии, как уровень образования и семейное положение.

Полученные результаты обработаны статистически с помощью дискриминантного анализа.

### Результаты и обсуждение

Нами определены варианты и типы клинического течения постинсультного периода и выявлены прогностически значимые факторы риска развития его неблагоприятного типа течения у больных, перенесших единичный инсульт. Постинсультный период включал в себя поздний восстановительный период и период стойких остаточных явлений — вплоть до 5 лет. Выделены следующие варианты клинического течения постинсультного периода: регрессиентное, стабильное, медленно прогрессиентное, быстро прогрессиентное. Критериями регрессиентного течения были обратное развитие неврологического дефекта и общемозговой симптоматики, восстановление прежнего социального статуса (работа по профессии с сохранением её объема); стабильное течение отмечалось при сохраняющейся очаговой симптоматике, без нарастания её выраженности и присоединения других симптомов, а также при отсутствии пароксизмов и транзиторных ишемических атак; медленно прогрессиентное течение характеризовалось постепенным нарастанием общемозговой и неврологической симптоматики, но без перехода пациента в последующую группу инвалидности в течение 5 лет после инсульта, наличием редких эпизодов церебральных пароксизмов и/или преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК); быстро прогрессиентное течение проявлялось быстрым нарастанием очаговой и общемозговой симптоматики, наличием частых церебральных пароксизмов и ПНМК со срывами компенсации (1 раз в год и чаще), возникновением повторного инсульта в течение ближайших 5-ти лет после первичного инсульта и переходом в более тяжелую группу инвалидности.

Варианты клинического течения постинсультного периода были объединены в два типа: благоприятный и неблагоприятный. К благоприятному отнесли регрессиентное и стабильное течение, к неблагоприятному — медленно и быстро прогрессиентное течение постинсультного периода.

Проведен сравнительный анализ частоты отдельных ФР у больных с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением постинсультного периода (табл. 1). В результате выявлены прогностически значимые факторы риска развития неблагоприятного типа течения постинсультного периода: неэффективность антигипертензивной терапии, курение, сахарный диабет,

Таблица 1

Показатели частоты факторов риска в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением постинсультного периода (в % к общему числу больных в группе)

Фактор риска	Тип течения	
	Благоприятный (n=51)	Неблагоприятный (n=106)
Длительность АД, годы:		
до 5	25,49±6,10	15,09±3,48*
6-10	21,57±5,76	25,47±4,23
11-20	25,49±6,10	25,47±4,23
20 и выше	29,41±6,38	34,91±4,63
Показатели «рабочего» АД, в мм рт. ст.		
до 140/85	45,10±6,97	32,08±4,53*
140/85-159/94	29,41±6,38	30,19±4,46
160/95-179/104	21,57±5,76	30,19±4,46
180/105 и выше	3,92±2,72	7,55±2,57
Эффективность антигипертензивной терапии		
1-эффективна	58,82±6,89	30,19±4,46*
2-неэффективна	21,57±5,76	34,91±4,63*
3-не проводится	21,57±5,76	34,91±4,63*
Наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе	29,41±6,38	22,64±4,06
Наличие стенокардии	88,24±4,51	79,81±4,46
Перенесенный инфаркт миокарда	7,84±3,76	7,55±2,57
Аритмии сердца	7,84±3,76	10,38±2,96
Шейный остеохондроз	66,67±6,60	72,64±4,33
Курение	21,57±5,76	32,08±4,53*
Сахарный диабет	7,84±3,76	15,09±3,48*
Злоупотребление алкоголем	3,92±2,72	7,55±2,57
Гипокинезия	41,18±6,89	45,28±4,83
Наличие перемежающейся хромоты	3,92±2,72	2,83±1,61
Психоэмоциональный стресс	37,25±6,77	27,36±4,33
Хронические заболевания ЛОР-органов	33,33±6,60	25,47±4,23
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	66,67±6,60	60,38±4,75
Избыточная масса тела	42,75±6,77	39,62±4,75
Наличие дислипидемии	25,49±6,10	30,19±4,46
Наличие стенозов магистральных артерий головы в т.ч. до 70%	78,43±5,76	100*
более 70% и окклюзия	72,55±6,25	87,74±3,19*
Наличие множественных стенозов по протяженности какого-либо бассейна	31,37±6,50	87,74±3,19*

Примечание: \* — статистически значимые различия частоты признаков у больных с благоприятным и неблагоприятным типом течением постинсультного периода (p<0,05).

наличие стенозов экстра- и интракраниальных артерий головного мозга, вовлеченность в стенотический процесс нескольких бассейнов кровоснабжения головного мозга; особенно значимо было наличие нескольких стенозов на протяжении какого-либо одного бассейна (последнее тесно коррелировало с быстро прогрессивным вариантом течения постинсультного периода).

Нами было проведено сопоставление сосудистых бассейнов развития первичного инсульта (левый каротидный бассейн — ЛКБ, правый каротидный бассейн — ПКБ и вертебро-базиллярный бассейн — ВББ) с бассейнами развития повторного ИИ. У женщин при локализации первичного ИИ в ВББ повторный инсульт развивался в том же бассейне у 76,5% больных, в ЛКБ или ПКБ — у 23,5%; при локализации первичного ИИ в каротидном бассейне повторный ИИ в том же бассейне развивался у 64,3%, в ВББ — у 25%, в другом каротидном бассейне — у 10,7% больных. У мужчин при локализации первичного ИИ в ВББ повторный ИИ развивался в том же бассейне у 68,75%, в каротидных бассейнах у — 31,25% больных; при локализации первичного ИИ в каротидном бассейне повторный ИИ в том же бассейне развивался у 54,55%, в ВББ — у 34,1%, в другом каротидном бассейне — у 11,35% больных.

Также проведен сравнительный анализ частоты совпадения бассейнов максимального стенозирующего процесса с бассейнами развития первичного и повторного ИИ. У женщин, перенесших повторный ИИ, такое совпадение при первичном ИИ наблюдалось в 57,5±7,8%, при повторном — в 60±7,75% случаев; у мужчин — соответственно в 56,4±6,7% и в 49,1±6,74%.

Таким образом, повторный ИИ в 54,55 — 76,5% развивался в том же бассейне, что и первый ИИ, но вместе с тем значительная часть (23,5 — 45,45%) повторных ИИ развивалась в других бассейнах по отношению к

первичному ИИ. По результатам сопоставления бассейнов развития первичного и повторного инсульта с бассейном локализации максимального стенотического процесса выявлено 49,1 — 60,0% случаев совпадения локализации бассейнов инсульта и максимального стеноза, что указывает на весьма умеренное значение степени стеноза питающих артерий на развитие инсульта в соответствующем регионе кровоснабжения. Это позволяет делать вывод, что повторный церебральный ишемический инсульт в половине случаев развивается по своим механизмам, независимым от механизмов развития первичного инсульта.

Нами разработан способ прогнозирования развития повторного ИИ, основанный на комбинации метода начальной классификации и дискриминантного анализа [7, 8]. Алгоритм классификации предназначался для создания «компактных» групп и определения их количества. Анализ был проведен отдельно в группах мужчин и женщин. В группах, перенесших единичный инсульт, у мужчин и женщин получены по 2 «компактные» группы с различной вероятностью развития повторного ИИ в течение 5 лет: у женщин в первой «компактной» группе — 27,8%, а во второй «компактной» группе — 8,3%; у мужчин — 0% и 60% соответственно. Группы мужчин и женщин, перенесших повторный ИИ, в данном случае были контрольными. Различение групп составило 100%. Данный способ позволяет выявить среди больных с первичным ИИ лиц, у которых в течении ближайших 5 лет имеется наиболее высокий риск возникновения повторного ИИ.

Были выделены прогностически значимые факторы риска развития повторного ИИ: у мужчин — возраст до 50 лет, наличие аритмий сердца, множественный стеноз на протяжении одного бассейна и более, избыточная масса тела, уровень образования — средне-специальное и выше, семейное положение — холост или вдовец; у женщин — возраст 60 лет и выше, избыточная масса тела, наличие шейного остеохондроза, множественный стеноз на протяжении двух бассейнов и более, уровень образования — средне-специальное и ниже, семейное положение — незамужняя или вдова. Выделенные факторы риска были ранжированы следующим образом: 1) образование: неполное среднее — 1, среднее — 2, средне-специальное — 3, неполное высшее — 4, высшее — 5; 2) возраст: до 40 лет — 1, 40-49 лет — 2, 50-59 лет — 3, 60-69 лет — 4, 70-79 лет — 5, 80 лет и выше — 6; 3) семейное положение: замужем (женат) — 1, не замужем (холост) — 2, вдова (вдовец) — 3; 4) аритмии сердца: нет — 1, да — 2; 5) шейный остеохондроз: нет — 1, да — 2; 6) избыточная масса тела: нет — 1, да — 2; 7) множественный стеноз на протяжении одного бассейна (ЛКБ, ПКБ или ВББ): отсутствует — 1, вовлечен один бассейн — 2, вовлечено два бассейна — 3, вовлечено три бассейна — 4.

На основании дискриминантного анализа определена прогностическая ценность ФР и сформированы прогностические уравнения для мужчин и женщин:

Мужчины

$$F_1 = -28,23 + 4,076 \cdot a_1 + 2,204 \cdot a_2 + 3,536 \cdot a_3 + 19,213 \cdot a_4 + 10,126 \cdot a_5 + 5,492 \cdot a_6;$$

$$F_2 = -55,60 + 12,958 \cdot a_1 - 2,276 \cdot a_2 + 9,880 \cdot a_3 + 29,972 \cdot a_4 + 19,742 \cdot a_5 + 0,906 \cdot a_6,$$

где  $a_{1...6}$  — градации ФР ( $a_1$ -образование,  $a_2$ -возраст,  $a_3$ -семейное положение,  $a_4$ -аритмия сердца,  $a_5$ -множественный стеноз на протяжении одного бассейна,  $a_6$ -избыточная масса тела).

Женщины

$$F_1 = -7,54 + 13,627 \cdot a_1 - 2,710 \cdot a_2 + 4,186 \cdot a_3 - 1,574 \cdot a_4 + 3,803 \cdot a_5 + 1,674 \cdot a_6;$$

$$F_2 = -3,45 - 9,085 \cdot a_1 + 1,807 \cdot a_2 - 2,790 \cdot a_3 + 1,049 \cdot a_4 - 2,535 \cdot a_5 - 1,116 \cdot a_6,$$

где  $a_{1...6}$  — градации ФР ( $a_1$ -образование,  $a_2$ -возраст,  $a_3$ -семейное положение,  $a_4$ -шейный остеохондроз,  $a_5$ -множественный стеноз на протяжении одного бассейна,  $a_6$ -избыточная масса тела).

Для решения задачи прогнозирования развития повторного инсульта в ближайшие 5 лет у конкретного больного, перенесшего единичный ИИ, необходимо определить у него величину градаций каждого ФР, затем в дискриминантных уравнениях  $F_1$  и  $F_2$  суммировать константу дискриминантного уравнения и произведения величин градаций ФР на их дискриминантные коэффициенты. В результате получим две оценочные функции:  $F_1$  и  $F_2$ . Прогностическое заключение принимаем по функции с большим числовым значением: если  $F_2 > F_1$ , то больному с большой долей вероятности угрожает развитие повторного ИИ, если  $F_1 > F_2$ , то риск развития последнего невелик. Точность прогноза составляет 74-82%. Применение разработанного нами способа прогнозирования повторного церебрального ишемического инсульта у больных, перенесших единичный ИИ, повысит у них эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная сосудистая энцефалопатия // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1998. — Т.98. Вып.1. — С. 45-48.
2. Бурцев Е.М. Нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте // Клиническая медицина — 1986. — №9. — С. 30-36.
3. Бегидова Н.М., Улимбашева Э.С. Чудопал С.М. Патогенетические подтипы и факторы риска инсульта у лиц молодого возраста в Кабардино-Балкарии // Нейроиммунология. — 2003. — №2. — С. 19.
4. Виленский, Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб., 1999. — 336 с.
5. Волошин П.В. Диагностика, немедикаментозные методы лечения и профилактики начальных проявлений неполноценности кровоснабжения головного мозга. — М., 1994. — С. 63-65.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина 2001. — 328 с.
7. Лохматов Г.И., Михалевич И.М. Сочетание метода гиперсфер и потенциальных функций в задачах классификации геологических объектов // Применение методов математического моделирования для прогноза рудных месторождений (на примере Восточной Сибири). — Иркутск, 1981. — С.64-79.
8. Рожкова Н.Ю., Алферова М.А., Михалевич И.М. Группирование объектов в признаковом пространстве методом совместного использования гиперсфер и потенциальных функций (PNCL). Свидетельство об официальной регистрации программ на ЭВМ № 2004610614, РОСПАТЕНТ. 2004 г.
9. Яхно Н.Н., Валенкова В.А. О состоянии медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения // Неврологический журнал. — 1999. — №4. — С. 44-45.
10. Barnett J.M., Barnett M.S., Mohr J.P., Frank M.Y. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management. — New York, 1986. — Vol.2. — P.967-987.
11. Buchan A., Gates P., Pelz D., Barnett H. Intraluminal thrombus in the cerebral circulation. Implication for surgical management. // Stroke. — 1988. Vol.19. — P.681-687.
12. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P.1269-1276.

Адрес для переписки: 664079, г. Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100, научный отдел.

Т.д. 8(395-2)-33-56-95, с.т. 89643591860. Тушемиллов Вячеслав Вениаминович — врач-эксперт

психофизиологической лаборатории Военно-медицинской службы УФСБ России по Иркутской области;

Шпрах Владимир Викторович — доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, ректор Иркутского института усовершенствования врачей;

Михалевич Исая Моисеевич — кандидат геолого-минералогических наук,

заведующий кафедрой информатики и компьютерных технологий.

E-mail: tushemilov@mail.ru

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГЕЛЛЕР Л.Н., ОХРЕМЧУК Л.В., НОСУЛЯ Е.В., САДРИЕВА О.Г. — 2009

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛОР ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ (Сообщение второе)

Л.Н. Геллер<sup>1</sup>, Л.В. Охремчук<sup>1</sup>, Е.В. Носуля<sup>2</sup>, О.Г. Садриева<sup>1</sup>

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. — к.ф.н., доцент Л.Н. Геллер; кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева<sup>2</sup>; Российская медицинская академия последиplomного образования)

**Резюме.** Проведена оценка полноты использования ассортимента лекарственных средств, при лечении ЛОР-заболеваний. Наибольшей полнотой использования характеризуется группа противокашлевых препаратов — 60%, наименьшей — группа иммуномодуляторов — 10%. Разработан и предложен ассортиментный портфель лекарственных средств, для пациентов с разным уровнем дохода. Для каждого ценового варианта обоснован рациональный ассортимент симптоматических и вспомогательных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, фармакоэкономическая оценка, полнота использования лекарственных средств, стоимость медикаментозной терапии, ценовой вариант, ассортиментный портфель, ЛОР-заболевания.

## THE PHARMACOECONOMIC GROUNDS OF THE SYMPTOMATIC PHARMACOTHERAPY MODELS OF THE OTORHINOLARYNGOLOGIC DISEASES IN IRKUTSK REGION

L.N. Geller, L.V. Okhremchuk, E.V. Nosula, O.G. Sadrieva  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** It was estimated the complete use of drugs assortment in treatment of the otorhinolaryngologic diseases.

The group of antitussive preparations is characterized by the largest completeness of use 60%, the group of immunomodulators by the smallest one 10%. The assortment set of drugs was carried out and suggested. The rational assortment of symptomatic and additional preparations was substantiated for the patients with various income.

**Key words:** pharmacoeconomy, pharmacoeconomic estimate, completeness of use of medicines, cost of medicament therapy, price variant, assortment case, otorhinolaryngologic diseases.

Анализ эффективности и качества использования лекарственных средств (ЛС) в ходе лечения соответствующих заболеваний на различных этапах медицинской помощи является составной частью фармакоэкономики. В этой связи целью исследования явилось изучение клинической и фармакоэкономической целесообразности комплексной медикаментозной терапии при лечении ЛОР-заболеваний в ЛПУ Иркутской области.

### Материалы и методы

Для реализации поставленной цели нами произведена оценка полноты использования ассортимента необходимых ЛС в ходе лечения ЛОР-заболеваний.

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, обратившихся за лечением в ЛОР-отделение Поликлиники №1 МУЗ «Клинической больницы № 1» г. Иркутска. Методом случайной выборки было обработано 158 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 18 до 25 лет с диагнозами: отит, риносинусит, тонзиллофарингит, фарингит в острой и обостренной хронической форме.

В процессе исследования использовались: логические, статистические, фармакоэкономические методы, а также инструментарий фармацевтического маркетинга.

### Результаты и обсуждение

Полнота использования ассортимента ЛС — это отношение арсенала ЛС, используемых врачом, к существующему ассортименту ЛС, выраженное в процентах. Полноту использования ассортимента ЛС (П) рассчитывают по формуле:  $P = \frac{Пфакт}{Пбаз} \times 100\%$ , где:

Пфакт. — количество ЛС данной группы (подгруппы и т.д.), назначаемых врачом;

Пбаз. — общее количество ЛС в данной группе (подгруппе).

Чем выше показатель полноты, тем выше степень использования врачом необходимого ассортимента ЛС, тем эффективнее он реализует возможности учета индивидуальных особенностей больного при его лечении.

Анализ амбулаторных карт показал, что полнота использования ассортимента симптоматических ЛС составляет:

- для противокашлевых и отхаркивающих ЛС (в том числе растительного происхождения) — 60% (22 из 37);
- для местных антибактериальных и антисептических ЛС (в том числе растительного происхождения) — 42% (13 из 31);
- для жаропонижающих (в том числе комплексных) — 39% (7 из 18);
- для иммуномодуляторов (в том числе гомеопатических) — 10% (2 из 20);
- для деконгестантов (в том числе комбинированных) — 40% (6 из 15).

Следует отметить крайне низкую полноту использования ассортимента витаминов. Среди назначений фигурируют отечественный препарат «Алфавит» и кислота аскорбиновая. Современные витаминные препараты характеризуются высокой биодоступностью и дополнительно включают необходимые организму в период выздоровления вещества (аминокислоты, микроэлементы, экстракт женьшеня). Хорошая усваиваемость и переносимость таких ЛС сводит к минимуму аллергические реакции и сокращает продолжительность заболевания примерно на 15%.

Согласно результатам проведенного нами анализа, наибольшей полнотой использования характеризуется группа противокашлевых ЛС (60%), наименьшей — группа иммуномодуляторов (10%). Полнота использования других групп симптоматических ЛС составляет около 40%, что является, по нашему мнению, хорошим показателем для современного рынка ЛС. Высокая популярность у врачей симптоматических препаратов растительного происхождения обусловлена, по-видимому, относительно невысокой стоимостью данных ЛС, что делает их доступными для всех пациентов. Этим обстоятельством, вероятно, объясняется и высокая частота назначения ЛС отечественного и индийского производства.

Одним из недостатков рассматриваемой тактики лечения бактериальных ЛОР заболеваний является низкая

частота назначения иммуномодулирующих ЛС (2 случая из 158) и низкая полнота использования ассортимента ЛС данной фармакологической группы (10%). По результатам изучения полноты и частоты назначений ЛС данной фармакотерапевтической группы нами был установлен неиспользуемый ассортимент ЛС (90% ассортимента данной группы):

Иммуномодуляторы системного действия:

— препараты на основе экстракта эхинацеи (Доктор Тайсс эхинацеи настойка, Иммунонорм р-р для приема внутрь, Эхинацея-Вилар, Эхинацея Гексал сок, Иммунал капли для приема внутрь, таблетки 0,8г, Эстифана табл. 0,2г, Эхинацея настойка, Эхинацин ликвидум р-р для приема внутрь);

- Тилорон; Амиксин;
- Ликопид;
- Рибомунил;
- Бронхомунал.

2. Иммуномодуляторы местного действия:

— Интерфероны: Гриппферон наз. капли, Виферон мазь, Инфагель мазь;

— Лиофилизаты бактерий: ИРС 19, Имудон;

— Деринат наз. капли.

По всей вероятности, подобный значительный объем (90%) неиспользуемого ассортимента ЛС данной фармакотерапевтической группы, обусловлен относительно высокой стоимостью ее представителей.

На следующем этапе исследования нами проанализирована частота назначения ЛС разных ценовых групп. С этой целью на основе анализа стоимости ЛС все ЛС были распределены на следующие три группы:

- группа — ЛС стоимостью до 100 руб.;
- группа — ЛС стоимостью от 100 до 200 руб.;
- группа — ЛС стоимостью свыше 200 руб.

Частота назначения ЛС оценивалась по 4-х балльной шкале.

Таблица 1

Оценочная шкала назначения ЛС в баллах

Частота назначения	Оценка
В назначениях встречаются чаще других	1 балл
Встречаются часто	2 балла
Встречаются редко	3 балла
Практически не встречаются	4 балла

Важным показателем, характеризующим каждый из методов лечения с позиций фармакоэкономики, является стоимость. В проведенном нами исследовании стоимость медикаментозной терапии для пероральных средств соответствует цене препарата на курс лечения, а для вводимых парентерально — помимо стоимости ЛС включает затраты на его введение. Для повышения экономической отдачи выбранного метода лечения, необходимо учитывать и его эффективность, показателем которой является процент успешного лечения. Чем ниже соотношение стоимость/эффективность, тем большую экономическую отдачу имеет рассматриваемый метод, и тем меньше затраты на лечение.

На данном этапе исследования с позиций доказательной медицины и требований формулярной системы проведена оценка медикаментозной терапии данной группы заболеваний. В ходе проведенной фармакоэкономической оценки стоимости комплексной терапии гнойных ЛОР заболеваний нами разработан и предложен ассортиментный портфель соответствующих ЛС для пациентов с разным уровнем дохода (три варианта). В первую группу включены ЛС стоимостью до 200 руб., во вторую — ЛС стоимостью от 200 до 500 руб., ЛС стоимостью от 500 до 1000 руб. составили третью группу ассортиментного портфеля ЛС (табл. 2).

В дальнейшем для каждого ценового варианта обоснован рациональный ассортимент симптоматических и вспомогательных ЛС различных фармакотерапевтических групп для комплексного лечения гнойных ЛОР заболеваний.

**Для пациентов, использующих ЛС первой ценовой группы:** Иммуномодуляторы: Эхинацеи настойка. Жаропонижающие: Колдакт, Ринза, Риниколд. Муколитические, отхаркивающие: Амброксол, Бромгексин, Грудной эликсир, Грудной сбор, Линкас, Бронхолитин. Антисептики: Йодинол, Люголь, Фурацилин, Пропосол, Ингалипт, Каметон, Календулы настойка, Эвкалипта настойка. Местные деконгестанты: Ксилен, Нафтизин, Риностоп, Санорин. Жаропонижающие: Парацетомол. Витамины: Аскорбиновая кислота, Ундевит, Гексавит.

**Для пациентов, использующих ЛС второй ценовой группы:**

Иммуномодуляторы: Афлубин, Анаферон, Деринат, Инфагель, Иммунал. Комбинированные жаропонижающие: Колдрекс, Фервекс, Анти-Флу. Муколитические, отхаркивающие: Амбробене, Аскорил, Трависил, Доктор Мом, Колдакт бронхо, Туссин. Антисептики: Фарингосепт, Стрепсилс, Септолете, Антиангин, Себидин, Граммидин. Местные деконгестанты: Називин, Пиносол. Жаропонижающие: Парацетомол. Витамины: Аскорбиновая кислота, Компливит, Мульти-Табс.

Для пациентов, использующих ЛС третьей ценовой группы:

Иммуномодуляторы: Тилорон, Амиксин, Арбидол, Ликопид, Рибомунил, Бронхо-мунал, ИРС-19, Имудон. Комбинированные жаропонижающие: Колдрекс, Фервекс, Тера-флю. Муколитические, отхаркивающие: Лазолван, Флюдитек, Ацетилцистеин (АЦЦ), Геделикс, Синупрет, Синекод, Эреспал. Антисептики: Гексорал, Стопангин, Тантум-Верде. Местные деконгестанты: Назол, Отривин, Ксимелин, Фенилэфрин, Виброцил. Жаропонижающие: Эффералган, Шипучий Аспирин С, Панадол, Упсарин Упса, Нурофен. Витамины: Аскорбиновая кислота, Мульти-Табс Иммуно Плюс, Витрум, Центрум.

Таким образом, проведенное исследование позволило разработать рациональный ассортиментный портфель ЛС для комплексного лечения ЛОР-заболеваний в Иркутской области для пациентов с различным уровнем дохода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробейчиков Е. В. Пути повышения эффективности схем экстренной профилактики и лечения инфекционных заболеваний

/ Е. В. Воробейчиков, М. Ю. Волков, А. В. Сеница // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, №4. — С. 3-4.

Таблица 2

Ассортиментный портфель и стоимость ЛС для комплексной терапии гнойных ЛОР заболеваний

Первая ценовая группа		Вторая ценовая группа		Третья ценовая группа	
ЛС	Стоимость	ЛС	Стоимость	ЛС	Стоимость
Настойка эхинацеи	42-00	Анаферон, таблетки гомеопатические	117-00	Арбидол, таблетки №10	172-30
Ринза, таблетки №10	31-30	Фервекс, пак. №10	80-00	Тера-Флю, пак. №10	170-40
Бромгексин 0,08, држ. №25	21-00	Амбробене 30мг, таблетки №20	44-40	Лазолван 30мг, таблетки №20	102-30
Люголя раствор	9-30	Фарингосепт, таблетки №20	54-70	Гексорал, аэрозоль	149-40
Санорин 0,1%, эмульсия	38-40	Називин 0,05%, спрей	63-60	Отривин 0,1%, спрей	113-90
Ревит, драже	18-00	Компливит, таблетки №60	86-20	Мульти-табс Иммуно-Плюс, таблетки №30	285-70
Итого	160-00	Итого	445-90	Итого	994-00

2. Гильберт Д. и др. Сэнфордское руководство по антимикробной терапии/Гайд Парк, 2004, 34-е издание.
3. Дремова Н.Б., Репринцева Е.В., Хорлякова О.В., Олейникова Т.А. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: метод. рекомендации. — Курск: Медицина, 2004. — 30с.
4. Жуховицкий В.Г. Бактериологическое обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии/Вестник оториноларингологии. — 2004. №1. — С. 5-14.
5. Козлов С.Н. и др. Анализ антибактериальной терапии острого синусита в амбулаторной практике: результаты много-

- центривого исследования / С.Н. Козлов [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 2004. №6. — С. 4-8.
6. Современная антимикробная терапия. Использованы рекомендации Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН «Медицинский консилиум» 2005, том 7 №1.
7. Оболенский В.Н., Аронов Л.С., Родоман Г.В. Антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия и микробиологическая ситуация в хирургическом стационаре//Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, №10. — С. 20-26.
8. Омеляновский В.В. Проблема фармакоэкономики в современной практической медицине//Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — №3. — С. 99-101.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Геллер Лев Николаевич — профессор, зав. кафедрой организации и экономики

© ЛЕЛЯВИН К.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В. — 2009

### ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПОЧКИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

К.Б. Леявин, В.В. Дворниченко  
(Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Онкоурологические заболевания являются одними из наиболее сложных медико-социальных проблем, как в урологии, так и в онкологии. В статье приведены данные о заболеваемости и смертности раком предстательной железы, мочевого пузыря и почки в Иркутской области за период с 2003 по 2009 годы, проведен сравнительный анализ с ключевыми показателями по Российской Федерации. Выявлены некоторые тенденции дальнейшего развития исследуемых заболеваний.

**Ключевые слова:** эпидемиология, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, заболеваемость, смертность.

### THE DYNAMICS OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM PROSTATE CANCER, URINARY BLADDER CANCER, KIDNEY CANCER IN IRKUTSK REGION

K.B. Lelyavin, V.V. Dvornichenko  
(Regional cancer Center, Irkutsk)

**Summary.** Oncourology diseases are one of the most difficult medico-social problems, both in urology and in oncology. In article the data on morbidity and mortality rate of cancer of prostate urinary bladder and a kidney in Irkutsk region for the period from 2003 to 2009, the comparative analysis with key parameters in the Russian Federation is conducted. Some tendencies of the further development of researched diseases are revealed.

**Key words:** epidemiology, cancer of prostate, urinary bladder cancer, renal carcinoma, morbidity, mortality.

Онкоурологические заболевания являются одними из наиболее сложных медико-социальных проблем, как в урологии, так и в онкологии. Среди онкоурологических заболеваний рак мочевого пузыря (РМП), рак предстательной железы (РПЖ) и рак почки (РП) составляют разные доли, имеют различные темпы прироста, но общим является то, что проблема их лечения далека от разрешения. В разных странах, а иногда и в различных регионах одной страны существуют отличные лечебные подходы с применением тех или иных методов лечения [9].

Конец и начало XX века ознаменовались крайне неутешительными показателями онкоурологической заболеваемости и смертности от них. Так в 2006 г. в Российской Федерации (РФ) выявлено 48592 новых больных злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов: 18092 — РПЖ; 1309 — рак яичка; 438 — рак полового члена; 16032 — РП и 12721 — РМП. В структуре общей онкологической заболеваемости новообразования органов мочеполовой системы в 2006 г. составили 9,4%. Обычные показатели заболеваемости мужского населения РФ в 2006 г. РПЖ — 27,4 (на 100 тыс. нас.); РМП — 15,2 (на 100 тыс. нас.); РП — 13,6 (на 100 тыс. нас.). У женского населения РФ этот показатель составил при РМП — 3,5 (на 100 тыс. нас.), а при РП — 9,2 (на 100 тыс. нас.). В 2008 г. прирост абсолютного числа заболевших РПЖ составил 41,5 %, РМП 3,9 % у мужчин и 10,6% у женщин, РП у мужчин

и женщин 16,0% и 14,3% соответственно [1]. Важным критерием оценки состояния онкоурологической помощи является частота морфологической верификации диагноза. Именно этот показатель позволяет судить о том, насколько точно анализируемые данные отражают сведения об онкологических больных. В 2006 г. частота морфологической верификации диагноза в России у больных РПЖ составила 84,8%, РМП — 82,3% [1]. Во время профилактических осмотров больные РМП и РПЖ выявлялись в 2,8% и 6,6% случаев [4].

В 2006 г. по РФ от рака мочеполовых органов умерло 39951 человек: 8516 от РПЖ, 7126 от РМП и 8022 от РП. В структуре смертности мужчин РПЖ занимает 3-4 место и 1-е место по величине прироста (29,6%). Стандартизированный показатель смертности мужского населения России за последние годы составил: при РПЖ — 10,5 (на 100 тыс. нас.); РМП — 7,0 (на 100 тыс. нас.); РП — 5,9 (на 100 тыс. нас.), а у женского населения при РМП — 0,8 (на 100 тыс. нас.), РП — 2,2 (на 100 тыс. нас.).

Во всем мире, особенно в последнее десятилетие, РПЖ признан одной из значимых форм среди злокачественных новообразований. По мнению ведущих урологов к основным причинам возникновения столь тревожной ситуации относятся не только истинное увеличение числа заболевших за счет неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, но улучшение диагностики этой патологии, обусловленное внедре-

Показатели заболеваемости и смертности населения Иркутской области от рака предстательной железы (на 100 тыс. населения)

Показатель	Рак предстательной железы					
	2003 год	2004 год	2005 год	2006 год	2007 год	2008 год
Абсолютное число заболевших	-	-	253	252	309	298
Заболеваемость на 100 тыс. населения	13,2	8,5	21,0	23,4	28,5	28,4
Распределение вновь выявленных больных по стадиям, %						
I-II стадия	42,9	47,2	37,5	42,1	41,1	48,3
III стадия	22,7	15,1	18,2	13,9	15,5	9,4
IV стадия	32,5	35,2	41,1	40,9	39,5	36,6
Не установлена стадия	1,9	2,5	3,2	3,1	3,9	5,7
Число состоящих на учете на конец года	512	609	723	805	924	1045
Число состоящих на учете на конец года 5 и более лет, %	22,0	25,4	25,4	22,9	21,2	20,5
Летальность одногодичная, %	-	36,4	21,7	19,4	13,1	16,2
Абсолютное число умерших	112	90	124	125	122	134
Смертность на 100 тыс. населения	9,74	7,9	10,94	9,58	10,57	11,5

нием скрининговых программ, с определением уровня простатического специфического антигена в сыворотке крови, позволяющих выявлять РПЖ на более ранних стадиях [2,3,6,10,11].

Целью настоящей работы явилось изучение динамики заболеваемости и смертности от РПЖ, РМП, РП в Иркутской области (ИО) за период с 2003 по 2008 гг. (включительно) и сопоставление полученных результатов с данными по Российской Федерации, а так же анализ тенденций их дальнейшего развития.

#### Материалы и методы

На первом этапе нами была изучена заболеваемость злокачественными новообразованиями в Иркутской области методом выкопировки сведений из официальной статистической документации за 10 лет (1998-2008 гг.). На основе полученных данных были изучены показатели заболеваемости РПЖ, РМП и РП за 6 лет (2003-2008 гг.) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней X пересмотра. Кроме того, изучены «Контрольные карты диспансерного больного» (учётная форма 30). Единицами наблюдения были каждый случай обращения по поводу рака мочеполовых органов в специализированные онкологические, лечебно-профилактические учреждения области и каждый случай законченного лечения в онкологических учреждениях.

На втором этапе исследования проводилось изучение смертности населения Иркутской области от РПЖ, РМП и РП в динамике за 6 лет (2003-2008 гг.). Единицами наблюдения являлись: случаи смерти от исследуемых нозологических форм.

На третьем этапе исследования был проведен анализ онкологической помощи больным РПЖ, РМП, РП и определены пути ее оптимизации. Материалами исследования служили первичные учетно-отчетные документы: «Извещение о больном злокачественным новообразованием» (ф. 090/у), «Медицинская карта амбулаторного больного» (ф. 025/у), «Контрольная карта диспансерного наблюдения» (ф. 030-6/у), «Протокол за-



Рис. 1. Динамика роста заболеваемости раком предстательной железы в Иркутской области за период с 2003 по 2008 гг.

Таблица 1

пущенности (ф. 027-2/у), годовые отчеты. Все полученные статистические материалы были обработаны с использованием стандартных программ анализа.

#### Результаты и обсуждение

По данным Иркутского областного онкологического диспансера в 2008 г. в Иркутской области выявлено 9007 новых случаев злокачественных новообразований. Из них у лиц мужского и женского пола 4986 и 4021 случаев соответственно. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями населения области в 2008 г. составил 359,18 на 100 тыс. населения.

По заболеваемости онкоурологическими заболеваниями ИО относится к регионам со средними показателями. В общей структуре онкологической заболеваемости мужского населения России в 2006 году ИО находилась на 20 месте по РПЖ (23,4 на 100 тыс. нас.), на 32 месте по РМП (12,6 на 100 тыс. нас.), женского населения на 10 — 15 месте (2,3 на 100 тыс. нас.) по заболеваемости РМП.

В течение шести лет в области зарегистрировано 18969 новых случаев основных распространенных онкоурологических заболеваний. За последний год — 913 случаев, из них 298- РПЖ, 207- РМП и 408 случаев РП. В структуре анализируемых онкоурологических заболеваний в 2008 году преобладал рак почки, составляя 44,6%. Далее по ранжиру следуют: рак предстательной железы — 32,6%, рак мочевого пузыря — 22,6%.

**Рак предстательной железы.** По заболеваемости мужчин в Иркутской области РПЖ, так же как и в РФ, находится на 4-м месте (8,2%) уступая раку легкого, желудка и кожи. Начиная с 2000 г. по 2003 г. заболеваемость РПЖ отличалась относительной стабильностью и колебалась в интервале от 13,2 до 13,3 (на 100 тыс. нас.), а начиная с 2005 г. стала отмечаться тенденция к увеличению (рис.1).

Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ возросло за 6 лет в 2 раза. Прирост абсолютного числа заболевших РПЖ в 2008 году (по сравнению с 2004 г.) по Иркутской области составил — 15,1%. Обычный показатель заболеваемости в 2008 г. составил 28,4 (на 100 тыс. нас.), что выше, чем средне-российский показатель (табл. 1).

Указанный рост показателей обусловлен комбинацией двух факторов: неблагоприятными демографическими процессами (старением населения) и истинным ростом заболеваемости. Наиболее высокие уровни заболеваемости РПЖ отмечены в возрастных группах 60-69 лет и 70-74 года. Средний возраст больных РПЖ составил  $71,4 \pm 0,3$  года. Анализируя динамику показателей качества онкологической помощи больным РПЖ за 2003-2008 гг. следует, прежде всего, отметить их от-

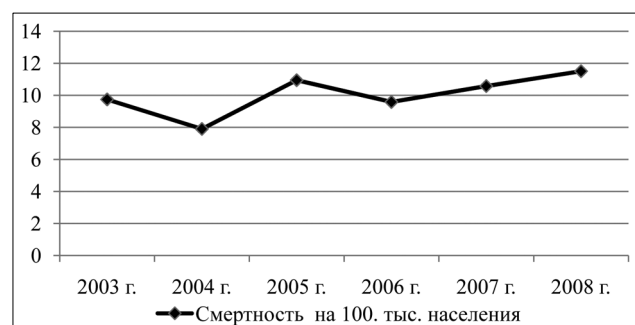


Рис. 2. Динамика смертности от рака предстательной железы в Иркутской области за период с 2003 по 2008 гг.



Показатели заболеваемости и смертности населения Иркутской области от рака мочевого пузыря (на 100 тыс. населения)

Показатель	Рак мочевого пузыря					
	2003 год	2004 год	2005 год	2006 год	2007 год	2008 год
Абсолютное число заболевших	178	188	219	185	193	207
Заболеваемость на 100 тыс. населения	7,0	8,1	9,7	8,2	8,5	9,1
Распределение вновь выявленных больных по стадиям, %						
I-II стадия	45,6	51,1	58,9	56,8	61,1	55,1
III стадия	33,9	29,8	17,4	13,5	6,6	13,0
IV стадия	16,1	16,5	16,4	22,2	27,5	26,1
Не установлена стадия	4,4	2,6	7,3	7,5	4,8	5,8
Число состоящих на учете на конец года	644	699	798	824	835	859
Число состоящих на учете на конец года 5 и более лет, %	34,0	38,1	35,8	35,7	36,4	36,6
Летальность одногодичная, %	36,5	36,0	33,5	27,4	30,8	24,3
Абсолютное число умерших	110	111	107	119	98	115
Смертность на 100 тыс. населения	4,28	4,35	4,22	4,72	3,90	4,5

носительную стабильность. В 2006 г. диагноз РПЖ подтверждался морфологически в 89,1% случаев, в среднем по России 84,8%. За 2006 г. численность контингента жителей ИО, больных РПЖ 3-4 стадией (54,8%) на 6,4% превысила подобный показатель по России (61,2%). При профилактических осмотрах РПЖ в ИО выявлялся у 6,3% обследованных в 2006 г. и у 7,8% в 2008 г. Данный показатель по РФ в 2006 г. составлял 10,6%.

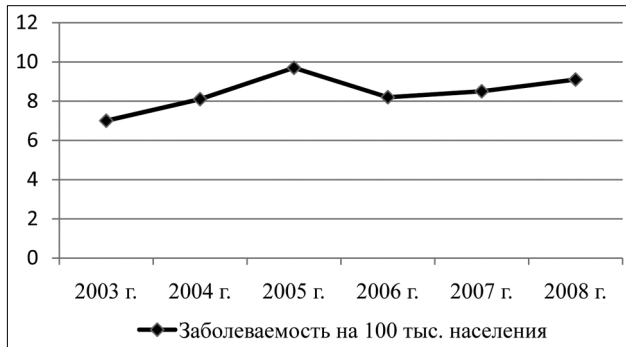


Рис. 3. Динамика заболеваемости раком мочевого пузыря в Иркутской области за период с 2003 по 2008 гг.

Более объективным критерием диагностики РПЖ является одногодичная летальность. По области отмечается снижение этого показателя с 36,4% в 2004 г. до 16,2% в 2008 г. — эта тенденция нами расценена как положительная, так как она свидетельствует о повышении уровня подготовки как онкоурологов, так и урологов общей лечебной сети по диагностике опухолей мочеполовой системы, внедрение современных диагностических технологий.

По РФ показатель летальности на 1-м году после постановки диагноза РПЖ в 2006 г. составлял 17,2%. Рост показателя первичной заболеваемости РПЖ существенно опережает темп роста показателя смертности (рис.1,2).

Смертность от РПЖ в 2006 г. по Иркутской области составила 9,58 на 100 тыс. населения и не превысила средне-российский показатель (РФ в 2006 г. — 12,9), в 2008 — 11,5 на 100 тыс. населения.

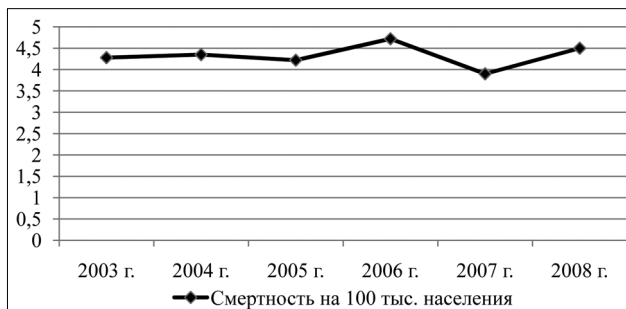


Рис. 4. Динамика смертности от рака мочевого пузыря в Иркутской области за период с 2003 по 2008 гг.

Таблица 2

Рак мочевого пузыря. За шесть лет по Иркутской области абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМП составило 1170, из них в 2008 г. выявлено 207 человек. Показатель заболеваемости РМП в 2006 году по Иркутской области составил 8,2 на 100 тыс. населения, что на 35,4% меньше аналогичного показателя по Российской Федерации в целом (12,7 на 100 тыс.). В среднем показатель заболеваемости РМП по области за период с 2003-2008 г. составил 8,4 на 100 тыс. населения (табл. 2). Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен в 2005 году — 9,7 на 100 тыс. населения (рис. 3).

С 2001 по 2006 гг. в РФ показатель распространенности РМП вырос в 2 раза, в Иркутской области этот показатель возрос в 1,5 раза. Средний возраст у больных с онкопатологией мочевого пузыря составлял  $68,0 \pm 0,2$  года.

Показатель заболеваемости РМП по области за шесть лет колебался от 7,0 (2003 г.) до 9,7 (2005 г.) на 100 тыс. населения (табл. 2). Аналогичная тенденция отмечается по РФ и в зарубежных странах. На протяжении всего периода исследования (2003-2008 гг.) уровень впервые выявленных злокачественных опухолей мочевого пузыря увеличился в 1,16 раз со среднегодовым темпом прироста 7,6%.

Показатель морфологического подтверждения диагноза РМП по ИО составил в 2008 г. — 89,2% (в 2006 г. — 87,0%), по РФ этот показатель — 82,3% (2006 г.). При профилактических медицинских осмотрах новообразования мочевого пузыря выявлялись в 2006 г. у 11,4% обследованных (по РФ у 3,5%).

Популяционный показатель запущенности (частота диагностирования новообразований при наличии распространенного опухолевого процесса) является одной из основных характеристик диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети и специализированных учреждениях. Численность населения Иркутской области, больных РМП с III-IV стадиями в 2006 г. (35,7%) была меньше подобного показателя по России (38,2%). Из числа впервые выявленных больных РМП, в 2008 году в течение первого года умерло 115 человек, что в 2 раза больше, чем было зарегистрировано пациентов с 4 стадией процесса.

Смертность от злокачественных опухолей мочевого пузыря в Иркутской области за изучаемый период оставалась в среднем на уровне 4,3 на 100 тыс. населения. Максимального уровня показатель смертности от РМП достиг в 2006 году — 4,72 на 100 тыс. населения, а минимальная отметка была в 2007 году — 3,9 на 100 тыс. населения (рис.4).

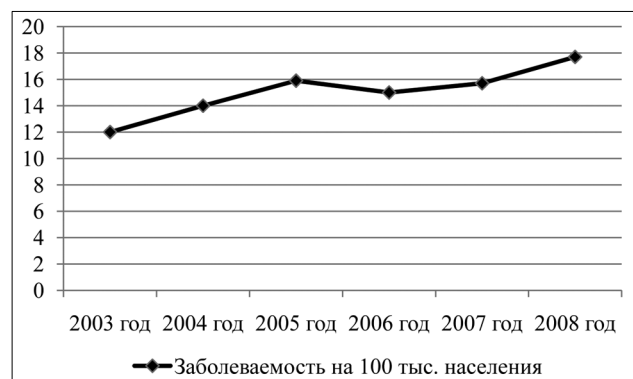


Рис. 5. Динамика заболеваемости от рака почки в Иркутской области за период с 2003 по 2008 гг.

Таблица 3

Показатели заболеваемости и смертности населения Иркутской области от рака почки (на 100 тыс. населения)

Показатель	Рак почки					
	2003 год	2004 год	2005 год	2006 год	2007 год	2008 год
Абсолютное число заболевших	323	330	369	346	364	408
Заболеваемость на 100 тыс. населения	12,0	14,0	15,9	15,0	15,7	17,7
Распределение вновь выявленных больных по стадиям, %						
I-II стадия	-	50,9	51,8	52,9	55,2	56,1
III стадия	-	15,5	11,7	15,9	14,6	11,5
IV стадия	-	25,8	28,2	26,6	23,9	24,8
Не установлена стадия	-	7,8	8,3	4,6	6,3	7,6
Число состоящих на учете на конец года	-	1629	1836	1975	2047	2205
Число состоящих на учете на конец года 5 и более лет, %	-	40,3	43,1	41,3	42,4	44,8
Летальность одногодичная, %	29,1	31,9	27,0	17,9	26,8	22,8
Абсолютное число умерших	140	145	152	140	144	149
Смертность на 100 тыс. населения	5,45	5,68	5,99	5,55	5,82	5,9

**Рак почки.** С 2003 — 2008 гг. зарегистрировано 2140 впервые заболевших РП, мужчин было на 18,3% больше, чем женщин. Прирост абсолютного числа заболевших в 2008 г. по сравнению с 2003 г. составил 20,8% (рис. 5).

По заболеваемости РП в ИО отмечен рост с 12,0 на 100 тыс. населения (2003 г.) до 17,7 на 100 тыс. населения (2008 г.). Показатель заболеваемости РП увеличился на 32,2%. В целом средний уровень прироста заболеваемости РП в период с 2003 — 2008 годы составил суммарно 1,65 на 100 тыс. населения. Максимальный подъем заболеваемости РП отмечен в 2008 году, а минимальный в 2003 г. (табл. 3, рис. 5).

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. Для области характерен высокий удельный вес больных РП, выявленных на ранних (I-II) стадиях заболеваний (56,1% — 2008 г.) и низкий в III стадии (11,5%), что отражено в табл. 3. IV стадия заболевания у впервые выявленных больных РП выявлена в 2008 г. в 24,8% случаев (в 2004 г. — 25,8%). Выявляемость больных с неустановленной стадией заболевания РП возросла с 6,3% (2007 г.) до 7,6% (2008 г.).

Морфологическое подтверждение диагноза РП в 2008 г. было получено в 68,0% случаев, что в сравнении с 2003 г. увеличилось на 2,4%. Средний возраст заболевших злокачественными новообразованиями почки в 2008 г. составил  $62,3 \pm 0,9$  года: для мужчин —  $58,4 \pm 1,6$ ; для женщин —  $64,1 \pm 1,5$  года. При профилактических осмотрах РП в Иркутской области был выявлен в 2008 г. у 3,7% обследованных. Абсолютное количество больных, состоявших на учете на конец 2008 г., составило 2205 человек. Группа пациентов с 5-летней выживаемостью — 214 больных, что в структуре диспансерного наблюдения составляет 20,5%.

Показатель летальности на первом году с момента установления диагноза РП составил 22,8% в 2008 году (рис. 6). В течение 2003-2008 гг. в Иркутской области

умерло от РП 870 человек. В 2008 г. РП стал причиной смерти 149 пациентов. Смертность за период с 2003-2008 гг. увеличилась на 7,6%: с 5,45 до 5,9 на 100 тыс. населения, с ежегодным приростом около 3,5%.

Таким образом, несмотря на рост заболеваемости населения Иркутской области онкоурологическими заболеваниями и смертности от них, показатели характеризующие состояние онкологической помощи этим больным можно признать удовлетворительными. Однако, несмотря на все возрастающие контингенты населения, подвергающиеся профилактическим осмотрам с применением скрининговых программ, удельный вес активного выявления больных онкоурологическими заболеваниями остается весьма низким и на сегодняшний день не превышает 11,4% от числа заболевших. Это определяет необходимость повышения эффективности профилактических обследований среди лиц с высоким риском онкоурологических заболеваний.

Доля больных с морфологически верифицированным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы, мочевого пузыря и почки на протяжении 6 лет остается неизменным (89,1%; 89,2%; 68,0%) и выше, чем в среднем по России (РПЖ — 84,8%; РМП — 82,3%). Уменьшились показатели одногодичной

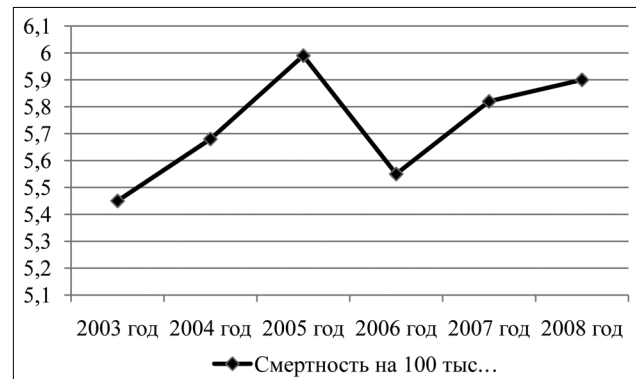


Рис. 6. Динамика смертности от рака почки в Иркутской области за период с 2003 по 2008 гг.

летальности, снизился удельный вес больных с распространенными формами опухолевого процесса (III-IV стадии рака).

Успех организации борьбы против рака мочеполовых органов на современном этапе зависит от профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения больных со злокачественными опухолями и предопухолевыми заболеваниями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 году / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19. № 2 (прил. 1). — 152 с.
2. Козан М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 352 с.
3. Матвеев Б.П. Диагностика рака предстательной железы // Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 456-472.
4. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. // Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. — М.: Вердана, 2001. — 243 с.
5. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. — Харьков: Факт, 2002. — 303 с.
6. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 168 с.

7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина. — 2007. — Т. 18. прил. 1. — С. 58-59.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). — М., 2008. — 180 с.
9. Щепин О.П., Стародубов В.И., Линденратен А.Л., Галанова Г.И. Методологические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи. — М.: Медицина, 2002. — 176 с.
10. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. // Lancet. — 2003. — Vol. 361 (9360). — P. 859-864.
11. Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. // J. Urol. — 2004. — Vol. 171 (2 Pt 2). — P. S36-40.

Адрес для переписки: e-mail: LelyavinK@rambler.ru, тел. 8(3952)362202. Лелявин Кирилл Борисович — заведующий урологическим отделением, Дворниченко Виктория Владимировна — главный врач Иркутского областного онкологического диспансера, профессор, д.м.н.

# ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© СОЛТАНОВ А.А. — 2009

## ОСОБЕННОСТИ РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН АЗЕРБАЙДЖАНА

А.А. Солтанов

(Национальный центр онкологии Минздрава Азербайджанской Республики, генеральный директор — проф., академик РАМН и АН Азербайджанской Республики Д.А. Алиев)

**Резюме.** В статье описываются возможные факторы риска рака легкого женщин которые могут влиять на его распространения и в Азербайджане. Курение является основным фактором риска в развитии рака легкого, как у женщин, так и у мужчин. Одним из наиболее известных факторов риска в заболеваемости раком легкого является загрязнение окружающей среды. Канцерогены образуются сжиганием топлива включающего ароматические гидрокарбонаты, металлы, такие как мышьяк, никель и хром. В распространения рака легкого среди женщин имеет положительное влияние гормональных факторов.

**Ключевые слова:** рак легкого, курение, факторы риска, женщина.

## FEATURE OF LUNG CANCER AMONG WOMEN IN AZERBAIJAN

Soltanov A.A.

(National Center of Oncology MH Azerbaijan Republic (Baku))

**Summary.** The goal of this article was multiple classifications of the reasons and prevalence of lung cancer among women of Azerbaijan Republic. The main risk factor of lung cancer both in men and women is smoking. Another important factor is high exposure of carcinogens, which are produced due to popping of gas, which include aromatic hydrocarbons, metals, like arsenic, nickel and chromium. The author revealed the positive role of female hormones in morbidity with lung cancer among women.

**Key words:** lung cancer, smoking, risk factors, women.

Во многих странах смертность от рака легкого среди женщин занимает второе место после смертности от рака молочной железы, а в некоторых странах, в том числе и в США, этот показатель превзошел показатель смертности от рака молочной железы. Основной причиной резкого роста заболеваемости раком легкого среди женщин явилось значительное распространение курения среди женщин после второй Мировой Войны [4]. Вопрос о различии в этиологии рака легкого среди женщин и мужчин остается на сегодняшний день недостаточно разрешенным, однако существуют некоторые заметные различия, такие как различия в гистологических формах рака, где среди женщин число железистых форм больше, чем среди мужчин, влияние гормональных факторов и так далее [7]. Половые различия гистологических типов и стадии рака докладываются по-разному [5, 8, 10, 11].

Курение является основным фактором риска в развитии рака легкого, как у женщин, так и у мужчин [1, 2]. Начиная с 1960 г., появилась основная гипотеза, предложенная Мюллером, Ошнером и ДеБэкейем, о влиянии курения, которая широко распространилась по всему миру [2]. Основным канцерогенным веществом в сигаретном дыме являются смолы, которые являются промоторами и инициаторами рака легкого. Патогенность сигаретного дыма значительно усиливает его радиационная токсичность. В составе некоторых сортов табака (турецкого, американского и иранского производства) около двух десятков элементов, среди которых радиоактивные соединения калия, урана, теллура, полония, стронция. При выкуривании 20 сигарет в день в течение года курильщик подвергается облучению, которое отвечает дозе от 200 рентгеновских обследований. Однако связь между курением и раком легкого, лучше прослеживается у женщин. Так в крупное исследование, проведенное Risch H.A. et al. (США) в периоде с 1981 по 1985 г.г., показало риск развития рака легкого в связи с курением в три раза больше у женщин, чем у мужчин [12]. Другое исследование Harris R.E. et al. выявило соотношение два к одному в развитии рака легкого в связи с курением между женщинами и мужчинами соответственно [6]. Однако два исследования Американского Общества по Борьбе с Раком (CPS-I, CPS-II) выявили показатели смертности в два раза меньше у курящих женщин, чем у курящих мужчин [4]. Однако половые факторы риска рака легкого связанное с курением остается неразрешенным [3, 9, 15].

Согласно традициям нашей страны, где считается неприличным когда женщина курит, основное число женщин, живущих с курящими мужьями, являются пассивными курильщиками. Пассивные курильщики вдыхают комплекс веществ, находящихся в сигаретном дыме, которые относятся к табачному дыму окружающей среды. Пассивное курение впервые было отнесено, как фактор риска рака легкого, в 1981 г., когда были опубликованы два исследования, рассказывающие о повышении риска заболевания раком легкого у некурящих женщин, которые были замужем за курящих мужей. Hirayama сообщил в своих групповых исследованиях, произведенных в Японии, что среди некурящих женщин, у которых мужья курят, риск развития рака легкого высокий, чем у тех, у которых мужья не курят. При исследовании методом случайный контроль в Афинах, изложенной Trichopoulos и коллегами, схожесть с предыдущим исследованием. Национальный научный совет США (National Research Council), просмотрев опубликованные сообщения, пришел к выводу, что в супружеской паре, где один из супругов курит, у другого риск возникновения рака легкого на 30% больше, чем в супружеской паре, где никто не курит, эта связь биологически правдоподобна. Почти одна четверть некурящих больных раком легкого оценивается как воздействие пассивного курения. Доклад Хирургического Общества (Surgeon General) также доказал пассивное курение причиной возникновения рака легкого, этот вывод был подтвержден докладом в 1992 г. Агентством по Охране Окружающей Среды США, которая классифицировала табачный дым окружающей среды (ETS) как человеческий (класс A) канцероген [14].

В дополнение к факторам риска, сходными с мужскими, некоторые факторы могут быть свойственны только женщинам, такие как гормональные факторы [13].

Целью исследования явилось изучение особенностей распространения и анализ причин рака легкого среди женщин в Азербайджанской Республике.

## Материалы и методы

Материалами исследования послужили данные истории болезни 876 больных раком легкого обследованных в НЦО Азербайджанской Республики и ГОД (городской

Распределение больных раком легкого по полу и гистологическим типам опухоли, чел (%)

Больные	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Мелкоклеточный рак	Крупноклеточный рак	Другие виды	Смешанный	Итого
Мужчины	287 (54,15%)	57 (10,75%)	10 (1,89%)	4 (4,75%)	110 (20,75%)	62 (11,70%)	530 (89,83%)
Женщины	34 (56,67%)	9 (15,00%)	1 (1,67%)	2 (3,33%)	13 (21,67%)	1 (1,67%)	60 (10,17%)
Итого	321 (54,41%)	66 (11,19%)	11 (1,86%)	6 (1,02%)	123 (20,85%)	63 (10,68%)	590 (100%)

онкологический диспансер) им. профессора Т.Аббасова г. Баку за период с 1995 по 2003 г.г. Из общего числа, 89 (10,12%) больных были женского пола. Возраст больных женщин колебался от 30 до 81 года, средний возраст составил 53 года. Диагноз рака легкого, а также его стадия устанавливались на основании клинико-лабораторных признаков, рентгенологических, эндоскопического и морфологического методов исследования. Территория Азербайджанской Республики была условно разделена на 5 регионов, куда были включены отдельные административные районы, и больные были распределены по этим регионам, согласно их месту жительства. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA-6 Base (Basic Statistical Analysis Methods) с использованием 2-Way table summary.

**Результаты и обсуждение**

У 56,7% больных женщин установлен плоскоклеточный рак, у 15% больных аденокарцинома, у 1,7% больных мелкоклеточный рак, у 3,3% больных крупноклеточный рак, у 21,7% больных недифференцированная форма рака и у 1,7% больных наличие двух гистологических форм рака: плоскоклеточного и аденокарциномы (диморфный рак). (Рис. 1)



Рис. 1. Распределение больных раком легкого по полу и гистологическим типам опухоли

У 62 больных женщин раком легкого установлена стадия опухолевого процесса. Среди них у 3 (4,8%) наблюдалась I стадия заболевания, у 15 (24,2%) — II стадия, у 22 (35,5%) — III стадия и у 22 (35,5%) — IV стадия (табл. 2).

Как видно из анализа среди больных женщин только у 18 (29,0%) установлена I и II стадия опухоли, большинство случаев у 44 (70,96%) III и IV стадия опухолевого процесса, что обращает внимание на поздние обращения за врачебной помощью этих больных (табл. 2).

В исследуемой группе женщин не имелось существенной разницы в локализации опухолевого процесса. Так, у 42 (47,2%) женщин наблюдалось развитие опухоли в правом легком, у 44 (49,4%) женщин в левом и у 3 (3,4%) женщин

двустороннее поражение легких. В зависимости от клиничко-анатомического роста чаще всего наблюдалась центральная форма рака у 51 (60,0%) женщин, затем периферическая — у 20 (23,53%) женщин, и атипичная форма — у 14 (16,47%) женщин (табл. 3).

Анализируя данные по территориальной распространенности рака легкого среди женского населения Азербайджанской Республики, следует констатировать, что нет каких — либо значимых различий в распространенности рака легкого среди женского и мужского населения страны (рис. №2). 90% больных женского пола явились гражданами, проживающими в городах, что лишь незначительно отличается от количества больных мужского пола, проживающих в городах, которое составляет 85,2%. Большинство больных женщин (70 (78,65%) были жителями I региона. I регион включал Самур — Девичинский район (Хачмас, Девичи, Сиязань), Гонагкендский район (Губа, Гусар, Хызы), Загатала — Кахский район (Балакен, Загатала, Гах, Шеки, Огуз, Габала), Горный Ширван (Исмаиллы, Шемаха, Гобустан) и Гобустан — Абшеронский район (Абшерон, Баку, Сумгаит).

Распределение больных раком легкого по полу и стадиям опухоли, чел (%)

Больные	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Итого
Мужчины	6(0,90%)	120(17,94%)	342(51,12%)	201(30,04%)	669
Женщины	3(4,84%)	15(24,19%)	22(35,48%)	22(35,48%)	62
Итого	9(1,23%)	135(18,47%)	364(49,79%)	223(30,51%)	731(100%)

Таблица 2

Распределение больных раком легкого по полу и клиничко-анатомическим ростам опухоли, чел (%)

Больные	Центр. рак	Периф. рак	Атипич. рак	Итого
Мужчины	494 (63,09%)	164 (20,95%)	125 (15,96%)	783 (90,21%)
Женщины	51 (60%)	20 (23,53%)	14 (16,47%)	85 (9,79%)
Итого	545 (62,79%)	184 (21,20%)	139 (16,01%)	868 (100,00%)

Таблица 3

Анализируя больных в зависимости от вредных привычек, таких как курение и употребление алкоголя, можно заметить существенную разницу. Так из 83 обследуемых нами больных женщин, только 3 (3,61%) были курильщицами на протяжении более 20 лет, 1(1,2%) больная одновременно употребляла табака и спиртные напитки, а остальные 79(95,18%) больных не имели вредных привычек. При исследовании 756 больных мужчин можно за-

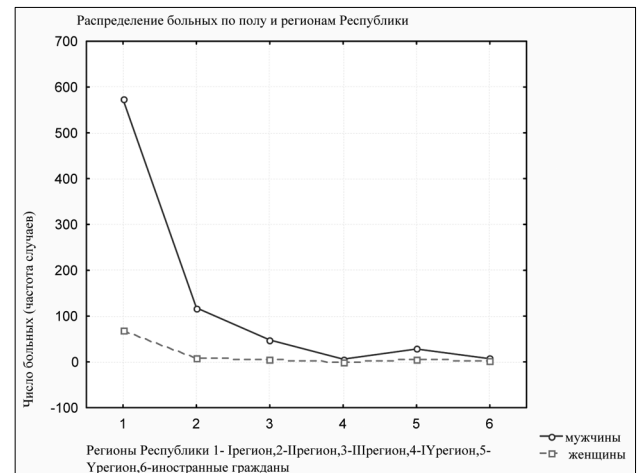


Рис. 2. Распределение больных раком легкого по полу и регионам Республики

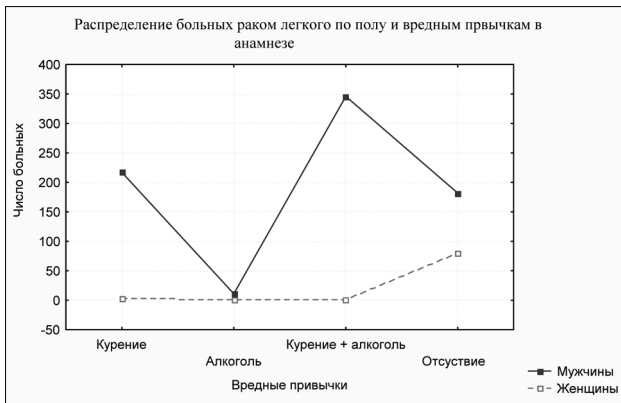


Рис. 3. Распределение больных раком легкого по полу и вредным привычкам в анамнезе.

метить следующее: 217 (28,7%) из них были курильщиками, 11 (1,5%) больных только употребляли алкоголь, 346 (45,8%) больных одновременно употребляли алкоголь и табака, и 182 (24,1%) больных отрицали вредных привычек в анамнезе. Отмечено что, курение и одновременное употребление алкоголя с ним повышает риск развития рака легкого среди мужчин (рис. 3).

В нашем исследовании отмечены две группы больных мужского и женского пола, не подверженных воздействию вредных привычек. Количество женщин 79 почти в два раза меньше количества мужчин 182. Не обнаруживая воздействия других факторов риска, данное различие можно связать с положительным воздействием женских половых гормонов на канцерогенез. При исследовании же гистологических типов, наиболее частым типом у женщин был плоскоклеточный рак (56,67%), и недифференциро-

ванные формы рака (21,7%). Аденокарцинома, мелкоклеточный и плоскоклеточный рак составили соответственно 15%, 1,7% и 3,3%. Однако в противоположность нашему исследованию Taioli et al. обнаружили предположительное влияние экзогенных и эндогенных эстрогенов в развитии рака легкого у женщин, в частности аденокарциномы.

В своем исследовании они выявили следующее: связь между ранней менопаузой (раньше 40 лет) и уменьшением риска развития раком легкого; использование заместительной гормональной терапии при некоторых эндокринных заболеваниях с повышением риска развития аденокарциномы легкого; и синергетическом взаимодействии заместительной гормональной терапии и курения в развитии аденокарциномы легкого. Эти авторы предположили, что эстрогены могут быть значительным фактором в активации канцерогенеза, и данная теория подтверждается тем, что эстрогены известны как факторы риска в развитии аденокарциномы молочной железы, эндометрия и яичников [6].

Таким образом, по результатам проведенного исследования, можно заключить, что заболеваемость раком легкого у женщин, также как и у мужчин, зависит, прежде всего, от воздействия факторов риска. Наиболее вредным фактором является курение. Однако, учитывая малую распространенность курения среди женского населения нашей страны, в связи культурными и традиционными устоями, число больных женщин раком легкого значительно ниже, числа больных многих других стран, где курение широко распространено среди женщин. Другим не менее вредным фактором является воздействие окружающей среды, а именно городского воздуха, что доказывается значительным распространением рака легкого у городских женщин (около 90%). Отрицательное воздействие гормональных факторов, которое часто встречается в исследованиях других авторов, не было обнаружено в нашем исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Солтанов А.А. Рак легкого у женщин // Азербайджанский журнал Хирургия, 2007. — N4(12). — С. 53-57.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М.: Гэотар Медицина, 2000.
3. Agudo A., Ahrens W., Benhamou E., et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multi-center case control study in Europe // Int J. Cancer. — 2000. — Vol. 88. — P. 820-827.
4. Baldini EH and Strauss GM. Women and lung cancer: waiting to exhale // Chest — 1997. — Vol. 112. — P. 229-234.
5. Ferguson MF, Skosey C., Hoffman P.C., et al. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer // J. Clin Oncol. — 1990. Vol. 8. — P. 1402-1407.
6. Harris R.E., Zang E.A., Anderson J.L., et al. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking // Int J Epidemiol. — 1993. — Vol. 22. — P. 592-99.
7. Jennifer B. Fu, MD; T. Ying Kau, PhD; Richard K. Severson, PhD; and Gregory P. Kalemkerian, MD Lung Cancer in Women. Analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. CHEST / 127 / 3 / MARCH, 2005. — P. 768-777.
8. Koyi H., Hillerdal G., Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. Lung Cancer 2002. — Vol. 36. — P. 9-14.
9. Kreuzer M., Boffetta P., Whitley E., et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. Br J Cancer 2000. — Vol. 82. — P. 227-233.
10. Lienert T., Serke M., Loddenkemper R., et al. Lung cancer in young females. Eur Respir J 2000. — Vol. 16. — P. 986-990.
11. Radzikowska E., Glaz P., Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival: population-based study of 20,561 cases. Ann Oncol 2002. — Vol. 13. — P. 1087-1093.
12. Risch H.A., Howe G.R., Jain M., et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. Am J Epidemiol 1993. — Vol. 138. — P. 281-93.
13. Taioli E., Wynder E.L. Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. J Natl Cancer Inst 1994. — Vol. 86. — P. 869-70.
14. US Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon-General. Rockville, Md: Public Health Service, Office of Smoking and Health, 1989; DHHS publication No. (CDC) 89-8411.
15. Zang E., Wynder E. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. J Natl Cancer Inst 1996. — Vol. 88. — P. 183-192.

Адрес для переписки: СОЛТАНОВ АБУЛЬФАЗ АГАСОЛТАН оглы,  
Азербайджан, г. Баку-370085, ул. Таги-заде д.9, кв.58.

Тел: дом. (99412)5300085; (99412)4080789; моб.(99450)3199177; раб.(99412)4311975. e-mail: soltanthorax@mail.ru.

© ФЕФЕЛОВА Ю.А., ХАМНАГАДАЕВ И.И., НИКОЛАЕВ В.Г., НАГИРНАЯ Л.А., СКОБЕЛОВА С.Ю., ПОЛИКАРПОВ Л.С. — 2009

## ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ У ДЕВУШЕК ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ю.А. Фефелова, И.И. Хамнагадаев, В.Г. Николаев, Л.А. Нагирная, С.Ю. Скобелева, Л.С. Поликарпов (Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов; Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, директор — член.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук)

**Резюме.** Исследован характер питания у 211 девушек юношеского возраста г. Красноярск. Фактическое питание изучено с помощью метода 24-часового воспроизведения питания с применением муляжей пищевых продуктов. Суточная калорийность потребляемой пищи соответствовала нормативным показателям. Но обнаружено повышенное потребление жиров и недостаточное потребление белков и углеводов в сравнении с нормативами физиологических потребностей для данной возрастной группы. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в других регионах страны в последние годы. Таким образом, фиксируется общая тенденция изменения характера питания у девушек юношеского возраста, что свидетельствует о нарушении у них сбалансированности пищевого рациона.

**Ключевые слова:** характер питания, девушки юношеского возраста.

## TENDENCIES IN THE CHANGING CHARACTER OF NUTRITION IN GIRLS OF ADOLESCENT AGE

*Y.A. Fefelova, I.I. Khamnagadaev, V.G. Nikolaev, L.A. Nagirnaya, S.Y. Skobeleva, L.S. Polikarpov*  
(Krasnoyarsk State Medical University. State Medical Research Institute for Northern Problems, Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences. Krasnoyarsk)

**Summary.** We studied the character of nutrition in 211 girls of adolescent age, students of Krasnoyarsk State Medical University. Actual nutrition was studied by the technique of 24-hour recall, implementing breadboard models of foods. Caloric content of consumed food corresponds to standard indicators. We found higher intake of fats and insufficient intake of protein and carbohydrate as compared to standard physiological needs of the given age group with activity coefficient of 1.4. This data accords with the results of recent research for different regions of Russia. So, there is a common tendency in the changes of nutrition character in girls of adolescent age.

**Key words:** character of nutrition, girls, adolescent age.

Питание является одним из важнейших факторов, определяющих все основные жизненные функции организма [7]. Характер питания в значительной мере способствует формированию оптимального алиментарного статуса и здоровья населения [9]. Результаты эпидемиологических исследований и мониторинга состояния питания свидетельствуют об изменении структуры питания населения России за последние годы [3]. В связи с этим, исследование состояния питания отдельных групп населения в разных регионах страны может представлять значительный научно-практический интерес.

Целью исследования было изучение особенностей изменений за последние годы потребления основных пищевых веществ и энергетической ценности потребляемой пищи у девушек юношеского возраста.

### Материалы и методы

Нами обследовано 211 девушек юношеского возраста (16-20 лет) — студенток Красноярского медицинского университета. Согласно нормативам физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии данная категория женщин относится к 1 группе трудоспособного населения в зависимости от размера энергозатрат [5].

Фактическое питание у девушек изучали с помощью метода 24-часового суточного воспроизведения питания с применением муляжей пищевых продуктов.

Перед началом опроса исследуемых групп была проведена стандартизация методов проведения интервью, сбора, регистрации и первичной обработки получаемой информации. Кроме того, были проведены пилотные опросы с последующим анализом выявленных недостатков и ошибок.

Графики проведения интервью были составлены таким образом, чтобы произвести равномерное покрытие опросами 5 дней недели (с воскресенья по четверг — включительно). Опрос за воскресные дни составил 20% от общего количества, за рабочие дни — 80%. Из интервью были исключены праздничные дни и день, следующий за праздничным. Время, затрачиваемое на 1 интервью, составляло 20-25 минут.

Количество пищи при проведении интервью оценивалось с помощью восковых муляжей наиболее распространенных пищевых продуктов и блюд с известным объемом, массой и химическим составом. Количество жидких, сыпучих и ряда других продуктов оценивали по бытовым мерам массы и объема (тарелки, ложки, стаканы и др.) с последующим переводом в миллилитры или граммы. Использовались справочные таблицы масс стандартных торговых порций, штук или упаковок продуктов питания [7].

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики с применением пакета программ "Microsoft Excel XP". Оценка достоверности различия средних проводилась с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Потребление пищевых веществ и энергии девушками юношеского возраста представлено в таблице 1.

Суточная калорийность рациона у обследованных девушек составила  $1990 \pm 52,2$  ккал.

Согласно нормам физиологических потребностей для взрослого населения для женщин данного возраста (18-29 лет) с коэффициентом физической активности 1,4 (студентки) потребность в энергии в сутки составляет 2000 ккал [5]. Учитывая средние значения и ошибку средней можно прийти к заключению, что потребление энергии у обследованных нами девушек соответствует нормативным показателям.

Уровень потребления белка составил  $54,64 \pm 1,85$  г, что ниже физиологических потребностей (61 г/сут) [5]. Следует отметить, что рекомендуемые величины потребления белка за рубежом значительно ниже и не превышают 51 г.

Согласно рекомендациям ВОЗ количество белка в сутки не должно быть ниже 45 г [2]. Учитывая большой разброс рекомендуемых величин потребления белка в цитируемых источниках, можно считать, что установленное нами количество белка, потребляемого обследованными девушками, не выходит за пределы международных норм, но ниже норм, принятых в Российской Федерации. На потребление белка в суточной калорийности в группе обследованных приходится 15,3%, это практически совпадает с нормативными показателями (табл. 1).

Потребление жиров у обследованных девушек (73,02 г) превышало норму физиологических потребностей для данной возрастной группы, которая составляет 67 г в сутки. В то же время уровень потребления холестерина (0,217 г) не превышал рекомендуемых значений (норматив — менее 0,3 г в сутки) (табл. 1). Удельный вес потребления жиров в общей калорийности рационов фактического питания у обследуемых был выше рекомендуемых норм и составил 20,5% (табл. 1).

Выявлено недостаточное потребление углеводов (228,6 г у обследованных девушек по сравнению с нормой физиологических потребностей в углеводах, которая составляет 289 г/сут). Удельный вес потребления углеводов в общем калораже также ниже нормы физиологических потребностей.

Макронутриентный состав среднесуточного рациона питания девушек юношеского возраста г. Красноярск

Показатели	Калорийность (ккал)	Белки		Жиры		Углеводы		Холестерин
		г	% от суточного калоража	г	% от суточного калоража	г	% от суточного калоража	
Фактическое потребление	1990±52,2	54,64±1,85	15,34	73,02±2,45	20,50	228,58±6,92	64,16	0,217±0,01
Норма	2000	61	14,6	67	16,1	289	69,3	0,3

Примечание: нормативные показатели указаны в соответствии с рекомендованными физиологическими нормами [6].

Таким образом, регистрируется повышенное потребление жиров и недостаточное потребление белков и углеводов у обследованных девушек в сравнении с нормативными физиологическими потребностями для данной возрастной группы с коэффициентом физической активности 1,4. Следует подчеркнуть, что в работах последних лет [1;4], в которых изучался характер питания у девушек студентов в возрасте от 18 до 21 года, в других регионах страны отмечены те же закономерности: повышенное потребление жиров по сравнению с нормативными показателями

и сниженное потребление белков и углеводов (1,4). По-видимому, эта тенденция изменения характера питания у девушек юношеского возраста не случайна, поскольку регистрируется в разных регионах России. Изменение характера питания у обследованных женщин свидетельствует о несбалансированности у них пищевых рационов, что может способствовать снижению устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды и развитию в дальнейшем различных видов патологии, обусловленных неправильным питанием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аношкина Н.Л. Оценка физического развития, фактического питания у лиц юношеского возраста: Дисс. ... канд. биол. наук. — Липецк, 2005. — 148с.
2. Батулин А.К. Разработка систем оценки и характеристика структуры питания и пищевого статуса населения России: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 45с.
3. Батулин А.К., Тутельян В.А. Питание и здоровье в бедных семьях /М-во труда и соц. Развития Российской Федерации. — М.: Просвещение, 2002. — 537с.
4. Лунева Е.В. Особенности питания и некоторые показатели обмена белков и жиров у студентов разных типов телосложения: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — Челябинск, 2007. — 22с.
5. Майборода А.А.
6. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Утв. Гл. Гос. санитарным врачом МЗ РФ, 1991. //Вопр. питания. — 1992. — №2. — С. 6-14.
7. Самсонов М.А. Системный подход и системный анализ в диетологии // Вопр. питания. — 2004. — №1. — С.3 — 10.
8. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. Справочник. — М.: Де Ли принт, 2008. — 276 с.
9. Тутельян В.А., Суханов В.П., Кудашева В.А. К истории науки о питании. Вопр. питания. — 2003. — №3. — С. 41-47.

Адрес для переписки: 660017, Красноярск, а/я 139. Фефелова Юлия Анатольевна.  
Телефон: (391) 222-19-10, (391) 211-03-57, e-mail: Khamnaga@yandex.ru

© КАСИМЦЕВ А.А., НИКЕЛЬ В.В. — 2009

## ПАРАВАЗАЛЬНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ВНУТРИОРГАНИЧЕСКИХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ЛЕГКИХ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

А.А. Касимцев, В.В. Никель

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра анатомии человека, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Николаев)

**Резюме.** В работе проводилось изучение структурной организации паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов легких у людей пожилого и старческого возраста. Объектом исследования стали легкие 26 трупов мужчин в возрасте 61-89 лет, скончавшихся от причин не связанных с заболеваниями органов дыхания. Выявлены основные закономерности возрастной изменчивости паравазальной соединительной ткани на этапах постнатального онтогенеза, которые заключаются в постепенном прорастании ее волокнистых компонентов через все оболочки сосудистой стенки по направлению к просвету сосуда и проявляются наиболее четко после 65-70 лет. Гистологические данные в работе подтверждаются данными гистохимического исследования.

**Ключевые слова:** малый круг кровообращения, внутриорганные кровеносные сосуды легких, паравазальная соединительная ткань.

## PARAVASAL CONNECTIVE TISSUE OF THE INTRAORGANIC BLOOD VESSELS OF THE LUNGS IN ELDERLY AND SENILE AGE

A.A. Kasimtsev, V.V. Nickel

(Krasnoyarsk State Medical University Named After prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Department of Human Anatomy)

**Summary.** The study of structural organization of paravasal connective tissue of the intraorganic blood vessels of the lungs in the people of elderly and senile age is presented. The object of research were lungs of 26 corpses of the men in the age of 61-89 years who died of the reasons, not connected to diseases of breath organs. The basic laws of age variability of paravasal connective tissue at stages of postnatal ontogenesis were revealed, which consist in gradual germination of its fibrous components through all covers of vessel's wall in the direction of vessel lumen and are shown most clearly after 65-70 years. Histological data is confirmed by the data of the histochemical research.

**Key words:** a small circulation of blood, intraorganic blood vessels of the lungs, paravasal connective tissue.

Изучение изменений строения соединительнотканного каркаса сосудистой стенки и окружающей его ткани именно на этапах пре- и постнатального онтогенеза имеет важное значение, в связи с тем, что кровоснабжение и функция органа находятся в прямой зависимости [10].

Учитывая значимость обменных процессов, осуществляющихся при непосредственном участии соединительной ткани [5], неоднородность ее морфологической изменчивости при различных патологических процессах [11,2] и неоспоримый факт изменения соединительнотканых элементов, как самой сосудистой стенки, так и паравазальной соединительной ткани, сочетающихся с особенностями гемодинамики в различные периоды онтогенетического цикла [1], невозможно переоценить роль паравазальной соединительной ткани в регуляции функции.

Известно, что старение организма — период особых инволюционных процессов, происходящих в организме на всех уровнях организации. Фактор гемодинамики оказывает существенное влияние на структурную архитектуру и метаболизм орган на всех этапах онтогенеза.

Неоспоримо, что необходимым условием существования любой биологической системы является адекватное обеспечение тканей кислородом. Процесс старения является следствием нарушения обеспечения органов и тканей человека кислородом. При этом, возникающая с возрастом органо-тканевая гипоксия становится причиной прогрессирования возрастных изменений, патогенетической основой и структурным звеном таких заболеваний, как старческая эмфизема, пневмосклероз и др. [8,4].

Органы дыхания в пожилом и старческом возрасте подвергаются существенным морфологическим и функциональным изменениям, затрагивающим все элементы соединительно-тканного остова легких — воздухоносные пути, респираторные отделы, кровеносные и лимфатические сосуды [7,3].

Возрастная адаптационная перестройка интрамурального кровеносного русла нередко граничит с его патологическими изменениями, а степень выраженности возрастных изменений часто не соответствует календарному возрасту.

С возрастом деятельность кровеносных сосудов, особенно среднего и мелкого калибра, значительно изменяется. Это обусловлено снижением эластичности стенки сосудов и уплотнением соединительнотканых элементов сосудистого ложа. Внешними морфологическими признаками такого состояния путей кровотока является извилистость их хода, изменение конфигурации полостей и положения сосудов, изменение углов отхождения их ветвей [9].

На функциональную активность кровеносных сосудов в возрастном аспекте в первую очередь влияют возрастные преобразования волокнистой стромы паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов малого круга кровообращения. Именно с изменением качественного и количественного взаимоотношения структурных компонентов соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды легких связаны те возрастные изменения, происходящие в системе внешнего дыхания человека и часто принимаемые врачами за патологические процессы.

Целью данного исследования стало изучение структурной организации паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов малого круга кровообращения в пожилом и старческом возрасте.

### Материалы и методы

В процессе работы изучены легкие 26 трупов мужчин пожилого и старческого возраста (61-89 лет), умерших от ненасильственной смерти с быстрым темпом умирания, от причин не связанных с заболеваниями органов дыхания. Забор органов производился не позднее 24 часов после констатации факта смерти.

Из верхней и нижней долей правого и левого легких иссекались участки легочной ткани, величиной до 3 см и фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24-48 часов. После фиксации и промывки в проточной воде материал в течение суток обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в па-

рафин. Изготовление парафиновых срезов осуществляли на санном микротоме с подъемным объектодержателем по наклонной плоскости по общепринятой методике.

Гистологические срезы и гистопограммы окрашивались по способам: гематаксилин+эозин, Ван Гизон, резорцин+фуксин (по Вейгерту), по Маллори, по Карупу [6].

Для изучения морфологии гистологических срезов легочных сосудов применялся световой микроскоп при стандартном увеличении  $\times 175$  на шестиугольной решетке с 25 точками. Анализ волометрического состава структурных компонентов паравазальной соединительной ткани проводили по методу А. Hennig в модификации А.А. Касимцева.

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

Необходимость изучения составных компонентов экстрацеллюлярного матрикса состоит в том, что с возрастом, в процессе постнатального онтогенеза, происходит изменение их количественных и качественных характеристик, в определенной степени, отражая строение соединительной ткани всего органа [14,12,13].

Выявление ГАГ проводилось толудиновым-синим при pH = 2,8 и 4,6 с использованием в качестве контроля метилирования и деметилирования. ГП выявлялись ШИК-реакцией, контроль проводился ацетилованием и деацетилованием в соответствии с классическими гистохимическими методиками [6].

Все полученные количественные данные подвергались необходимой статистической обработке с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0 for Windows».

### Результаты и обсуждение

В структуре паравазальной соединительной ткани в пожилом и старческом возрасте в значительной степени преобладают волокнистые компоненты, доля которых составляет  $84,52 \pm 0,60\%$ , при соответствующем содержании основного вещества всего  $15,48 \pm 0,60\%$ .

Среди всех волокнистых элементов преобладают коллагеновые волокна, которые к 75 годам составляют  $84,70 \pm 0,82\%$ . При этом волокна характеризуются пучковым характером строения с толщиной пучков 18-26 мкм.

Доля остальных видов волокон минимальна: эластические волокна составляют  $8,20 \pm 0,42\%$ , а ретикулярные —  $7,10 \pm 0,42\%$ .

Одновременно с изменением количественного соотношения волокон в структуре паравазальной соединительной ткани, заключающимся в увеличении процентного содержания волокон коллагенового типа, наблюдаются и значительные качественные преобразования структурных элементов. В частности происходит значительное увеличение толщины волокон до 8-19 мкм при существенном сокращении расстояния между ними, практически до минимума (до 2-3 мкм).

Основной закономерностью возрастной изменчивости паравазальной соединительной ткани в возрасте 65-70 лет является прорастание ее волокнистых компонентов через все оболочки сосудистой стенки по направлению к просвету сосуда. В результате такой возрастной реорганизации стенка кровеносного сосуда резко деформируется.

Одновременно с этим происходит существенное видоизменение периферических отделов паравазальной соединительной ткани: за счет коллагеновых волокон стенка кровеносного сосуда оказывается плотно фиксированной к близлежащим альвеолам.

Несмотря на общую направленность процессов возрастной изменчивости, они, тем не менее, носят ярко выраженный индивидуальный и локальный характер.

Все вышеописанные изменения проявляются более стабильно после 75 лет. Возрастные изменения паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов артериального типа проявляются раньше, чем в сосудах венозного типа того же порядка.

Для сосудов артериального типа характерно плотное кольцеобразное охватывание его структурами паравазальной соединительной ткани и плотное сращение с наружной оболочкой сосудистой стенки.



Что касается паравазальной соединительной ткани сосудов венозного типа, то здесь волокна не имеют замкнутости, прерываются на протяжении, не имеют извитости и, чаще всего, равномерной толщины с широкими межволоконными взаимосвязями. Кроме того, грубых возрастных изменений в структуре сосудов венозного типа до 80-летнего возраста практически не происходит.

Эластические и ретикулярные волокна, представленные в структуре паравазальной соединительной ткани в незначительном количестве в этот возрастной период по-прежнему выполняют скрепляющую роль в паравазальной соединительной ткани сосудов обоих типов.

Таким образом, структурные изменения паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов легких после 55-60 лет имеют определенную направленность. Одновременно с нарастанием в экстрацеллюлярном матриксе коллагеновых волокон происходит и процесс качественного преобразования самих волокон.

Волокна теряют свою резервную извитость, они характеризуются пучковым характером строения с толщиной пучков до 26 мкм. Так же становится неравнозначной и толщина волокон на протяжении. Многие волокна деформируются.

В структуре основного вещества паравазальной соединительной ткани с возрастом резко снижается содержание гиалуроновой кислоты и других ГАГ, при одновременном увеличении содержания ГП, что является одним из подтверждающих факторов процессов возрастной изменчивости, происходящих в строении паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов легких.

Существенно изменяется и клеточный состав соединительной ткани. После 60-65 лет клеточный состав представлен единичными фибробластами, которые теряют свою активность и в метаболическом плане абсолютно инертны.

Таким образом, с возрастом происходят преобразования соединительной ткани, которые приводят к снижению вентиляции и, как следствие этого, к нарушению циркуляции крови в сосудах малого круга кровообращения, т.к. происходит формирование своеобразной манжетки по периферии сосуда, которая фиксирует его к окружающей ткани, в результате чего нарушается основная функция кровеносного сосуда.

Кроме того, мы считаем, что на гемодинамике в структуре сосудов малого круга кровообращения в большей степени отражаются изменения именно паравазальной соединительной ткани, а не слоев сосудистой стенки.

Паравазальная соединительная ткань является структурой, характер возрастной изменчивости которой не укладывается в общие закономерности. Первые признаки возрастной дезорганизации появляются не в базальных, а в апикальных отделах легких. Учитывая данные о регионар-

ном распределении легочного кровотока, по которым кровоток максимален именно в базальных отделах [15], это не совсем логично, однако эту особенность возрастной изменчивости можно объяснить не абсолютными показателями кровотока в той или иной части органа, а по отношению вентиляции/кровоток, который в большей степени отражает функциональные особенности легких. Наибольшее значение отношения вентиляция/кровоток характерно для верхних отделов легких, где этот показатель в 5 раз превышает данные параметры в других отделах органа [5].

Изменения в паравазальной соединительной ткани сосудов артериального типа начинаются на 5-7 лет раньше, чем в паравазальной соединительной ткани сосудов венозного типа. Проявления возрастной изменчивости носят выраженный индивидуальный характер. В 17% случаев они наблюдались еще до достижения 50-летнего возраста и проявлялись в виде разрастания волокон соединительной ткани (преимущественно коллагенового типа) в периферическом от сосудистой стенки направлении. С возрастом меняются не только количественные, но и качественные характеристики волоконистых компонентов. Коллагеновые волокна утолщаются, становятся грубее, расстояние между ними уменьшается, характерно пучковое расположение волокон.

В большинстве изученных случаев возрастные преобразования были зафиксированы в возрасте 55-75 лет и характеризовались выше описанными проявлениями.

Паравазальная соединительная ткань внутриорганных вен легких отличается большей стабильностью к проявлению возрастных изменений по сравнению с паравазальной соединительной тканью сосудов артериального типа того же порядка.

Здесь изменения никогда не начинаются ранее 65 лет и носят постепенный динамичный характер. Коллагеновые волокна также утолщаются, становятся более грубыми, однако они, как правило, не замкнуты, прерываются на протяжении, не имеют извитости, и чаще всего равномерной толщины, при этом для них характерны широкие межволоконные взаимоотношения.

Разрастания паравазальной соединительной ткани внутриорганных вен легких по направлению к просвету сосуда не происходит. Все проявления возрастной изменчивости характеризуются лишь образованием межволоконных взаимоотношений между наружной оболочкой сосуда и паравазальной соединительной тканью и «околососудистой тоннелей» вокруг сосудов венозного типа не формируется.

Т.о. возрастные изменения в структуре паравазальной соединительной ткани внутриорганных артерий и вен после 60 лет имеют общую направленность, хотя паравазальная соединительная ткань сосудов артериального типа подвержена этим преобразованиям в большей степени.

## ЛИТЕРАТУРА

- Асфандияров Р.И. Структурные преобразования внутриоргального сосудистого русла легких и пищеварительной трубки на этапах пренатального и раннего постнатального онтогенеза // Морфология. — 1998. — №3. — С. 19.
- Атакулов, Б.М., Ашууров А.А., Габченко А.Г. Морфологические изменения соединительной ткани в сосудах легких при пневмонии педиатрической этиологии у детей до года // Морфология. — 2002. — №2-3. — С.14.
- Бердеев, И.Н. Структурные преобразования респираторных отделов легких в инволютивном периоде постнатального онтогенеза в норме и при воздействии серосодержащих газов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 19 с.
- Бисярина В.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст. — М.: Медицина, 1986. — 224 с.
- Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.
- Елисеев В.Г. Основы гистологии и гистологической техники. — М.: Медицина, 1967. — 268 с.
- Иванов Л.А. Эластические свойства легких в пожилом и старческом возрасте. Физиология человека. — 1996. — №6. — С. 82-85.
- Коркушко, О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст. — М.: Медицина, 1983. — 176 с.
- Сосудистый возраст как критерий этапа онтогенеза / П.А. Гелашвили, Э.А. Адыширин-Заде, Б.Б. Галахов, И.В. Подсевалова // Актуальные проблемы морфологии. — Красноярск, 2004. — С. 65-67.
- Шамирзаев Н.Х., Габченко А.К., Мартышева Р.Р. Строение соединительнотканного каркаса экстракардиальных артерий сердца у плодов человека // Морфология. — 2004. — №4. — С. 138.
- Чудаков, А.Ю. Компенсаторные изменения тканей легкого при остром общем глубоком переохлаждении. Морфология. — 1999. — №3. — С. 18-21.
- Fessler J., Fessler L. Biosynthesis of procollagen // Ann. Rev. Biochem. — 1978. — Vol. 47. — P.129-163.
- Hughes R.C. Glycoproteins. — L.; NY: Chapman and Hall, 1985. — 142 p.
- Lehninger A.L. Biochemistry. — NY: Worth Publ. Inc., 1974. — 959 p.
- Wes, J.B. Ventilation-perfusion relationships // Am. Rev. Respir. Dis. — 1977. — №5. — P. 919-943.

**ВАРИАНТЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И МАНИФЕСТАЦИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

А.Г. Петрова<sup>1</sup>, С.В. Смирнова<sup>2</sup>, В.Т. Киклевич<sup>1</sup>, Е.В. Москалёва<sup>1</sup>, С.Н. Шугаева<sup>1</sup>, М.Г. Евсеева<sup>1</sup>, Л.А. Гукалова<sup>3</sup>, Н.А. Грабовецкая<sup>3</sup>, А.А. Деняк<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских инфекционных болезней, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Киклевич; <sup>2</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН В.Т. Манчук, отдел структурной физиологии и патологии, зав. — д.м.н., проф. С.В. Смирнова; <sup>3</sup>Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, главный врач О.А. Бурдуковский)

**Резюме.** Целью исследования было установление особенностей клинического течения ВИЧ-инфекции у 194 детей, инфицированных перинатально, на основании динамического проспективного исследования. Отмечено, что ВИЧ-инфекция у детей характеризуется манифестацией в раннем возрасте, широким спектром оппортунистических и неоппортунистических заболеваний, полиорганным вовлечением в процесс и быстрым прогрессированием при естественном течении, что определяет необходимость ранней диагностики и назначения антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова.** ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированная патология, дети.

**VARIANTS OF PROGRESS OF PERINATAL HIV-INFECTION AND MANIFESTATION OF HIV-ASSOCIATIVE PATHOLOGY IN CHILDREN**

A.G. Petrova<sup>1</sup>, S.V. Smirnova<sup>2</sup>, V.T. Kiklevich<sup>1</sup>, E.V. Moskaleva<sup>1</sup>, S.N. Shugaeva<sup>1</sup>, M.G. Evseeva<sup>1</sup>, L.A. Gukalova<sup>3</sup>, N.A. Grabovetskaya<sup>3</sup>, A.A. Denyak<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Scientific Medical Research Institute for Northern Problems; <sup>3</sup>Irkutsk Regional Centre of Prevention Maintenance and Struggle Against AIDS)

**Summary.** A research purpose was establishment of features of clinic course of HIV-infection in 194 children, infected perinatally, on the basis of prospectiv research. It is marked that HIV-infection in children is characterized by a manifestation in early age, by a wide spectrum of opportunistic and nonopportunistic diseases, and rapid progress in a natural course, that determines the necessity of early diagnostic and indication of antiretroviral therapy.

**Key words:** HIV-infection, HIV-associative pathology, children.

Число детей, вовлеченных в эпидемию ВИЧ-инфекции на планете, неуклонно увеличивается. Среди 1,6 млн. детей, живущих с ВИЧ/СПИД, большинство (90 %) инфицированы вследствие перинатального контакта [6]. Иммунодефицитное состояние при перинатальном инфицировании ВИЧ значительно повышает восприимчивость пациентов к инфекциям, которые сокращают продолжительность жизни [4,7]. Несмотря на несомненную тенденцию к повышению эффективности, лечение ВИЧ-инфекции у детей в настоящее время является очень сложной задачей [3,7,11]. Даже при своей вирусологической эффективности антиретровирусная терапия не всегда останавливает прогрессирование иммунодефицита. Среди специалистов в мире имеются сторонники как раннего, так и отсроченного её назначения у детей [5,10]. В результате энергичных поисков и внедрения новых эффективных средств лечения срок выживания ВИЧ-инфицированных детей возрастает, но все еще значительно ограничен [3,5,6,7,9].

**Целью исследования** было установить темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей, инфицированных перинатально.

**Материалы и методы**

Проведено динамическое проспективное исследование клинических и иммунологических стадий перинатальной ВИЧ-инфекции, и её исходов, а также распространенности, клинической структуры и возраста манифестации ВИЧ-ассоциированной патологии у 194 детей (сплошная выборка) на протяжении всей жизни. Возраст пациентов варьировал от 2 месяцев до 9 лет, основное число детей (90,6%) — до 7 лет. Клиническая стадия ВИЧ-инфекции устанавливалась по классификации В.И. Покровского и соавт. (2001), иммунологическая категория — по классификации CDC (1994) [8]. Математическая обработка полу-

ченных результатов проводилась на PC с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 и STATISTICA 6.0. При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространенность) P и определение средней ошибки доли m. Для анализа количественных показателей проводилось вычисление медианы Me и интерквартильного размаха (Q25-Q75).

**Результаты и обсуждение**

Средний возраст установления диагноза перинатальной ВИЧ-инфекции в 1999-2007 гг. — 2 г. 3 мес. (14% — до 1 г., 39% — в 1 г., 24% — 2 г., 12% — 3 г.) (рис. 1а). В последние годы он смещается в младшие возрастные группы за счет внедрения методов ПЦР-диагностики. В момент постановки диагноза ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений устанавливалась у 11,3 % детей (n=22), в ней присутствовала только стадия острой инфекции с вторичными заболеваниями (2В). Латентная стадия (3) определялась у 26,3% (n=51) обследованных. Стадию 4 имело большинство пациентов — 59,3% (n=116) в том числе стадию 4А — 52,1% (n=101), 4Б — 5,7% (n=11), 4В — 1,5% (n=3), 5 (СПИД) — 2,6% (n=5) детей (рис. 1б).

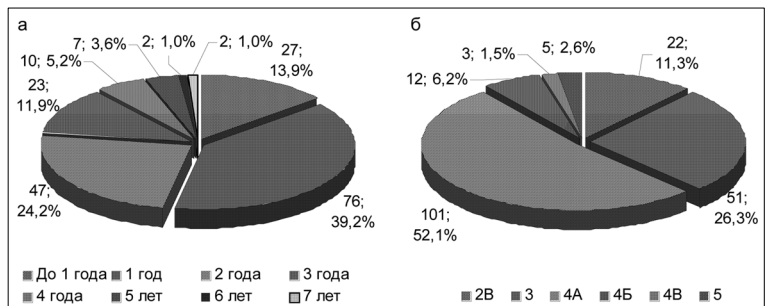


Рис. 1. Структура перинатальной ВИЧ-инфекции у детей на момент установления диагноза, абс., % (n = 194): а) по возрастам, б) по клиническим стадиям

Основные профили изменений клинических стадий ВИЧ-инфекции у детей (возраст установления, годы)

№	Профили изменений	Число детей	Медиана возраста постановки (Ме)	Нижний квартиль (Q25)	Верхний квартиль (Q75)	Время от установления до перехода в следующую стадию (годы)
1	Стадия 2В (без изменений)	11	0,4	0,3	0,6	-
2	Стадия 2В → 4А	10	0,6	0,5	0,9	0,5
3	Стадия 2В → 4А → 4Б → СПИД	1	0,6	-	-	3,2
4	Стадия 3 (стабильная)	9	2,6	2,0	3,6	-
5	Стадия 3 → 4А	40	2,1	1,8	3,0	2,3 (1,5-3)
6	Стадия 3 → СПИД	2	4,8	4,8	4,9	1,75 (0,8-2,7)
7	Стадия 4А (стабильная)	97	2,1	1,50	2,9	-
8	Стадия 4А → СПИД	4	3,7	2,3	4,5	1,8 (0,7-2,4)
9	Стадия 4А (в результате прогрессирования от стадии 3)	40	4,6	3,6	5,2	-
10	Стадия 4Б (стабильная)	10	1,8	1,3	2,1	-
11	Стадия 4Б → СПИД	2	3,3	2,7	3,9	2 (1-3)
12	Стадия 4В стабильная	1	1,4	-	-	-
13	Стадия 4В → СПИД	2	2,4	1,7	3,0	0,15-0,25
14	«Ранний» СПИД	5	0,4	0,3	0,5	-
15	«Поздний» СПИД	11	3,7	3,4	5,6	-

Распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции в зависимости от возраста характеризуется преобладанием стадии 4А при установлении диагноза у детей от 1 года и старше (от 66,7-100%). Латентная стадия 3 встречается от 1 года до 5 лет, при этом доля ее в этих возрастных группах варьирует от 8,7% до 16,3%. Обращает внимание отсутствие ВИЧ-инфекции в стадии 3 (латентная стадия) при установлении диагноза у детей старше 5 лет.

Только у детей до года регистрируется острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями 2В, также только в этой возрастной группе уже при установлении диагноза ВИЧ-инфекции регистрируется терминальная фаза 5, характеризующая крайнюю тяжесть и быстрое прогрессирование заболевания у некоторых грудных детей (5 случаев из 27 детей до 1 года (18,5%); 2,6% от всех детей). Стадии вторичных заболеваний 4Б, 4В встречается при установлении диагноза ВИЧ-инфекции в возрасте 1-3 года, их доли относительно других стадий составили 6,5-10,6% и 2,6-4,3% соответственно.

В динамике наблюдения, в сравнении с распределением стадий у этих пациентов в момент постановки диагноза отмечаются статистически значимые различия, характеризующиеся уменьшением доли стадии 3 с 26,3% до 4,6% (p<0,001), увеличением доли стадии 4А — от 52,1% до 75,8% и стадии 5 — с 2,6% до 8,2% (p<0,03). Различия в структуре стадий 2В, 4Б, 4В произошли, но не являются достоверными. Клинические стадии болезни претерпели изменение у 52 детей (26,8%). В результате динамического анализа было выделено 15 основных профилей изменений клинических стадий болезни (табл. 1).

Наименьшей эволюции от момента постановки диагноза была подвержена стадия 4А, оставшаяся стабильной у 50% пациентов (n=97), медиана возраста при ее постановке 2,1 года, интерквартильный размах 1,5-2,9 года. Всем детям в стадии 4А назначалась антиретровирусная терапия (АРВТ), поэтому длительное отсутствие прогрессирования симптомов заболевания свидетельствует не только об особенностях течения ВИЧ-инфекции при перинатальном инфицировании, но и о своевременности назначения специфической терапии в этот период.

Наиболее часто изменениям в ходе течения инфекционного процесса подвергается первоначально устанавливаемая (в возрасте 2-х лет) латентная стадия 3, переходя в стадию локализованных вторичных заболеваний 4А в среднем в 4,5 года. Большинство детей, у которых при установлении диагноза регистрируется стадия 3, имеют ухудшение в течение болезни — 78,4% из них через 2-3 года переходят в стадию 4А, 3,9% — в стадию СПИДа.

До стадии 5 — СПИДа ВИЧ-инфекция прогрессирует

Таблица 1

у 11 (5,7%) больных, у которых первоначально устанавливались более легкие стадии болезни, 9 из них умерло. СПИД при перинатальной ВИЧ-инфекции был условно разделен нами на ранний, развивающийся до 6-9 месяцев жизни детей (2,6% случаев) и относительно поздний варианты, развивающийся в 3,5-5,5 лет жизни (5,7% больных).

СПИД-индикаторная патология, развившаяся у больных детей, была представлена генерализованными формами туберкулеза, кандидоза, цитомегаловирусной инфекции; генерализованной лимфомой, острым лейкозом, мультифокальной лейкоэнцефалопатией, истощающим синдромом, пневмоцистной пневмонией. На 1.02.2008 г. из 194 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией живы 177 (82,2%), умерло 17 (8,8%), в том числе в стадии СПИДа — 14 человек (7,2%). Причины летальных исходов суммированы в таблице 2.

Таблица 2

Причины смерти детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией

Причина смерти	Абс. число, чел.
В стадии СПИДа	
Генерализованный туберкулез	2
Генерализованная В-лимфома (типа Беркитта)	1
Генерализованный туберкулез в сочетании с генерализованной лимфомой (типа Беркитта)	1
Пневмоцистная пневмония	2
Генерализованная цитомегаловирусная инфекция	4
Генерализованный кандидоз, синдром истощения	1
Мультифокальная лейкоэнцефалопатия в сочетании с генерализованным кандидозом	1
Острый лейкоз	1
Абсцедирующая стафилококковая пневмония в сочетании с лимфомой головного мозга, синдром истощения	1
До стадии СПИДа (стадии 2В, 4А)	
Гнойный менингоэнцефалит (стадия 2В)	1
Тяжелый гастроэнтероколит (стадия 2В)	1
Тяжелое органическое поражение головного мозга (интранатальный ВЧГС, микроцефалия (стадия 4А))	1
Всего	17

Исходя из динамики стадий у наблюдаемых детей, и с учетом темпов прогрессирования, которые ранее определены у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией И.А. Поповой и соавт. (1997), нами были выделены основные варианты клинического течения перинатальной ВИЧ-инфекции:

Быстро прогрессирующее течение, для которого характерно развитие СПИДа (стадии С2-С3 по классификации CDC, 1994) до 3,5 лет жизни — 6,4±1,9% (11 из 173 детей). Здесь следует выделить ранний СПИД, развивающийся в первые месяцы жизни детей — 2,9±1,3% (5 детей из 173).

Типичное течение со средними темпами прогрессирования к стадии локализованных вторичных заболеваний 4А в 1,5 — 4,5 года жизни (А1-В2 по CDC), в дальнейшем без клинического ухудшения на протяжении 3,5 — 6,5 лет — 79,2±3,1% детей (137 из 173).

Медленно прогрессирующее течение, без клинических симптомов и иммунодефицита на стадии 3 (N1 по CDC) без терапии 5,5-7,5 лет — 4,1±1,5% детей (n=8).

Типичное течение со средними темпами прогрессирования, если учитывать не только межквартильный размах возраста детей, но и минимальные и максимальные его значения, занимает период от 1,5 до 9,5 лет. Эта группа пациентов наиболее многочисленна и гетерогенна, в том

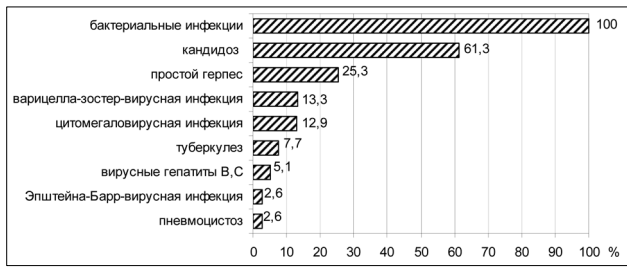


Рис. 2. Частота встречаемости суперинфекций у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, % (n = 194)

числе и по степени иммунодефицита. Непрогрессирующих вариантов при естественном течении болезни нами не отмечено. Несколько случаев заболевания (n=21, 10,8%) было преждевременно отнесено к какому-либо варианту течения из-за малого времени наблюдения за детьми раннего возраста (менее 1 года).

Анализ распространенности клинических форм оппортунистических и неоппортунистических заболеваний у группы детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией при проспективном наблюдении выявил, что среди суперинфекций ведущую роль играют грибковые (61,3%), герпесвирусные инфекции (простого герпеса (25,3%) и цитомегаловирусная (12,9%), варицелла-зостер-вирусная (13,3%)), бактериальные инфекции респираторной системы (100%), ЛОР-органов (100%), желудочно-кишечного тракта (36,5%), в меньшей степени — туберкулез (7,7%) и пневмоцистоз (2,6%) (рис. 2).

Среди широкого перечня соматических заболеваний и синдромов основное место занимают болезни системы крови (100%) — анемия (80,4%), тромбоцитопения (11,3%), лимфопролиферативный синдром (94,3%); поражения кожи и слизистых оболочек (82,1%), нервной системы (73,2%), вторичные поражения сердечно-сосудистой (20,0%), мочевыделительной системы (23,1%) и органов пищеварения (50,4%). Отмечается относительно меньшая распространенность онкопатологии (2,0%). У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией встречаются неходжкинские лимфомы — это редкая (1,5%) и относительно поздняя патология. Высока частота встречаемости отставания в физическом (57,7%) и нейропсихическом (88,7%) развитии детей.

Вместе с тем, целый ряд патологий, в том числе и СПИД-индикаторных, встречающихся у взрослых боль-

ных с ВИЧ-инфекцией [1,2,3], не регистрируются у детей — церебральный токсоплазмоз, криптококкоз, саркома Капоши, инфекционный эндокардит и бактериальный сепсис.

Прослеживается возрастная динамика манифестации основных бактериальных, грибковых, вирусных суперинфекций. Основное значение в структуре оппортунистических заболеваний в грудном возрасте приобретают грибковые заболевания, вызванные грибом рода *Candida* (манифестация в 0,3-2,0 года), протекающие на фоне рецидивирующих бактериальных инфекций (пневмонии, бронхиты, поражения ЛОР-органов и ЖКТ) (0,35-1,9 года), на втором году жизни к ним присоединяются заболевания герпесвирусной этиологии. Среди герпесвирусных инфекций относительно рано у детей манифестирует цитомегаловирусная инфекция (1-2,2 года), несколько позднее — инфекция простого герпеса (2,1-3,5 года), ветряная оспа (1,5-2,4 года), затем вирусная инфекция Эпштейна-Барр (2,3-4,5 года); туберкулез присоединяется в 0,7-2,0 года; наиболее ранней инфекцией является пневмоцистоз (0,3-0,5 года). Заболевания инфекционной природы составляют основную долю СПИД-индикаторной патологии (78,5±2,9%) и вносят наибольший вклад в летальность данной группы пациентов (88,2±5,4%).

Отставание физического развития, поражение центральной нервной системы, гепатолиенальный синдром, генерализованная лимфаденопатия, рецидивирующие бактериальные инфекции ЛОР-органов встречаются практически у всех детей (94-100%) при установлении диагноза перинатальной ВИЧ-инфекции, независимо от клинической стадии болезни, поэтому их можно считать ранними клиническими маркерами перинатальной ВИЧ-инфекции. Частыми проявлениями ВИЧ-инфекции является также анемия 90,5±3,7% и повторные пневмонии 71,4±5,7%.

Таким образом, перинатальная ВИЧ-инфекция характеризуется ранним проявлением клинических симптомов (87,6 % в грудном возрасте), преобладанием стадии 4А при установлении диагноза от 1 года до 3 лет (60,8-71,4 %), разнообразным спектром оппортунистических и неоппортунистических заболеваний, полиорганным вовлечением в процесс и быстрым прогрессированием при естественном течении болезни, что определяет необходимость раннего установления диагноза (до 6-12 мес.) и широкого назначения антиретровирусной терапии, в которой нуждаются 95,9±1,4 % детей в возрасте до 3-3,5 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

- Баянова Т.А., Борисов В.А., Ботвинкин А.Д. Анализ вторичной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных больных, поступивших для стационарного лечения в инфекционную больницу (по материалам Иркутской области) // Сибирский медицинский журнал, 2007. — № 6. — С. 69-73.
- Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция. — Элиста: Джангар, 2006. — 224 с.
- Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией — 15-летнее наблюдение // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 18-20.
- Козырев О.А. Особенности педиатрической ВИЧ-инфекции // Военно-медицинские аспекты ВИЧ-инфекции. — СПб., 1997. — С. 22-23.
- Нильсен К. ВИЧ-инфекция у детей: пер. с англ. — СПб.: Канадско-российский проект борьбы со СПИДом, 2000. — 46 с.
- Садовникова В.Н., Чумакова О.В., Шарапова О.В. и др. Организационные аспекты медико-социальной помощи детям-

сиротам с ВИЧ-инфекцией // Детские инфекции. — 2007. — Приложение. — С. 140-141.

7. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.

8. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years // MMWR. — 1994. — Vol. 43, № 12. — P. 1-10.

9. Surveillance of pediatric HIV infection / **Committee on pediatric AIDS** // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101, № 2. — P. 315-319.

10. Mofenson L.M., Korelitz J., Meyer W.A., et al. The relationship between serum HIV type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children // J. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 175. — P. 1029-1038.

11. Working group on antiretroviral therapy and medical management of HIV infected children / Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Pediatric and Family HIV Resource center and Health Resources and Services Administration. — 2006 Oct 26. — P. 1-10.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания 1, ИГМУ, кафедра детских инфекционных болезней, Петрова Алла Германовна, ассистент кафедры, д.м.н., e-mail: rudial@rol.ru

## КОНЦЕНТРАЦИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ БОЛЕЗНИ

Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин

(Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ректор — д.м.н., проф., член-корр. В.М. Тимербулатов)

**Резюме.** В статье приводятся данные результатов исследования содержания тяжелых металлов в плазме крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе. Выявлен значительный дисбаланс концентрации свинца, стронция, ртути и кадмия в различные периоды болезни.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы в плазме крови, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

## HEAVY METAL CONCENTRATION IN PLASMA IN HEMORRHAGIC FEVER WITH NEPHRITIC SYNDROME IN DIFFERENT PERIODS OF ILLNESS

G.M. Khassanova, D.A. Valeshin

(Bashkir State Medical University)

**Summary.** The research results of heavy metal contents in plasma in hemorrhagic fever with nephritic syndrome in a big industrial city are represented in this article. A considerable disbalance of lead, strontium, quicksilver, cadmium concentration in different periods of disease has been revealed.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, heavy metal, blood plasma.

Загрязнение окружающей среды комплексом различных вредных веществ, в том числе металлами, большинство из которых высокотоксичны, приводит к неблагоприятным сдвигам в состоянии здоровья населения. Наиболее опасными токсикантами для здоровья городского населения являются тяжелые металлы (ТМ).

В Уфе сосредоточены предприятия нефтепереработки, нефтехимии, машиностроения и топливно-энергетического комплекса, являющиеся основными источниками загрязнения среды обитания не только органическими веществами, такими как бензапирен, диоксины, но и тяжелыми металлами — свинцом, хромом, стронцием, марганцем и т.д. Запрещение производства и использования этилированных бензинов, согласно федеральному закону, не решает полностью проблему предотвращения загрязнения городской среды высокоопасными токсикантами — ТМ, так как в составе самих нефтей и продуктов их переработки содержится более 50 ТМ. В бензине и дизельном топливе обнаружены медь, цинк, бром, свинец, ванадий, никель и другие металлы.

Известно, что почки являются одним из важнейших путей экскреции макро- и микроэлементов из организма [5], в то же время при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) всегда поражаются почки.

ГЛПС является ведущей природно-очаговой инфекцией в краевой патологии Башкортостана (РБ). Природный очаг ГЛПС на территории РБ считается одним из самых активных в мире [5]. Заболеваемость ГЛПС в Башкирии регистрируется ежегодно и составляет 40-60% от заболеваемости этой инфекцией по РФ. Заболевают в основном (более 70%) трудоспособное население.

Учитывая широкое распространение ГЛПС, отсутствие тенденции к его снижению, нарушение функции почек при данном заболевании, а так же экологическую обстановку крупного промышленного города Уфы, мы поставили **цель** изучить содержание тяжелых металлов в плазме крови больных ГЛПС в городе Уфе в зависимости от периода болезни.

### Материалы и методы

Содержание тяжелых металлов в плазме крови изучено у 45 больных ГЛПС находящихся на лечении в Уфимской городской клинической больнице №4, а затем на диспансерном наблюдении в течение года в городских поликлиниках №15 и №13. Из них 33 мужчин, 12 женщин. Возраст обследуемых от 17 до 60 лет. Больных с ГЛПС средней тяжести было 26 человек, тяжелой формы 11 человек. В контрольную группу были включены 26 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Из исследования ис-

ключались курящие. Так как у курильщиков содержание кадмия и свинца в крови и почках статистически выше, чем у некурящих [2]. Диагноз устанавливали на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Изучению в основной группе подлежали только пробы, полученные от лиц с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС с помощью реакции МФА.

Оценивали концентрацию свинца, стронция, ртути и кадмия в плазме крови с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS; Elan-9000, PerkinElmer, США) и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-OES; Optima-2000 DV, PerkinElmer, США). Исследование проводили в испытательной лаборатории АНО «Центр биотической медицины».

Статистическую обработку материала проводили методом вариационной статистики с помощью MS Excel 2000, с использованием t-критерия Стьюдента. Значимые различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В контрольной группе содержание тяжелых металлов находилось в диапазоне физиологических колебаний. По данным Т.К. Ларионовой и др. (2004 г.) содержание кадмия у жителей города Уфы выше диапазона физиологических колебаний [6]. Возможно, это связано с тем, что они не исключали из обследования курильщиков.

Результаты наших исследований свидетельствуют о значительном изменении элементного статуса при различных стадиях ГЛПС.

Содержание таких тяжелых металлов, как свинец, стронций, кадмий и ртуть достоверно повышается в олигурический период. Причем концентрация свинца в плазме крови в данный период увеличилась в 6,1 раза, концентрация ртути — в 2 раза, кадмия — в 4,6 раза, а стронция в 6,1 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Результаты полученные при изучении содержания тяжелых металлов в плазме крови представлены в таблице.

Накопление токсичных металлов в период олигурии при ГЛПС можно объяснить тем, что нарушается один из основных путей выделения микроэлементов — почки [4]. В свою очередь все изучаемые металлы обладают нефротоксичным действием [7, 8] и усиливают олигурию. Так, Рb непосредственно поражает эпителий почечных канальцев [3], при этом повреждаются преимущественно проксимальные канальцы [10], что отмечается снижением канальцевой реабсорбции [9].

Интенсивная инфузионная терапия, проводимая при лечении ГЛПС средней и тяжелой формы способствует

Таблица

Содержание тяжёлых металлов в плазме крови при ГЛПС, мкг/мл ( $M \pm m$ )

Элемент	Олигурический период	Полиурический период	Реконвалесцентный период	Контрольная группа
Pb	0,01582±0,0015	0,013±0,0004	0,012±0,0005	0,0026±0,0007
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
Cd	0,00093 ±0,00007	0,00024 ±0,0002	0,00014 ±0,0005	0,0002 ±0,00006
	p<0,01	p<0,05	p>0,05	
Hg	0,00884 ±0,0007	0,00653 ±0,002	0,0056 ±0,0013	0,0041 ±0,0003
	p<0,05	p>0,05	p>0,05	
Sr	0,1658±0,017	0,137832±0,018	0,11523±0,012	0,026±0,002
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

p — значимость при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе.

улучшению работы почек и выведению тяжелых металлов из организма. Поэтому в период полиурии количество таких токсичных металлов, как свинец, кадмий, ртуть в плазме крови уменьшается, а в период реконвалесценции концентрация большинства из них не отличается от концентрации данных микроэлементов в плазме крови в контрольной группе.

Однако содержание свинца и стронция в крови значительно медленнее приходит к допустимым показателям.

Причем даже в период реконвалесценции концентрация свинца в плазме крови в 4,6 раза выше, а концентрация стронция в 4,4 раз выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Возможно, это связано с тем, что почки являются основным путём выведения свинца и стронция из организма, а к реконвалесцентному периоду функция почек полностью не восстанавливается.

Таким образом, в олигурический период отмечается достоверное повышение концентрации тяжёлых металлов в плазме крови. Содержание кадмия и ртути в плазме крови в полиурический период уменьшается и в период реконвалесценции их концентрация достоверно не отличается от концентрации соответствующего элемента контрольной группы. Даже в реконвалесцентный период, в течение месяца после заболевания отмечается повышенное содержание свинца и стронция в плазме крови, что требует проведения дополнительной терапии для коррекции данных микроэлементозов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Албегова Д. В. Характеристика нефропатий и факторов риска их возникновения у детей различных климато-географических регионов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук, 1984. — 50 с.
3. Балкаров И. М., Дуплянкин С. А., Елисеева Н. А. // Тер. Архив, 1995. — Т. 67. — №5. — С. 34-37.
4. Дельва Ю. В., Нейко Е. М. // Урология и нефрология, 1990. — №1. — С. 72-75.
5. Коробов Л. И., Минин Г. Д., Нургалева Р. Г. и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2001. — №4. — С. 58-60.
6. Ларионова Т. К., Яхина М. Р., Тарифуллина Г. Ф. и др. // Сборник трудов «Гигиена производственной и окружающей среды, охрана здоровья рабочих в нефтегазодобывающей и нефтехимической промышленности» // Под ред. А. Б. Бакирова. — Уфа, 2004. — С. 53-55.
7. Сафина А. И. Влияние микроэлементов на парциальные функции почек и метаболические процессы при дизметаболических процессах у детей // Диссерт. ... канд. мед. Наук. — Казань, 1996. — 124 с.
8. Скальный А. В., Руданов И. А. Биоэлементы в медицине — М.: Издательский дом ОНИКС 21 век: Мир. — 2004. — 272 с.
9. Bernard-A. M., Vyskocil-A., Roels-H., et al. // Environ. Res. — 1995. — №2. — P. 91.
10. Biagini G., Misciattelli M. E., Contri Vaccarani M., et al. // Lav. Urn. — 1987. — P. 179-187.

Адрес для переписки: Башкортостан, 450099, г.Уфа, ул. Бикбая дом 24 корп.3 кв.8; дом. тел. 8 (347) 2309936; сот. 89174328559; Хасанова Гузель Миргасимовна, Email: Nail\_UFA1964@mail.ru

© ЗУБКОВ Р.А., РАСУЛОВ Р.И. — 2009

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ САРКОМ

Р.А. Зубков, Р.И. Расулов

(Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко, отделение реконструктивной и пластической хирургии, зав. — д.м.н. Р.И. Расулов)

**Резюме.** Представлены отдаленные результаты хирургического лечения 94 пациентов с ретроперитонеальными саркомами. Показано, что радикальное хирургическое вмешательство с резекцией соседних органов дает лучшие результаты безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** Ретроперитонеальная саркома, комбинированная операция, частота рецидивирования, безрецидивная выживаемость.

## LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR RETROPERITONEAL SOFT TISSUE SARCOMA

R.A. Zubkov R.I. Rasulov

(Irkutsk Oncological Regional Hospital)

**Summary.** The long-term results of surgical treatment of 94 patients with retroperitoneal sarcoma are presented. Complete surgical treatment with resection of involved organs is likely to offer the best chance for disease-free survival.

**Key words:** retroperitoneal soft tissue sarcoma, resection, rate of local recurrence, disease-free survival.

Ретроперитонеальные саркомы (РПС) — редкая группа онкологических заболеваний. Частота их встречаемости, по данным литературы, разных лет значительно варьиру-

ет, однако составляет не более 0,6% от всех злокачественных новообразований. Несмотря на то, что в настоящее время разработано значительное количество методов

комбинированного и комплексного лечения РПС, основным и единственным радикальным методом лечения признан хирургический.

Главным вопросом в лечении РПС, по мнению большинства авторов, является проблема местного рецидивирования опухолей [6]. Частота рецидивирования РПС по данным литературы составляет от 30 до 70% и зависит от многих факторов [3]. Наибольшее влияние из них имеют три: гистологический тип опухоли, уровень её дифференцировки и уровень резекции при хирургическом вмешательстве. Последний принято классифицировать по критерию R. Уровень R0 — признаков опухоли в крае резекции нет ни макроскопически, ни микроскопически; R1 — признаки опухоли в крае резекции не определяются макроскопически, но определяются микроскопически; R2 — опухоль в крае резекции определяется как микроскопически, так и макроскопически. По данным литературы у больных с резекцией R0 риск развития рецидива составляет около 25%, а у больных с резекцией R1 52% [3]. По данным D. Erzen (2005), 5- и 10-летняя выживаемость для пациентов с резекцией R0 составила 75% и 64% соответственно, а для R1 25% и 8% соответственно ( $p=0,00001$ ) [4].

Несомненно, что основой успешного лечения РПС является радикальный характер оперативного вмешательства, а, как правило, основной причиной отказа от такового является инвазия опухоли в соседние органы и крупные сосуды живота, что клинически означает необходимость выполнения комбинированной операции. При этом не всегда до начала мобилизации однозначно можно определить степень опухолевой инвазии, и вопрос «...удалима ли брюшинная опухоль выясняется порой лишь к концу операции» [2]. Да и после удаления препарата окончательный ответ об опухолевом росте в тот или иной орган можно дать только после гистологического исследования краев резекции. Более того, по данным отечественных и зарубежных авторов, ситуация, при которой макроскопически не выявленная опухолевая инвазия определяется микроскопически (уровень резекции R1), встречается часто. Она составляет от 10 до 55% от всех операций и, к сожалению, не может быть дифференцирована на операционном столе. [7] Это положение определяет стремление хирургов к максимальному расширению объема операции даже в случае подозрения на опухолевую инвазию. Практически речь идет о превентивном расширении объема резекции, как правило, за счет комбинированного вмешательства на соседних с опухолью органах и структурах. Однако, до настоящего времени нет полной ясности в отношении отдаленных результатов комбинированного хирургического лечения. Это и определило актуальность исследования.

Целью нашего исследования явилось сравнение отдаленных результатов комбинированного и изолированного удаления РПС.

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе Иркутского областного, Братского и Ангарского онкологических диспансеров. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с неорганными брюшинными опухолями, выявленными на территории Иркутской области за период 1993–2006 гг., после чего отобраны все случаи РПС.

Далее были выбраны больные, подвергшиеся радикальному хирургическому вмешательству по поводу первичной или рецидивной РПС. Из них выделена группа пациентов, у которых опухоль была более 5 см в диаметре. Опухоли такого размера, как правило, имеют тесную связь с прилежащими органами и структурами брюшинного пространства и брюшной полости. Из исследования исключены случаи, в которых на операционном столе определялась видимая инвазия опухоли в соседние органы и структуры. Оставшаяся часть пациентов, а точнее их хирургические вмешательства, были разделены на две группы в зависимости от характера операции. Контрольную группу составили операции с изолированным удалением опухоли. Основную группу операции с комбинированными удалениями опухоли, в ходе ко-

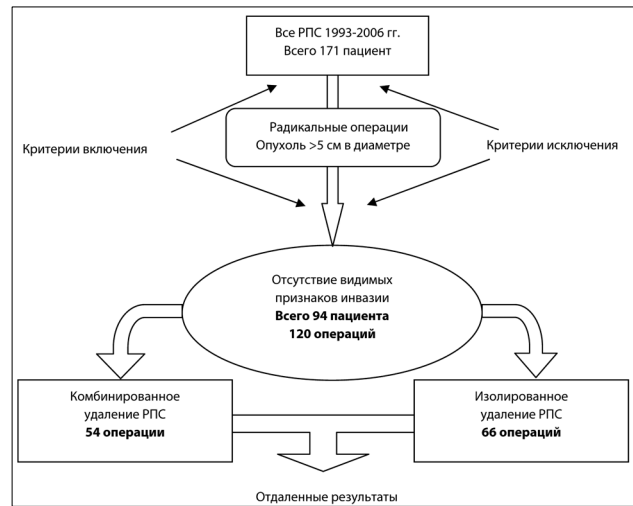


Рис. 1. Дизайн исследования.

торых выполнялась резекция соседних органов и структур без видимых признаков инвазии (рис 1).

Критерии включения: радикальное хирургическое вмешательство по поводу первичной РПС или её рецидива; размер первичной опухоли или рецидива более 5 см; отсутствие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза; отсутствие адьювантной лучевой терапии.

Критерии исключения: видимая инвазия опухоли в соседние органы и структуры; лимфопролиферативные заболевания и метастатическое поражение брюшинного пространства; органные опухоли брюшинного пространства; размер первичной опухоли или рецидива менее 5 см; наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза.

Статистическую обработку материала проводили при помощи прикладного пакета программ Statistica 6.0 Для оценки различий качественных показателей использовали критерий хи-квадрат. Для оценки функции выживания использовали метод множительных оценок Каплана-Майера. Для оценки различий функции выживаемости в группах использовали логарифмический ранговый критерий. Различия считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 5%.

Для оценки отдаленных результатов наиболее важным считали показатель безрецидивной выживаемости. Кроме того, были рассчитаны частота рецидивирования и распределение операций по уровню чистоты края резекции.

### Результаты и обсуждение

За период 1993–2006 гг. в Иркутском областном онкологическом диспансере проведено лечение 171 пациенту с РПС. При этом хирургическое вмешательство выполнено 148 (86,5%). Из них, в соответствии с критериями включения и исключения, выделено 94 пациента, которым выполнено 120 оперативных вмешательств. Количество оперированных случаев превышает количество пациентов в связи с выполнением повторных операций по поводу рецидивов опухоли. Следует отметить, что один и тот же пациент зачастую подвергался разным методам хирургического вмешательства. Так, если первая операция, чаще всего, носила характер изолированного удаления опухоли, то при рецидивировании, как правило, выполнялось комбинированное хирургическое вмешательство. Таким образом, один и тот же пациент мог попасть поочередно и в контрольную, и в основную группы. Всего в контрольную группу вошло 66 операций, а в основную 54. Обе группы были сравнимы по половозрастным характеристикам, гистологическому типу удаленных опухолей, стадии процесса.

Первым этапом было проведено изучение протоколов гистологического исследования удаленных препаратов с целью определения уровня резекции по шкале R. Распределение пациентов по этому критерию представле-

но в таблице 1. Уровень резекции R2 не выявлен, так как циторедуктивное удаление опухоли являлось одним из критериев исключения.

Таблица 1

Распределение операций в группах по уровню резекции

	R1	R0
Основная группа	14	40
Контрольная группа	32	34

Примечание:  $\chi^2 = 5,47$ ;  $p = 0,02$ .

При изучении частоты рецидивирования, установлено, что в основной группе за время наблюдения выявлено 18 рецидивов (33,3%), а в контрольной группе 38 рецидивов (57,6%), что отражено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение операций в группах по частоте рецидивирования

	Рецидив есть	Рецидива нет
Основная группа	18	36
Контрольная группа	38	28

Примечание:  $\chi^2 = 6,07$ ;  $p = 0,014$ .

При сопоставлении полученных данных выявлено, что далеко не всегда уровень резекции R0 обеспечивает отсутствие рецидива, и наоборот, при уровне резекции R1 не всегда развивается рецидив. Так в контрольной группе количество рецидивов 38, а резекций R1 — 32, но при этом в общее количество рецидивов вошло 8 случаев с уровнем R0. В то же время, две резекции R1 за время наблюдения рецидивов не дали. Аналогичная картина в основной группе. Так на 18 рецидивов пришлось 11 резекций R1, и 7 резекций R0, при этом 3-и резекции R1 рецидивов не дали.

На наш взгляд это несоответствие объясняется сочетанием нескольких факторов. Во-первых, актуариальный характер исследования. Возможно, что развитие рецидивов в группе резекций R1 произошло бы позднее при условии продолжения наблюдений. Во-вторых, учитывая крупные размеры удаленных опухолей и обширную границу резекции, возможна неточность в гистологической оценке «чистоты» края. То есть те операции уровня резекции R0, которые дали рецидивы, на самом деле относились к группе с уровнем резекции R1. В-третьих, учитывая, что большая часть выделения препарата выполняется при помощи биполярной коагуляции, возможно несоответствие между гистологической оценкой края резекции и краем резекции в операционном поле, которые будут отличаться на ширину поля коагуляционного некроза. То есть операции, определенные патоморфологами как резекции R1, на самом деле по краю резекции имели уровень R0.

Всего у 94 пациентов выявлено 56 рецидивов, в том числе у некоторых больных два и более рецидивов. Из них были прооперированы повторно 26. Эти операции по количеству пациентов и порядковому номеру рецидива распределились следующим образом: 18 пациентов — 1-й

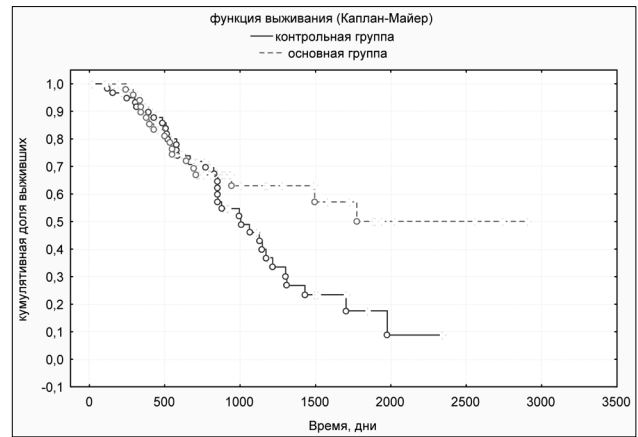


Рис 2. График функции безрецидивного выживания в сравниваемых группах. Примечание:  $z = 2,05$ ;  $p = 0,04$

рецидив; 3 пациентов — 2-й рецидив; 1 пациент — 3-й рецидив; 1 пациент — 4-й рецидив.

Всего рецидивы после первой операции были выявлены в 34 случаях (36,2%). Следовательно, повторному оперативному вмешательству не всегда подвергаются больные даже с 1-м рецидивом. Шестнадцати пациентам при первичном местном рецидивировании выставлена IV клиническая группа без диагностированного отдаленного метастазирования и назначено симптоматическое лечение.

Для оценки функции безрецидивной выживаемости пользовались актуариальными методами. В основной группе доля цензурированных наблюдений 0,6, в контрольной группе — 0,48. Показатели безрецидивной выживаемости для изучаемых групп представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели безрецидивной выживаемости

Исследуемый интервал	Кумулятивная доля выживших	
	Контрольная группа	Основная группа
1 год	0,89	0,9
3 года	0,43	0,62
5 лет	0,08	0,45

Медиана безрецидивной выживаемости в контрольной группе составила 32 месяца, а в основной группе — 57 месяцев. Таким образом, кумулятивная доля безрецидивной выживаемости больше в основной группе.

Графическое отображение кривых дожития в сравниваемых группах представлено на рисунке 2.

Таким образом, при изолированном удалении опухоли уровень резекции R1 встречается чаще, чем при комбинированном. В группе изолированного удаления опухолей значимо больше рецидивов. Из всех пациентов с первичным местным рецидивом повторное хирургическое лечение получает приблизительно половина больных. Безрецидивная выживаемость значимо больше при выполнении комбинированного удаления РПС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клименков А.А., Губина Г.И. Неорганные забрюшинные опухоли: основные принципы диагностики и хирургической тактики // Практическая онкология. — 2004. — №4 — С. 3-7.
2. Цвиркун В.В. Неорганные забрюшинные образования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 42 с.
3. Alldinger I., Yang Q., Pilarsky C. Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas: Prognosis and Treatment // Anticancer research. — 2006. — Vol. 26, №8. — P. 243-251.
4. Erzen D., Sencar M., Novac J. Retroperitoneal Sarcoma: 25 Years of Experience With Aggressive Surgical Treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana // J. Surg. Oncol. — 2005. — Vol. 91, №6. — P.2-9.
5. Gockel I., Oberholzer K., Gonner U., Mantai S. Retroperitoneal sarcomas: diagnostic and therapy// Zentralbl Chir. — 2006. — Vol. 131, №3. — P.223-229.
6. Granchi A., Casali P., Fiore M. Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas: Patterns of Recurrence in 167 Patients Treated at a Single Institution// Cancer. — 2004. — Vol. 100, №4. — P. 2448-2455.
7. Schwarzbach M., Hormann Y., Hinz U. Clinical Results of Surgery for Retroperitoneal Sarcoma With Major Blood Vessel Involvement// J. Vasc Surgery. — 2006. — Vol. 4, №2. — P.46-55.
8. Pawlik T., Pisters P., et al. Long-Term Results of Two Prospective Trials of Preoperative External Beam Radiotherapy for Localized Intermediate- or High-Grade Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma// Annals of Surgical Oncology. — 2006. — Vol. 13, №9. — P.508-517.

Адрес для переписки: 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, ИООД, отделение реконструктивной и пластической хирургии, Зубков Роман Александрович — врач онколог. e-mail: rzub@ya.ru



## ХРОНИЧЕСКОЙ ПАРОДОНТИТ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ю.И. Пинелис, М.С. Малезик

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра хирургической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. И.С. Пинелис, кафедра нормальной физиологии, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

**Резюме:** Проведено исследование иммуноглобулинов А, М, G, антител к белкам теплового шока, интерлейкина 8 в ротовой жидкости и плазме у людей пожилого и старческого возраста с хроническим пародонтитом. Полученные данные подтверждают патогенетическую роль иммунных реакций и белков теплового шока в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта и хронизации процесса.

**Ключевые слова:** белки теплового шока (БТШ), иммунитет, иммуноглобулин, пародонтит.

## ROLE OF IMMUNE REACTIONS IN CHRONIC PARODONTITIS IN ELDERLY AND SENILE AGE PERSONS

Y.I. Pinelis, M.S. Malejik

(Chita State Medical Academy)

**Summary.** There has been studied the role of warm shock proteins in development of chronic parodontitis. Immunoglobulin A, M, G, warm shock proteins antibodies, interleukin 8 were studied in saliva in elderly and senile age patients with chronic parodontitis. The received results confirm the pathogenetic role of immune response and warm shock proteins in development of parodontal diseases and chronization process.

**Key words:** immune reactions, warm shock, chronic parodontitis, elderly and senile age patients.

Развитие хронического пародонтита определяется многими факторами, включая патогенную микрофлору, наличие зубных отложений, особенности питания, травму пародонта, недостаточную функциональную нагрузку зубочелюстной системы и др. [1, 2].

В настоящее время сформировалась концепция, согласно которой полость рта рассматривается как сбалансированная биологическая система, а воспалительные заболевания являются результатом нарушения равновесия между бактериальным симбиозом и тканями полости рта [6].

Основное депо патогенной микрофлоры находится в зубной бляшке, примыкающей к эпителию. К ним вырабатывается местная или органная толерантность (МТ). Механизм её возникновения неизвестен, хотя ведущую роль отводят образраспознающим рецепторам (ОРР) эпителиальных клеток [3, 10].

С этих позиций нам импонирует новый аспект этиопатогенеза болезней пародонта при участии ОРР [4]. Согласно представленной концепции, воспаление в пародонте начинается со снятия толерантности к нормальной микрофлоре полости рта в результате воздействия на неё неблагоприятных факторов (длительное применение антибиотиков, механическое или химическое воздействия и т.д.). В этих условиях резистентность микрофлоры определяется синдромом стресс-белков или белков теплового шока (БТШ) [11]. ОРР воспринимают микробы с этими новыми белками, как чужие, т.е. толерантность к ним снимается [3]. Toll-рецепторы передают сигнал эпителиальной клетке, которая, являясь антигенпрезентирующей, выделяет хемокины и запускает иммунные реакции с активацией клеток врожденного и приобретенного иммунитета. В результате этого формируется очаг воспаления, который при своевременной терапии может быть ликвидирован, но чаще причина активации Т и В-лимфоцитов остается.

Одновременно выделяются ростовые факторы, вызывающие пролиферацию эпителия [12] и образование остеокластов, разрушающих межальвеолярные перегородки [9]. Воспалительный процесс переходит в хроническое состояние с явлениями деструкции.

Такое представление о патогенезе болезней пародонта нам кажется перспективным и мы провели собственные исследования в этом направлении.

В наших исследованиях были поставлены 3 задачи.

1. Оценить роль белков теплового шока в развитии хронических заболеваний пародонта.

2. Определить уровень IL-8 (хемокина) в ротовой жидкости у больных хроническим пародонтитом.

3. Исследовать динамику иммуноглобулинов (А, М, G и s. Ig A) в ротовой жидкости и плазме крови у больных с хроническим пародонтитом.

## Материалы и методы

Исследования проведены у 50 больных с хроническим генерализованным пародонтитом в возрасте от 60 до 89 лет. Контрольную группу составили 15 здоровых людей без патологии в полости рта.

При оценке стоматологического статуса определяли уровень гигиены полости рта по упрощенному индексу Greene — Vermillion, состояние зубов по индексу КПУ, тканей пародонта — по индексу РМА по С. Parma [14].

В крови и слюне определяли иммуноглобулины А, М, G, иммуноферментным методом (набор ЗТО «Vector-best», Новосибирск), для определения концентрации антител к БТШ использовали моноклональные антитела против выработанных антител к БТШ 70 («Sigma», США). В слюне дополнительно исследовали IL-8 и концентрацию секреторного Ig A.

Статистический обсчет выполнялся пакетом «Microsoft Excel Professional for Windows XP» с помощью метода вариационной статистики с определением различий по t-критерию Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Изучение стоматологического статуса выявило низкий уровень гигиены полости рта у 82% больных. У всех больных обнаружен хронический пародонтит, в 92% случаев — кариес и его осложнения (пульпит, периодонтит), потеря жевательной эффективности в среднем составила 79%. В 100% наблюдений выявлена кровоточивость десен, подвижность зубов 1-2 ст., наличие патологических зубодесневых карманов.

В ротовой жидкости отмечали повышенное содержание лейкоцитов и увеличение количества патогенной микрофлоры полости рта.

О содержании БТШ судили по титру антител к ним. Полученные данные свидетельствовали о том, что в слюне здоровых людей без поражения тканей пародонта антител к БТШ нет. Между тем, в крови антитела к БТШ встречались в различной концентрации, возможно, из-за наличия скрытой органной патологии, в результате которой стрессированные клетки экспрессируют БТШ (табл. 1).

Таблица 1

Титр антител к белкам теплового шока в слюне и плазме крови у больных с хроническим пародонтитом

Показатели	Слюна		Плазма	
	Контроль	Больные	Контроль	Больные
Антитела к белкам теплового шока, пкг/мл	—	155,7 ± 24*	45 ± 5,8	210,5 ± 30*

Примечание: различия значимы (p<0,05): \* — с контролем.

Появление антител к БТШ в полости рта у больных хроническим пародонтитом свидетельствует о потере МТ к микрофлоре.

В связи с тем, что мы исследовали больных, длительно страдающих хроническим пародонтитом, источником БТШ могли быть не только микроорганизмы, но и клетки поврежденного пародонта.

БТШ, действуя на Toll-рецепторы эпителиальных клеток, вызывают выброс хемокинов, привлекающих в данный регион клетки естественного иммунитета (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, тучные клетки).

Для доказательства роли хемокинов в развитии болезней пародонта, нами проведена серия исследований, связанная с определением концентрации IL-8 при хроническом процессе (табл. 2). Полученные данные показали, что у больных с хроническим пародонтитом концентрация IL-8 в слюне увеличивается в 9 раз ( $225,7 \pm 15,3$ ) по сравнению со здоровыми ( $20,74 \pm 2,8$ ).

После проведенного курса лечения хронического пародонтита и сопутствующей патологии (гипертензия, стойкая стенокардия на фоне ИБС) содержание IL-8 существенно уменьшилось ( $116,8 \pm 18,7$ ), но все же не достигло референтных значений.

Таблица 2

Содержание IL — 8 в слюне больных хроническим пародонтитом до и после лечения

Показатели	Контроль	Больные	
		До лечения	После лечения
IL-8, пкг/мл	$20,74 \pm 2,8$	$225,7 \pm 15,3^*$	$116,8 \pm 18,7^{\#}$

Примечание: различия значимы ( $p < 0,05$ ): \* — с контролем; # — до и после лечения.

Известно, что лимфоциты в области воспаленного пародонта, секретируют цитокины, плазмоциты, которые активируют клетки адаптивного иммунитета, находящиеся в пародонте продуцируют различные АТ, но преимущественно ими является s. Ig A.

Наши исследования показали, что в полости рта таких больных отмечено существенное увеличение всех классов изучаемых иммуноглобулинов, но особенно это отразилось на концентрации Ig A (табл. 3).

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов в слюне больных хроническим пародонтитом до и после лечения

Показатели	Контроль	Больные	
		До лечения	После лечения
s. Ig A мг/л	$207,5 \pm 12,2$	$367 \pm 20,4^*$	$313,8 \pm 7,3^{\#}$
Ig M мг/л	$20 \pm 1,2$	$32 \pm 2,3^*$	$40 \pm 2,7^{\#}$
Ig A мг/л	$380 \pm 15,9$	$550 \pm 17,1^*$	$450 \pm 16,3^{\#}$
Ig G мг/л	$60 \pm 1,5$	$75 \pm 2,3^*$	$89 \pm 3,3^{\#}$

Примечание: различия значимы ( $p < 0,05$ ): \* — с контролем; # — до и после лечения.

Повышение уровня иммуноглобулинов в слюне является свидетельством высокой активности воспалительного процесса в полости рта. После проведенного курса терапии содержание s. Ig A и Ig A в слюне уменьшается, не достигая референтных значений. Концентрация Ig M не меняется, а уровень Ig G продолжает нарастать.

Многие авторы связывают высокую продукцию иммуноглобулинов в слюне с гиперактивностью В-лимфоцитов в воспаленных тканях десны [7, 13], не исключая и их поступление из кровотока. Мы отметили их существенное нарастание в крови в период обострения. После проведенной санации полости рта изменений в уровне Ig M и Ig A не произошло (табл. 4), а концентрация Ig G снизилась.

Таблица 4

Содержание иммуноглобулинов в плазме крови больных хроническим пародонтитом до и после лечения

Показатели	Контроль	Больные	
		До лечения	После лечения
Ig M г/л	$1,46 \pm 0,05$	$4,08 \pm 1^*$	$4,7 \pm 1,63^*$
Ig A г/л	$2,34 \pm 0,09$	$5,7 \pm 0,54^*$	$5,4 \pm 0,47^*$
Ig G г/л	$13,1 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,4^*$	$11,5 \pm 0,2^{\#}$

Примечание: различия значимы ( $p < 0,05$ ): \* — с контролем; # — до и после лечения.

По всей вероятности, ведущую роль в реакциях адаптивного иммунитета при заболеваниях пародонта играют иммунокомпетентные клетки самого пародонта.

Среди выделяющихся иммуноглобулинов существуют разнообразные антитела (АТ) к антигенам (АГ) микроорганизмов тканям пародонта, к БТШ и в этом усматривается защитная роль системы иммунитета. Появившиеся АТ к БТШ нейтрализуют их и ограничивают раздражение Toll-рецепторов иммунокомпетентных клеток. Это естественная защитная реакция, и она используется в экспериментальных моделях лечения пародонтита введением вакцины из БТШ или антисыворотки к ним [8].

Однако не любая реакция АГ-АТ является положительной. Антитела к пораженным структурам пародонта вызывают аутоиммунные процессы, которые носят деструктивный характер и вносят свой вклад в патогенез хронического заболевания пародонта [5].

Таким образом, проведенные исследования являются подтверждением патогенетической роли иммунного ответа и БТШ в развитии заболеваний пародонта и хронизации этого процесса. В настоящее время для лечения болезней пародонта применяют иммуномодуляторы, которые ограничивают гиперактивность иммунокомпетентных клеток, чрезмерную выработку Ig, провоспалительных цитокинов и образование иммунных комплексов. Между тем, возможно, в будущем станет реальным блокировать Toll-рецепторы, путем использования АТ к БТШ, что значительно повысит эффективность лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова И.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза быстропрогрессирующего пародонтита // Пародонтология. — 2000. №3. — С. 3-8.
2. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Н. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита // Стоматология. — 2001. — №1. — С. 26-34.
3. Лебедев К.А., Максимовский Ю.М., Митронин А.В., Понякина И.Д. Образраспознающие рецепторы и их регуляторная роль в иммунных реакциях организма и контроле микробного биоценоза в ротовой полости // Стоматология для всех. — 2007. — №1. — С. 46-49.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающие рецепторы // Физиология человека. — 2006. — Т. 32, № 2. — С. 114-126.
5. Орехова Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — СПб, 1997. — 34 с.
6. Ценов Л.М., Николаев А.И., Жажков Е.Н. К вопросу об эти-

1. ологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. — 2000. — №2. — С. 9-13.
7. Homayounfar A., Bergstrom J., Hammarstrom L. Activation of human B-lymphocytes by prevotella intermedia // Swed. Dent. J. 1999. — 23 (1). — P. 11-15.
8. Lee J.Y., Yi N.N., Kim U.S., et al. Porphyromonas gingivalis heat shock protein vaccine reduces the alveolar bone loss induced by multiple periodontopathogenic bacteria // Periodontal. Res. — 2006. — Vol. 41. №1. — P. 10-14.
9. Li H., Cuartas E., Cui W. Il-1 receptor-associated kinase m. is a central regulator of osteoclast differentiation and activation //EM. — 2005. — Vol. 201. № 7. — P. 1169-1177.
10. Melmed Y., Thomas L.S., Lee N., et al. Human intestinal epithelial cells are broadly unresponsive to Toll-like receptor 2-dependent bacterial ligands: implications for host-microbial interactions in the gut // J. Immunol. — 2003. — Vol. 170. № 3. — P. 1406-1415.
11. Mun H.S., Aosai F., Norose K., et al. Toll-like receptor Y mediates tolerance in macrophage stimulated with Toxoplasma

gondii — derived heat shock protein 70 // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol. 73. № 8. — P. 4634-4642.

12. Putnins E.E., Sanaie A., Wu Q., Firth J.D. Induction of keratinocyte growth factor 1 expression by lipopolysaccharide is regulated by CD-14 and Toll-like receptors 2 and 4 infection and immunity // *Infection and immunity* — 2002. — Vol. 70. № 12. — P. 6541-6548.

13. Salivary non — immunoglobulin agglutinin inhibits human leukocyte elastase digestion of acidic praline — rich salivary proteins / Boackle R.J., Dutton S.L., Fei H., Vesely J., et al // *J. Dent. Res.* — 2001. Jun; 80(6). — P. 1550-1554.

14. WNO: Epidemiology, etiology and prevention of periodontal disease // *Technical. Repot. Series. Geneva, 1978.* — № 62. — P. 60.

Адрес для переписки: 672090, Чита, ул. Горького, 39а,  
Пинелису Иосифу Семеновичу — зав. каф. хирургической стоматологии, профессору

© ЕФИМОВА Н.В., САВЧЕНКОВ М.Ф., ОТГОН Г. — 2009

## ГИГИЕНА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Н.В.Ефимова<sup>1</sup>, М.Ф.Савченков<sup>2</sup>, Г.Отгон<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Ангарский филиал УРАМН «Восточно-Сибирский научный центр СО РАМН», директор — д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.С. Рукавишников; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. — д.м.н., проф., акад. РАМН М.Ф. Савченков; <sup>3</sup>Монгольский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. Ц. Лхагвасурен)

**Резюме.** Анализ состояния детей и подростков позволили сформулировать основы системного подхода и определить принципы проведения врачебного консультирования. Ведущие положения системного подхода заключаются в следующем: необходимости проведения врачебной консультации по корригированию нарушений физического развития и функциональных возможностей; целесообразности многократного консультирования детей и подростков с поэтапным решением задач оптимального подбора реабилитационных программ; индивидуальном и дифференцированном подходе к вынесению врачебных и экспертных заключений.

**Ключевые слова:** дети, подростки, профилактические меры, физическое развитие, функциональные возможности.

## HYGIENE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS: APPROACHES TO PREVENTIVE MAINTENANCE OF PREMORBIDITY DISTURBANCES

N. V. Efimova, M. F. Savchenkov, G. Otgon  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Analysis of a condition of children and adolescents have allowed to formulate bases of the system approach and to define principles of carrying out of medical consultation. Leading positions of the system approach consist in the following: necessities of carrying out of medical consultation on corrections disturbances of physical development and functionalities; expediency of repeated consultation of children and teenagers with the stage-by-stage decision of problems of optimum selection of rehabilitation programs; individual and differentiated approach to matang medical and expert conclusions.

**Key words:** children, adolescents, preventive measures, physical development and functionalities.

В настоящее время, учитывая изменения, происходящие в политической и экономической жизни нашей страны, подход к воспитанию и формированию здоровья ребёнка должен носить комплексный характер и объединять усилия как педиатров, так и педагогов, психологов. Основой формирования здоровья следует считать внедрение профилактических и оздоровительных технологий в работу дошкольного образовательного учреждения (ДОУ), которые учитывают индивидуальные социально-биологические условия жизни и развития ребёнка. При этом особенно важно предусмотреть соответствие условий воспитания и обучения ребёнка не только возрасту, но и его морфофункциональным особенностям, состоянию здоровья, уровню развития.

Многочисленные исследования [2,8,10] состояния здоровья дошкольников показали, что в Российской Федерации уже при поступлении в ДОУ до 20% детей имеют хронические заболевания, значительное число функциональных отклонений, высокий уровень острой заболеваемости. Количество детей, относящихся к I группе здоровья, уменьшается от 3 к 7 годам жизни и возрастает количество детей III группы здоровья. Исследования уровня физического развития детей в ДОУ показали, что нормальные его показатели имели около 80% дошкольников; у 20% отмечался дефицит массы тела, причём динамические наблюдения выявили уменьшение числа таких детей в 3 раза от 5 к 7 годам. Единичные дети имели избыток массы тела, а также низкий рост. Наличие у детей дефицита массы тела сочеталось в 30% случаев с показателями роста выше среднего, т.е. отмечалась тенденция астенизации. В Монголии показатели здоровья детей также не совсем оптимистичны: если в 7 лет дисгармоничное физическое развитие имеют только 1,5% детей, то в 15 годам их коли-

чество увеличивается в 10 раз, преимущественно за счет дефицита массы тела [3]. Напряжение адапционных резервов сердечно-сосудистой системы у учащихся первого класса в выявляется в 2,3% случаев среди сельских детей и 8,0% — среди жителей г. Улан-Батора, а к окончанию ДОУ — у 16-20% все зависимости от места проживания. Заболеваемость среди детей болезнями органов дыхания в Улан-Баторе регистрируется на уровне 280,8 случаев на 1000 человек данной возрастной группы, среди детей, проживающих в сельской местности она колеблется от 469,1 до 687,2 ‰. доля детей с хроническими заболеваниями не имеет значимых различий в сельских районах и промышленных центрах страны.

Показано, что результаты исследований могут служить критериями при оценке экологической ситуации по показателям физического развития и заболеваемости детей. Их можно использовать при разработке мероприятий по снижению загрязнения окружающей среды и охране здоровья детского населения [7, 12].

С физиологической точки зрения донозологические состояния расцениваются как определенные стадии адаптационного процесса, от выраженности которых зависит вероятность нарушения сложившегося относительного равновесия между организмом и средой [4, 11]. Возникая под влиянием внешних и внутренних факторов, эмоции разносторонне воздействуют на жизнедеятельность организма: тонизируют высшие отделы и органы чувств, активизируют информационные и мотивационные процессы, вскрывают те хранилища произвольной памяти, которые связываются с нахождением интуитивных решений, повышают функциональные возможности мышц и т.п. Таким образом, эмоции играют важную роль в оптимизации и дезорганизации процессов функционирования организма.

Результаты медицинского обследования уровня здоровья студентов первых курсов на момент их поступления в вуз показали, что 40% студентов имеют функциональные отклонения в той или иной системе. Широко распространены заболевания: сердечно-сосудистой системы; органов дыхания; желудочно-кишечного тракта; опорно-двигательного аппарата; нервной системы; органа зрения.

Контингент учащихся, как показали результаты обследования старшеклассников московских школ, с точки зрения их физического развития характеризуется целым рядом специфических особенностей, которые необходимо учитывать врачу при организации лечебно-профилактической работы среди организованных коллективов и при индивидуальных консультациях [9]. Контингент характеризуется крайней неоднородностью, объясняемой как социальными, так и биологическими причинами. Расслоение контингента по темпам физического созревания, календарному и биологическому возрасту требует анализировать при нормировании учебных, физических и трудовых нагрузок, разработке индивидуально-типологического подхода к обучению.

Установлено, что в большинстве общеобразовательных школ не уделяется должного внимания формированию представления учащихся о высокой ценности здоровья и ответственности человека за его здоровье; выпускники школ имеют смутное представление о составляющих здорового образа жизни (ЗОЖ), их содержании и значении для сохранения здоровья, что диктует необходимость переориентации психосоциальных стереотипов не только у школьников, но и у педагогов, родителей, школьных врачей; необходима разработка программы формирования ЗОЖ у детей школьного возраста как наиболее восприимчивой части населения с определением приоритетных вопросов и наиболее рациональных форм гигиенического обучения и воспитания [6, 14]. Результаты исследования позволили авторам разработать и внедрить в режим дня профилактические и лечебно-оздоровительные мероприятия с учётом динамики состояния здоровья и развития детей. В каждом ДОО дополнительно к программе была создана модель адаптивно-образовательной среды, включавшая в себя воспитательно-образовательные и лечебно-оздоровительные технологии. Модель содержала следующие компоненты:

1. Профилактические мероприятия, разрабатываемые с учётом уровня здоровья; при этом особое значение придавалось наличию контингента детей с той или иной патологией (проявлениями туберкулёзной инфекции, нарушениями речевого развития и др.).

2. Коррекционные мероприятия, основанные на применении массажа, гидромассажа, комплексов лечебной физкультуры. Были найдены новые формы организации физического воспитания, позволяющие осуществить не только физкультурно-оздоровительную, но и коррекционную работу. На физкультурных занятиях особое внимание уделяли тренировке кардио-респираторной системы, развитию таких физических качеств, как общая выносливость, ловкость и координация движения.

3. Лечебно-оздоровительные мероприятия включали в себя проведение специфического лечения, санации очагов инфекции, лечения сопутствующей патологии отклонений в состоянии здоровья детей. Основным показателем эффективности проведённой оздоровительной работы было уменьшение количества детей III группы здоровья в ДОО комбинированного и развивающего типа — соответственно с 20,8 до 14,2% и с 23,5 до 16,1%. Эти изменения произошли в основном за счёт снижения распространённости такой патологии, как заболевания носоглотки, костно-мышечной системы (грыжи, плоскостопие).

Проблема сохранения, укрепления и восстановления здоровья молодого поколения является актуальной на протяжении многих лет функционирования отечественного здравоохранения и образования.

В настоящее время на кафедрах физического воспитания вузов, в ДОО с целью профилактики заболеваний и коррекции здоровья подросткового и детского населения создаются специальные медицинские группы. В современной научной литературе достаточно внимания уделяется возможностям восстановления, улучшения и профилак-

тики здоровья, особенно физического. Использование современных оздоровительно-реабилитационных технологий в учебно-вспомогательном процессе особенно важно для совершенствования системы физического воспитания подрастающего поколения.

#### **Основные принципы проведения врачебного консультирования по корригированию нарушений физического развития и функциональных возможностей**

Анализ состояния детей и подростков, в том числе получающих профессиональное образование, и изучение показателей заболеваемости, позволили сформулировать основы системного подхода и определить принципы проведения врачебного консультирования в современных условиях. Ведущие положения системного подхода заключаются в следующем:

— необходимости проведения врачебной консультации по корригированию нарушений физического развития и функциональных возможностей организма не только на этапе выбора реабилитационных программ, но и в период проведения профилактических мероприятий;

— целесообразности многократного консультирования детей и подростков с поэтапным решением задач оптимального подбора реабилитационных программ, участия педагогов и тренеров при определении рациональной специализации детей и подростков, активно занимающихся физической культурой и спортом, их «переквалификации» в случае необходимости;

— строго индивидуальном и дифференцированном подходе к вынесению врачебных и экспертных заключений и рекомендаций с учетом этио-патогенетических, клинко-физиологических, социальных и психологических особенностей, а также условий и режима тренирующих занятий.

Врачу, проводящему консультирование следует учитывать не только этиологию и патогенез функциональных и морфологических нарушений и хронических заболеваний, которыми страдает ребенок, но и возможный эффект от физических и психологических нагрузок, характерных для отдельных видов спортивных упражнений. Последние могут оказывать как благоприятное, тренирующее влияние, так и неблагоприятное, стрессирующее воздействие, изменять и осложнять патофизиологические процессы в организме. Немаловажным является учет социальных и психологических факторов, интересов и способностей ребенка, его мотиваций, уровня благосостояния и культуры семьи. Для успешного проведения консультирования необходимо предварительное и параллельное осуществление гигиенического обучения и воспитания в рамках, соответствующих возрастным возможностям восприятия. Необходимо общее информирование детей и подростков, их родителей, педагогов детских дошкольных и школьных образовательных учреждений,

заведений среднего и высшего профессионального образования, которое должно включать информацию:

— о влиянии факторов внешней среды, и в том числе учебного и тренировочного процессов на организм;

— о целесообразности обязательного учета состояния здоровья, индивидуальных особенностей при выборе корригирующих программ.

В дальнейшем предполагается скоординированная работа, по единой программе, базирующейся на общей методической основе, врачей, специалистов в области физической культуры и спорта, педагогов.

Врачебное консультирование детей и подростков должно проводится врачами детских учреждений или, при их отсутствии, участковыми педиатрами. При консультировании могут учитываться рекомендации врачей Центров профилактической медицины, врачебно-спортивных диспансеров, тренеров. Роль педагогов, специализирующихся в области физической культуры и спорта, особенно велика при подборе программы для детей, занимающихся спортом или планирующих такие занятия.

Консультирование проводится поэтапно, на каждом из которых врач решает задачи, соответствующие состоянию здоровья, физического развития, функциональных возможностей обследуемого. Как минимум этапы должны включать консультирование: детей 3-6 лет в дошкольных учреждениях; в школах в 7 лет; 8-10 лет; в 11-13 лет; в 14-17

лет. Следует подчеркнуть, что в критические периоды онтогенеза периодичность консультаций должна увеличиваться. Так, в период адаптации к школе следует проводить консультирование в сентябре (в начале школьных занятий) и в мае (по окончанию первого класса). Для детей групп риска: имеющих дисгармоничное физическое развитие, отставание или опережение по сравнению с календарным возрастом, сниженные функциональные возможности организма; часто и длительно болеющих; больных хроническими заболеваниями, необходимо консультировать на промежуточном этапе, лучше всего в начале третьей учебной четверти. Особого внимания и расширения объема консультаций требуют учащиеся ставших классов. При проведении консультации врач должен обосновать и разъяснить консультируемому (или его родителям) выбор формы и вида и периодичности занятий физической культурой.

Для полноценного консультирования врач должен знать:

- морфофункциональные возрастные особенности, обуславливающие своеобразие реакций организма на воздействие различных факторов (в том числе физической нагрузки при занятиях, психо-эмоциональной нагрузки во время соревнований);

- возрастные особенности течения функциональных нарушений и хронических заболеваний;

- объем необходимого освидетельствования ребенка или подростка для вынесения заключения о возможности занятий физкультурой;

- специфические особенности различных видов физической нагрузки, и их саногенетическое (патогенетическое) воздействие на организм;

- ранние признаки неблагоприятных эффектов, связанных с физической нагрузкой;

- перечень медицинских противопоказаний к занятию некоторыми видами спорта.

При проведении консультации и вынесении заключения врач-педиатр (группа экспертов) должны исходить из следующих принципов:

- минимальное ограничение возможности занятий физической культурой при максимальном сохранении здоровья;

- обязательный учет сведений анамнеза, данных текущей заболеваемости, результатов профилактических осмотров, включая материалы дополнительных методов обследования, проведенного по медицинским показаниям;

- комплексная оценка функционального состояния всех органов и систем с использованием нагрузочных проб, направленных на выявление функциональных расстройств (с учетом возрастных особенностей);

- уточнение формы, стадии и активности заболевания и функциональной недостаточности органов и систем для детей и подростков второй-четвертой групп здоровья;

- решение вопроса о возможности занятия физической культурой в основной или подготовительной группе или в спортивной секции только по окончании острого патологического процесса и оценки эффективности лечения;

- обязательный учет всего комплекса факторов, характерных как для занятий физической культурой так и для интенсивного тренировочного процесса.

Научными работами И.Д.Карцева С.М.Громбаха, Л.М.Сухаревой, и других авторов выявлены определенные физиологические и психофизиологические закономерности адаптации подростков к различным видам воздействия [1, 5, 13]. Эти закономерности необходимо учитывать врачу, проводящему консультирование:

- приспособление растущего организма к нагрузкам различного рода происходит как в результате его биологического взросления, так и в результате тренировки, причем роль этих двух процессов различна при некоторых видах воздействия;

- функциональная готовность к занятиям физической культурой определяется исходными индивидуальными особенностями, из которых наиболее важными являются следующие: состояние здоровья, степень биологической зрелости и ее соответствие паспортному возрасту, уровень развития наиболее значимых (для конкретных видов спорта) свойств и качеств, психофизиологические и личностные особенности;

- в определенных случаях (особенно для занятий «большим» спортом) непригодность подростка может быть обусловлена не отклонениями в состоянии здоровья, а повышенными требованиями, предъявляемыми к состоянию и функциональным возможностям тех или иных систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной, к состоянию зрительного, слухового анализаторов, тактильной чувствительности, к функциям внимания, эмоциональной сфере, скорости реакции на раздражители и т.д.); в таких случаях врач должен рекомендовать подростку занятия с более низким уровнем требований к физиологическим возможностям и психофизиологическим особенностям личности;

- возрастная непригодность может быть связана с особенностями детского и подросткового периода, в том числе с повышенной возбудимостью, некоторой неадекватностью психологических реакций, недостаточной координацией движений, что может привести к травматизму.

При составлении врачебного заключения необходимо исходить не только из характера и интенсивности физической нагрузки, но и учитывать возможное как благоприятное, так и неблагоприятное воздействие факторов при занятиях на открытом воздухе и т.п., особенно это важно в процессе интенсивной тренировки; при занятиях физкультурой ведущая роль в воздействии на организм принадлежит не отдельным факторам, а их комплексному и сочетанию и влиянию;

- необходимо принимать во внимание значительно большую чувствительность и меньшую устойчивость молодого растущего организма к воздействию неблагоприятных (или чрезмерных) факторов по сравнению со взрослыми; при этом большое значение имеет не только состояние пораженного органа или системы, но и состояние всего организма, его адаптационные возможности, а также комплекс экологических, социальных и бытовых факторов;

- в процессе занятий необходимо динамическое наблюдение за состоянием здоровья, его заболеваемостью, успеваемостью при овладении практическими навыками; в случае ухудшения состояния здоровья, чрезмерно высокой цене адаптации к физической нагрузке врачу целесообразно своевременно скорректировать программу занятий, снизить интенсивность, перейти на щадящий режим;

- критерием для решения вопроса о возможности продолжения занятий спортом является предполагаемый прогноз течения болезни у ребенка при воздействии факторов в процессе дальнейших занятий.

Часто болеющим простудными заболеваниями детям и подросткам не следует заниматься в помещениях, где наблюдаются постоянные сквозняки. Лицам, имеющим в анамнезе невротические расстройства, нейроциркуляторную дистонию, повышенное артериальное давление, следует рекомендовать отказаться от соревнований, связанных с нервно-эмоциональным напряжением. У лиц, страдающих хроническими заболеваниями легких, почек и гепатопанкреатобилиарной системы, как правило, улучшения состояния ожидать не приходится вовсе. В таких случаях врачу необходимо рекомендовать занятия в специальной медицинской группе по программе ЛФК.

Требования к качеству профилактических осмотров:

- **педиатру** (терапевту) следует обратить особое внимание на нередко встречающиеся у подростков варианты развития и функциональные отклонения сердечно-сосудистой системы и дать им правильную диагностическую оценку, так как они могут быть причиной ограничения. Осмотр педиатра предусматривает раннее выявление как транзиторных функциональных нарушений органов кровообращения, так и органической патологии, и соответствующую дифференциальную диагностику выявленных изменений. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы целесообразно использование простых функциональных проб с физической нагрузкой (например, пробы Мартине), позволяющих в определенной степени прогнозировать адаптационные возможности организма. Легкая степень вегетативно-сосудистой лабильности является физиологическим нормальным для подросткового возраста, поэтому при оценке состояния вегетативной нервной системы необходимо отметить

степень выраженности акроцианоза, дермографизма, проксимального и дистального гипергидроза, наличие гипотермии кожи кистей, выраженную лабильность пульса и артериального давления. Для оценки состояния вегетативной нервной системы целесообразно применение соответствующих проб (ортостатической, клиноортостатической, пробы Ашнера). Критерием для отнесения выявленных отклонений к норме или патологии чаще всего служит степень количественной и качественной их выраженности, а также стойкости вегетативных расстройств;

— **неврологу** (психоневрологу) необходимо обратить внимание на функциональное состояние центральных и периферических отделов нервной системы, а также на вегетативную регуляцию. При анализе анамнестических данных следует учитывать наличие синдромов, указывающих на вегетативно-сосудистую дисфункцию и различные сомато-вегетативные нарушения (головные боли, головокружения, обмороки, склонность к ортостатическим реакциям, утомляемость, вялость, снижение работоспособности, нарушения настроения и т.д.). При наличии органических заболеваний центральной системы и их последствий, а также остаточных явлений черепно-мозговых травм рекомендуется оценить выраженность ликвородинамических нарушений и церебральных проявлений, степень и динамику нарушений функций органов движения, состояние интеллекта. Эти показатели являются основными критериями для решения экспертных вопросов при проведении врачебного консультирования;

— **хирургу** (ортопеду) следует уделить внимание состоянию костно-мышечной системы: характеру осанки и телосложения, состоянию позвоночника, симметричности частей тела, форме грудной клетки, плечевого пояса, живота, стоп, состоянию мышечного тонуса, оценить объем движений в крупных и мелких суставах, возможное наличие контрактур. Также необходимо обратить внимание на особенности патологии, характерной для подросткового возраста, — остеохондропатии (юношеский остеохондроз), своевременно выявить болезнь Шлаттера (болезнь Шлаттера-Осгуда — юношеский остеохондроз бугорка большеберцовой кости), болезнь Келера (первичный юношеский остеохондроз пателлярного центра), болезнь Келера (юношеский остеохондроз ладьевидной кости предплюсны), болезнь Пертеса (болезнь Легга-Кальве-Пертеса — юношеский остеохондроз головки бедренной кости), болезнь Кинбека (юношеский остеохондроз полунной кости запястья) и другие хондропатии.

Существенным моментом является оценка состояния

мошонки, семенных канатиков, пахового и пупочного колец, сосудистой системы нижних конечностей, т.к. патология этих органов может являться причиной ограничений для интенсивных занятий;

— **офтальмологу** необходимо проверить рефракцию, остроту зрения (вдаль и вблизи), состояние глазного дна, цветоощущения, полей зрения, бинокулярности, наличие косоглазия, нистагма, птоза и другой видимой глазной патологии. При необходимости в зависимости от сложности выявленной патологии и выбираемого вида спорта рекомендуется дополнительное углубленное исследование состояния зрительного анализатора;

— **отоларингологу** следует оценить состояние слизистой оболочки носоглотки, носового дыхания, провести отоскопию, определить остроту слуха (на каждое ухо в отдельности). При снижении восприятия шепотной речи обязательна проверка слуха на разговорную речь с последующим детальным исследованием слуха. По показаниям в частности при жалобах на головокружения, и в зависимости от выбираемого вида спорта следует проводить дополнительные исследования вестибулярного аппарата — пробу на кресле Барани;

— **гинеколог** должен обратить внимание на характер становления менструальной функции у девушек и наличие заболеваний, характерных для подростковой популяции. Необходимо учитывать выраженные нарушения менструального цикла при решении вопросов о занятиях девушек, связанным с тяжелой физической нагрузкой (штанга, борьба и т.п.), длительной ходьбой и вынужденной позой, неблагоприятным микроклиматом;

— при решении экспертных вопросов в связи с отклонениями в состоянии здоровья при необходимости проведения **дополнительных исследований**. В зависимости от показаний дети и подростки должны быть проконсультированы врачами-специалистами: эндокринологом, дерматологом, урологом, кардиоревматологом, фтизиатром, онкологом, гематологом и другими, обследованы с применением соответствующих лабораторно-инструментальных методов.

Таким образом, проблема восстановления физического здоровья и двигательного развития — одна из важнейшей, как в теории, так и в практике физического воспитания, в особенности для лиц, занимающихся в специальных медицинских группах. Появляется необходимость в целенаправленном управлении процессами восстановления здоровья. Физическая нагрузка и восстановление после нее тесно взаимосвязаны и неотделимы друг от друга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Громбах С. М., Ужви В. Т., Ямпольская Ю. А. // Вопросы антропологии. — 1974. — Вып. 17. — С. 98-108.
2. Давыденко Л. А. Физическое развитие школьников образовательных учреждений Волгоград // Гигиена и санитария. — 2004. — №2. — С. 45-47.
3. Ефимова Н. В., Галсанжав Отгон. Характеристика физического развития детей младшего школьного возраста Иркутской области и Монголии // Здравоохранение Российской Федерации. — 2007. — №1. — С. 39-41.
4. Зюзина Н. Е. Состояние здоровья подростков в экономически «благополучных» семьях и оздоровительные программы // Гигиена и санитария. — 2005. — № 4. — С. 46-49.
5. Карцев И. Д., Халдеева Л. Ф., Павлович К. Э. Физиологические критерии профессиональной пригодности подростков к различным профессиям. — М.: Медицина, 1977. — 176 с.
6. Кучма В. Р. Формирование здоровья детей и подростков в современных социальных и эколого-гигиенических условиях. — М., 1996. — 282 с.
7. Лысенко А. И., Яруллин А. Х., Даутов Ф. Ф. Состояние здоровья детей дошкольного возраста на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки // Гигиена и санитария. — 2002. — №4. — С. 41-43.
8. Маторова Н. И., Прусакова А. В. Характеристика физического развития и уровней артериального давления у детей, проживающих в условиях йодного дефицита и техногенной нагрузки. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — №3. — С. 60-63.
9. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге (руководство для врачей) // Под ред. А. А. Баранова, В. Р. Кучмы. — М., 1999 — 225 с.
10. Пономарева Л. А., Абдукадырова Л. К., Шарипова С. А., Юлдашибаев И. Т. Формирование основ здорового образа жизни у школьников // Гигиена и санитария. — 2002. — № 1. — С. 44-45.
11. Прогностическая значимость адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у детей 10-11 лет/ Антропова М. В., Бородкина Г. В., Кузнецова Л. М. и др. // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, №1. — С. 56-61.
12. Рахманин Ю. А., Ревазова Ю. А. Донозологическая диагностика в проблеме окружающая среда — здоровье населения // Гигиена и санитария. — 2004. — №6. — С. 3-5.
13. Сухарева Л. М., Павлович К. Э. Теоретические предпосылки гигиенической регламентации профессионального обучения и труда подростков // Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков/ Под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. — М., 1998. — С. 261-288.
14. Юрко Г. П., Лаишева И. П., Березина Н. О. и др. Состояние здоровья детей и разработка оздоровительных мероприятий в дошкольных образовательных учреждениях // Гигиена и санитария. — 2000. — №4. — С. 39-41.

**Адрес для переписки:** Ефимова Наталья Васильевна — д.м.н., зав. лабораторией медицинской экологии Ангарского филиала ВСНЦ ЭЧ СО РАМН НИИ медицины труда и экологии человека, г. Ангарск;  
Савченков Михаил Федосович — академик РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей гигиены ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск; Отгон Галсынжав — зав. кафедрой нормальной физиологии Монгольского государственного медицинского университета, г. Улан-Батор

© ШАПОВАЛОВА Т. Г., БОРИСОВ И. М., КРАЙНЮКОВ П. Е., БОРИСОВА М. С. — 2009

**ВЛИЯНИЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ВОИНСКИХ КОЛЛЕКТИВАХ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ**Шаповалова Т. Г.<sup>1</sup>, Борисов И. М.<sup>2</sup>, Крайнюков П. Е.<sup>2</sup>, Борисова М. С.<sup>2</sup><sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет, ректор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко, <sup>2</sup>ФГУ «19 военный госпиталь РВСН», г. Знаменск, начальник — к.м.н. П.Е. Крайнюков)

**Резюме.** С целью изучения влияния иммунопрофилактики внебольничной пневмонии (ВП) в воинских коллективах на тяжесть течения пневмонии у вакцинированных был проведен сравнительный анализ в группах больных ранее вакцинированных вакциной «Пневмо-23» (n=693) и пациентов, которым вакцинопрофилактика не проводилась (n=1307). Тяжелое течение и осложнения ВП у вакцинированных больных встречались значительно реже, отмечалась более энергичная регрессия симптомов ВП. Сроки пребывания в стационаре в этой группе больных были значительно короче, чем у невакцинированных пациентов.

**Ключевые слова:** пневмония, вакцинация, военнослужащие.

**INFLUENCE OF IMMUNOPROPHYLAXIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN MILITARY COLLECTIVES ON SEVERITY OF COURSE OF PNEUMONIA IN THE VACCINATED PERSONS**

T.G. Shapovalova, I.M. Borisov, P.E. Kraynyukov, M.S. Borisova

<sup>1</sup>Saratovskiy State Medical University; <sup>2</sup>19 Military Hospital Rocket Strategic Purpose Forces, Znamensk, Russia)

**Summary.** For the purpose of influence studying immunoprophylaxis of community-acquired pneumonia (CAP) in military collectives on severity of a course of a pneumonia in the vaccinated persons the comparative analysis in groups of patients previously vaccinated by a vaccine «Pnevmo-23» (n = 693) and patients without vaccination (n = 1307) has been carried out. A severity course and complications CAP in the vaccinated patients were noted authentically less often, more vigorous regress of symptoms CAP was marked. Terms of stay in a hospital in this group of patients were authentically shorter, than in not vaccinated patients.

**Key words:** pneumonia, vaccination, servicemen.

Проблема изучения внебольничной пневмонии (ВП) у военнослужащих Вооружённых Сил РФ (ВС РФ) является наиболее актуальной для военной медицины [6, 7]. Задачи диагностики, лечения и профилактики ВП у военнослужащих, проходящих службу по призыву, имеют не только медицинскую, но также большую социальную и экономическую значимость [3, 4]. В течение последних 5 лет основное внимание в профилактической работе в ВС РФ было сосредоточено на мероприятиях по предупреждению ВП [2, 4, 5]. Так, проводимая с 2002 г. в ВС РФ иммунизация личного состава осенних призывов вакциной «Пневмо-23» оказалась эпидемиологически эффективной в отношении ВП: уровень заболеваемости к 2007 г. снизился в 4-5 раз по сравнению с 1998-2002 гг. [5]. Вместе с тем, преимуществами вакцинации военнослужащих по призыву вакциной «Пневмо-23» в отношении уменьшения тяжелых форм и неблагоприятных исходов этого заболевания требуют дальнейшего изучения.

**Цель исследования:** изучение влияния иммунопрофилактики ВП в воинских коллективах на тяжесть течения ВП, частоту и характер осложнений у вакцинированных.

**Материалы и методы**

Обследовано 2000 больных — мужчин в возрасте от 18 до 23 лет (20±1,9), получавших лечение в пульмонологическом отделении военного госпиталя в период с 1998 по 2008 гг. по поводу ВП. В основную группу (n = 693) были включены больные ВП, ранее вакцинированные полисахаридной поливалентной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Aventis Pasteur SA, Франция), в сравнительную (n=1307) — пациенты, которым вакцинопрофилактика не проводилась. Спектр лабораторных методов включал общие анализы крови, мочи, мокроты, в том числе на микобактерии туберкулеза, бактериологический посев мокроты на микрофлору и её чувствительность к антибиотикам; инструментальных — электрокардиографию, рентгенографию органов грудной полости в динамике, ультразвуковое исследование плевральных полостей, исследование функции внешнего дыхания. Больные обеих групп получали этиопатогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии со стандартами лечения данного заболевания. По показаниям назначались также муколитики, жаропонижающие и противокашлевые препараты, комплексы физиотерапевтических процедур и лечебной гимнастики. Все больные находились в стационаре до полного клинико-рентгенологического разрешения ВП. Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистических программ Microsoft Office Excel.

**Результаты и обсуждение**

Тяжелое течение ВП в основной группе было отмечено у 32 чел. (4,6%), в сравнительной — у 135 чел. (10,3%), p<0,01(χ<sup>2</sup>).

Осложнения ВП в основной группе были диагностированы у 173 (24,9%), в сравнительной — у 628 (48,1%) больных, p<0,01 (χ<sup>2</sup>). В сравнительной группе были выявлены следующие особенности течения ВП: выраженный инфекционно-токсический синдром отмечался у 1010 чел. (77,0%), в том числе с гипертермической лихорадкой — у 961 чел. (73,6%), кашель с мокротой — у 1161 чел. (88,9%), одышка в покое — у 758 чел. (58,9%). У всех заболевших при аускультации легких выявлялся фокус влажных хрипов. Большинство больных (81,0%) предъявляли жалобы на общую выраженную слабость, головную боль, мышечные боли, тошноту. У 637 чел. (48,7%) были выявлены артериальная гипотензия (САД 88 ± 3,4 мм рт. ст. и ДАД 52±4,3 мм рт.ст.) и тахикардия (115±5,2 в мин). У 87 больных (6,7%) клиническую картину развивающегося инфекционно-токсического шока дополняло развитие олигурии. У 418 чел. (32,5%) снижение артериального давления до 80 и 40 мм рт. ст. было зарегистрировано в первые 2-3 ч пребывания больных в госпитале, а у 483 чел. (37,7%) гипотония развивалась еще на догоспитальном этапе. У 562 больных (43,4%) тенденция к артериальной гипотонии сохранялась в течение всего периода госпитализации.

У невакцинированных больных были диагностированы следующие осложнения ВП: острая дыхательная недостаточность (ОДН) — у 627 чел. (47,9%), инфекционно-токсический шок (ИТШ) — у 125 чел. (9,5%), ДВС-синдром — у 49 чел. (3,7%), парапневмонический экссудативный плеврит — у 33 чел. (2,5%), инфекционная лёгочная деструкция — у 6 чел. (0,46%). Редкими были такие осложнения, как ОПН (0,07%), отёк лёгких (0,07%), экссудативный перикардит (0,22%), психоз (0,07%), инфекционно-токсический миокардит (0,31%), острый гломерулонефрит (0,38%), гипохромная анемия (0,76%). По количеству осложнений больные сравнительной группы были распределены на пять подгрупп: первая — с одним осложнением (558 чел.; 42,6%), вторая — с двумя осложнениями (127 чел.; 9,7%), третья — с тремя (98 чел.; 7,4%), четвертая — с четырьмя (23 чел.; 1,7%), пятая — с пятью осложнениями (19 чел.; 1,4%). Самым частым осложнением ВП у больных первой подгруппы было ОДН, которая была выявлена у 491 чел. (88%). Во второй подгруппе в большинстве случаев было выявлено сочетание ОДН и ИТШ (91,1%); другие сочетания встречались значительно реже — ОДН и парапневмонический экссудативный плеврит в 5,2%, ОДН и ателектаз лёгкого в 3,7% случаев. В третьей подгруппе чаще диагностировались сочетания ОДН, ИТШ и парапневмонический экссудативный плеврит (36,7%) и ОДН, ИТШ и экссудативного перикардита (24,3%). Реже отмечались такие сочетания, как ОДН, ИТШ и ОПН (9,9%); ОДН, ИТШ и отёк лёгких (9,2%); ОДН, ИТШ и психоз (8,7%); ОДН, ИТШ и инфекционно-токсический миокардит (11,2%).

У больных четвертой подгруппы ВП преобладали следующие комбинации осложнений: ОДН, ИТШ, парапневмонический экссудативный плеврит и экссудативный перикардит (26,4%), ОДН, ИТШ, парапневмонический экссудативный плеврит и инфекционно-токсический миокардит (19,9%); ОДН, ИТШ, инфекционно-токсический миокардит и гипохромная анемия (18,8%); ОДН, ИТШ, экссудативный перикардит и острый гломерулонефрит (16,1%); ОДН, ИТШ, психоз и инфекционно-токсический гепатит (11,7%). Более редкими были такие сочетания, как ОДН, ИТШ, ДВС-синдром и ОПН (3,9%); ОДН, ИТШ, ДВС-синдром, отёк лёгких (3,2%). В пятой подгруппе были диагностированы самые разные сочетания осложнений, как то: ОДН, ИТШ, парапневмонический экссудативный плеврит, инфекционная лёгочная деструкция, гипохромная анемия (16,7%); ОДН, ИТШ, ДВС-синдром, парапневмонический экссудативный плеврит и экссудативный перикардит (16,2%); ОДН, ИТШ, психоз, гипохромная анемия (11,3%); ОДН, ИТШ, парапневмонический экссудативный плеврит, инфекционно-токсический миокардит, ателектаз лёгкого (11,2%); ОДН, ИТШ, парапневмонический экссудативный плеврит, ателектаз лёгкого, инфекционная лёгочная деструкция (9,7%); ОДН, ИТШ, ДВС-синдром, ОПН и парапневмонический экссудативный плеврит (9,1%); ОДН, ИТШ, парапневмонический экссудативный плеврит, экссудативный перикардит, инфекционно-токсический гепатит (7,7%); ОДН, ИТШ, ДВС-синдром, экссудативный перикардит и инфекционно-токсический гепатит (6,9%); ОДН, ИТШ, парапневмонический экссудативный плеврит, инфекционно-токсический миокардит, острый гломерулонефрит (6,5%); ОДН, ИТШ, ДВС-синдром, отёк лёгких, парапневмонический экссудативный плеврит (4,7%).

Больные ВП с осложнениями первой подгруппы получали стандартную антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию в пульмонологическом отделении. Больные с тяжёлым течением ВП госпитализировались в палату интенсивной терапии отделения анестезиологии и реанимации. У всех пациентов сравнительной группы в ходе лечения было достигнуто полное рентгенологическое разрешение ВП.

Особенности течения ВП у вакцинированных пациентов были следующими: слабо выраженный инфекционно-токсический синдром отмечался у 619 чел. (89,3%), субфебрильная лихорадка — у 574 чел. (82,8%), малопродуктивный кашель — у 634 чел. (91,4%), одышка в покое — у 265 чел. (38,2%). Фокусы влажных хрипов в лёгких выслушивались менее, чем у половины больных (287 чел.; 41,4%). Жалобы на общую слабость, головную боль, и мышечные боли предъявляли 72% пациентов. Артериальная гипотензия (САД  $94 \pm 2,6$  мм рт. ст. и ДАД  $55 \pm 3,4$  мм рт.ст.) и тахикардия ( $101 \pm 4,3$  в мин) были выявлены у 473 больных (68,2%). Снижение артериального давления до 80 и 40 мм. рт. ст. в первые 2-3 ч пребывания в госпитале у вакцинированных больных регистрировалось значительно реже (у 76 чел.; 10,9%;  $p < 0,01 / \chi^2$ ). Значительного объёма инфильтрации лёгочной ткани по данным рентгенологического исследования органов грудной полости у пациентов основной группы не отмечалось: у большинства (589 чел.; 84,9%) в воспалительный процесс вовлекался один сегмент, два и три сегмента — соответственно у 97 (13,9%) и 7 (1,2%) чел.

У вакцинированных больных осложнения ВП диагностировались реже: ОДН — у 171 чел. (24,7%,  $p < 0,05 / \chi^2$ ), ИТШ — у

30 чел. (4,3%,  $p < 0,05 / \chi^2$ ), парапневмонический экссудативный плеврит — у 8 (1,2%) чел. По количеству осложненных больных основной группы распределились на три подгруппы: первая — с одним осложнением 141 (95,5%), вторая — с двумя — 18 (10,4%), третья — с тремя осложнениями — 14 (8,1%) чел.

Самым частым осложнением у больных первой подгруппы была ОДН, которая выявлена у 139 (98, 8%) чел.. Во второй подгруппе преобладало сочетание ОДН и ИТШ (96,3%), и только в единичных случаях ОДН сочеталась с парапневмоническим экссудативным плевритом (1,9%). У включённых в третью подгруппу на разных этапах ВП развились комбинации осложнений, состоящие из ОДН, ИТШ и парапневмонического экссудативного плеврита.

Таким образом, наиболее частым осложнением ВП у больных обеих групп была ОДН, в том числе в сочетании с ИТШ и парапневмоническим плевритом. Другие варианты осложнений встречались значительно реже. Вместе с тем, у больных сравнительной группы диагностировались такие осложнения, как инфекционная легочная деструкция, экссудативный перикардит, инфекционно-токсический миокардит, острый гломерулонефрит, ДВС-синдром, отек легких, которые практически не встречались у вакцинированных пациентов. Следует также отметить, что у 140 (10,7%) больных сравнительной группы было выявлено три и более осложненных ВП одновременно, в то время как среди больных основной группы пациентов с тремя осложнениями было значительно меньше (11 чел.; 1,6%,  $p < 0,01 / \chi^2$ , а пациентов с большим количеством осложнений у одного больного не было вовсе.

Больные с тяжелым течением ВП и осложнениями второй и третьей подгрупп госпитализировались в палату интенсивной терапии отделения анестезиологии и реанимации. Средняя продолжительность лечения в палате интенсивной терапии пациентов второй и третьей подгрупп составила соответственно  $2,3 \pm 1,1$  и  $3, 4 \pm 1,3$  дня и была значительно короче, чем у невакцинированных пациентов ( $p < 0,05$ ). У вакцинированных пациентов была отмечена и более быстрая регрессия ВП. Все основные клинические симптомы и объективные признаки купировались в 47% случаев на сутки, у 31% пациентов — на двое и у 22% обследованных — на трое суток раньше. Рентгенологическое разрешение пневмонии у вакцинированных пациентов наступало значительно быстрее, чем в сравнительной группе ( $14,2 \pm 1,2$  сут. и  $17,7 \pm 1,3$  сут. соответственно,  $p < 0,05$ ). Длительность пребывания в стационаре пациентов основной группы также значительно отличалась от аналогичного показателя в сравнительной группе ( $18,1 \pm 1,7$  и  $22,4 \pm 1,3$  сут. соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у вакцинированных больных полисахаридной поливалентной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» тяжелое течение и осложнения ВП встречались у значительно меньшего ( $p < 0,05$ ) числа пациентов. У больных основной группы отмечалась более быстрая регрессия симптомов ВП по сравнению с пациентами, которым вакцинация не проводилась. Все основные показатели клинического течения заболевания и объективные признаки заболевания почти у половины больных купировались на сутки, у трети — на двое и в 22% случаев — на трое суток раньше. Рентгенологическое разрешение пневмонии у вакцинированных пациентов наступало также значительно быстрее, чем в сравнительной группе ( $p < 0,05$ ). Продолжительность пребывания в госпитале вакцинированных пациентов была значительно короче, чем в сравнительной группе ( $18,1 \pm 1,7$  и  $22,4 \pm 1,3$  сут. соответственно;  $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и др. — М.: М-Вести, 2006. — 76 с.
2. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Мельниченко П.И. Профилактика внебольничной пневмонии в воинских коллективах 23-валентной пневмококковой вакциной // Воен.-мед. журн. — 2004. — Т. 325, № 12. — С. 35-43.
3. Коротченко С. И. Некоторые аспекты профилактики внебольничных пневмоний // Второй съезд военных врачей медико-профилактического профиля Вооружённых Сил Российской Федерации, 15-17 ноября 2006 г., Санкт-Петербург. Труды съезда // Вестник Российской военно-медицинской академии. — СПб.: ВМедА, 2006. — №1(15), прилож. — С. 188-189.
4. Мельниченко П.И. Эпидемиология и профилактика внеболь-

ничной пневмонии у военнослужащих на современном этапе // Пневмония у военнослужащих: Прил. к 324-му т. Воен.-мед. журн. — М., 2003. — С 7-14.

5. Мельниченко П.И., Мосягин В.Д., Жоголев С.Д. Опыт применения пневмококковой вакцины «Пневмо-23» в воинских коллективах // Пневмония у военнослужащих: Прил. к 324-му т. Воен.-мед. журн. — М., 2003. — С 79-84.

6. Опыт профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах вакциной «Пневмо-23» / Р. Ан, П.А. Шевчук, С.В. Рахчеев и др. // Воен.-мед. журн. — 2005. — № 10. — С. 40-41.

7. Организационно-эпидемиологические аспекты профилактики внебольничных пневмоний в Московском военном округе / Г.Г. Марьин, О.И. Ключков, В.Д. Мосягин и др. // Воен.-мед. журн. — 2008. — №3. — С. 33-38.

Адрес для переписки: 416540, Астраханская область, г. Знаменск, ул. Ленина, д. 31. ФГУ «19 военный госпиталь РВСН». Борисов Игорь Михайлович — начальник пульмонологического отделения. Факс: 8(85140)25562, тел.: 8(85140)22762. E-mail: borisowa67@yandex.ru



# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЖИГАЕВ Г.Ф., ОЧИРОВ О.И., КРИВИГИНА Е.В., ЛУДУПОВА Е.Ю., АНГАПОВ Т.Ф. — 2009

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЙ. РАЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Г.Ф. Жигаев, О.И. Очиров, Е.В. Кривигина, Е.Ю. Лудупова, Т.Ф. Ангапов  
(Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ,  
гл. врач — к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

**Резюме.** Механизм действия многокомпонентного растительного средства «Полиноофит» обусловлен наличием антиоксидантной активности.

**Ключевые слова:** «Полиноофит», механизм действия.

### THE MECHANISMS OF EFFECT OF PLANTS

G.F. Zhigayev, O.I. Ochirov, E.V. Krivigina, E.Y. Ludupova, T.F. Angapov  
(Buryat Republic Clinical Hospital, Ulan-Ude)

**Summary.** The mechanisms of antistressory action of multicomponent vegetable remedy «Polynoophit» are explained with its antioxydative activity.

**Key words:** plant, mechanisms, effect, Polynoophit.

В практическом здравоохранении используются свыше 17 тысяч лекарственных средств, среди которых около 40% производится из растительного сырья. Из 12 тысяч видов растений, отнесенных к классу лекарственных, для получения последних используется только 2%, то есть 250 видов являются фармакопейными. Доля фитосредств, применяемых для лечения органов пищеварения, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составляет 70-80% [1,3,4,8]. Все более широко используются фитосредства и для профилактики различных заболеваний [10,12,16,19].

В середине девяностых годов двадцатого века появилось новое понятие в медицине — биологически активные добавки к пище (БАД), ассортимент которых сегодня составляет свыше 5000 наименований.

Широкое применение данной продукции, к сожалению, контрастирует с тем обстоятельством, что многие

БАДы производятся из экзотических растений, практически неизученных с точки зрения химического состава, природы биологически активных соединений (БАС), показаний и противопоказаний к применению, побочных эффектов, токсических свойств.

Нерешенной также остается проблема эффективности и безопасности БАД, получаемых из хорошо изученных лекарственных (фармакопейных) растений, поскольку эти средства, как правило, не анализируются на содержание БАС. Кроме того, фармакоэкономический анализ показывает, что стоимость БАД зачастую необоснованно высокая.

Все возрастающий интерес к растительным лекарственным средствам обусловлен прежде всего тем, что при рациональном применении фитопрепараты сочетают в себе хороший терапевтический эффект и относительную безвредность. Это обстоятельство особенно существенно при лечении хронических заболеваний, в случае которых реабилитация больных может осуществляться в течении длительного времени [7].

Сегодня весьма актуальным является поиск рациональных путей использования лекарственных растений и лекарственных средств в соответствии с принципами фитотерапии в современной медицине. Актуальность применения растительных препаратов определяется и тем, что в последнее время получило широкое распространение новая нозологическая форма — «лекарственная болезнь», причем в некоторых случаях лекарство, при неправильном его применении, становится опаснее самой болезни [6].

Так, в качестве источника иммуномодулирующих лекарственных средств представляют интерес — милдронат йодистый, эхинацея пурпурная, элеутерококк колючий, солодка и другие, антиоксидантные препараты — полифитохол, кедровое масло, софора японская, гречиха посевная, листовница сибирская, лимон, чай китайский, то есть растения содержащие рутин, дигидрокверцетин, диосмин, катехин и другие флавоноиды. Уже сегодня можно прогнозировать, что перспективными в детской и гериатрической практике могут стать «Полиноофит», мелissa лекарственная, сочетающие в себе уникальный «букет» эффектов — седативные, ноотропные, иммуномодулирующие, антивирусные, антибактериальные, антигистаминные, калийсберегающие.

Разработанные в Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ) растительные препараты с использованием высоких технологий (адаптогены, иммуномодуляторы, антиоксиданты, нефропротекторы и другие), обладающие широким спектром биологической активности, являются конкурентоспособными и позволяют заменить дорогостоящие зарубежные аналоги.

Таблица 1

Оценка стоимость — эффективность

Наименование препарата	Фармако-терапевтическая группа	Стоимость курса лечения
1	2	4
Пирацетам, капс., 400 мг, №60	ноотропное средство	32 рубля
Ноотропил, капс., 400 мг, №60	ноотропное средство	103 рубля
Полиноофит	ноотропное средство	10 рублей
Родиола розовая, настойка	ноотропное средство	10 рублей
Диазепам, капс., 2 мг, №60	анксиолитик	20 рублей
Мелисса, настойка	растительный анксиолитик	10 рублей
Амитриптилин таб., 10 мг, №50	антидепрессант	50 рублей
Элеутерококк, экстракт жидкий	растительный антидепрессант	20 рублей
Сирени настойка	антидепрессант	10 рублей
Эхинацеи пурпурной настойка	растительный антидепрессант	10 рублей

По данным авторов [13,6] годовой экономический эффект только при применении препарата «настойки эхинацеи пурпурной» мог бы составить в целом по России около 30 млрд. рублей, «экстракта расторопши жидкого» — 15 млрд. рублей. Новые отечественные фитопрепараты, будучи в 10-15 раз дешевле зарубежных лекарственных средств, по своей эффективности не уступают, а иногда и превосходят соответствующие импортные аналоги.

Использование лекарственных растительных средств, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, при сочетанной патологии, создает предпосылки для предупреждения полипрагмазии [14,15,17,18].

Фармакоэкономический анализ показывает, что в стоимостном выражении значительный объем лекарственных средств относится к группе препаратов, оказывающих влияние на ЦНС — 5% (ноотропные — 12%, анксиолитики — 5%, антидепрессанты — 2%), гепатопротекторов — 1,3%, иммуномодуляторов — 0,5% [4,5,11].

Исследование препаратов «Полиноофит» и «Пирацетам» в экспериментах на белых крысах показали превосходство фитопрепарата над синтетическим аналогом [9].

Позиционирование эталонного препарата «Пирацетам»

и растительного средства «Полиноофит», а также учет колоссальной значимости ноотропных лекарственных средств свидетельствуют о целесообразности применения в медицинской практике данного фитопрепарата, который будучи дешевле «Пирацетама» в 3,6 раза, превосходит его по ноотропной активности в 2 раза.

В случае препарата «Ноотропил» преимущества по параметру «стоимость — эффективность» еще более показательны (табл. 1).

Таким образом, внедрение в медицинскую практику фитопрепаратов, обладающих ноотропным действием, а также отвечающих важнейшим требованиям доказательной медицины с точки зрения эффективности, безопасности себестоимости курса лечения, будет способствовать улучшению лекарственного обеспечения населения, решению актуальных проблем практической медицины.

Ноотропные фитопрепараты «Полиноофит» и другие флавоноиды, содержащие фенилпропаноиды и обладающие широким спектром фармакологической активности, целесообразно рассматривать как потенциальные средства для включения в перечень льготных лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В.А., Запесочная Г.Г., Куркин В.А. Родиола розовая (*Rhodiola rosea* L.): традиционные и биотехнологические аспекты получения лекарственных средств (обзор)// Хим.-фарм. журнал. — 1999. — Т.33, №1. — С.28-37.
2. Дашинамжилов Ж.Б., Диль А.А., Николаев С.М. Гепатопротективное действие фитосредства «Алкофоб» при алкогольном гепатите// Сиб. мед. журнал. — Иркутск, 2006. — №1. — С.69-71.
3. Дубищев А.В., Косарев В.В. Фармакология. — Самара: Содружество Плюс, 2005. — 102 с.
4. Дымшиеева Л.Д. Ноотропное действие комплексного растительного средства «Полиноофит»: Автореф. дисс... к.м.н. — Улан-Удэ, 2006. — 19 с.
5. Закиров И.Р. Оценка ишемии головного мозга в хирургии сонной артерии: Автореф. дисс... к.м.н. — Новосибирск, 2007. — 23 с.
6. Использование лекарственных растений в восстановительной медицине и фитотерапии онкозаболеваний, пострадиационных поражений и герантологии/ Под ред. А.Н. Разумова, А.И. Вялкова. — М., 2008. — 376 с.
7. Козин В.А. Фармакотерапевтическая эффективность геля «Тизоль» при лечении язвенной болезни желудка и ДПК: Автореф. дисс... к.м.н. — Улан-Удэ, 2007. — 18 с.
8. Куркин В.А., Дубищев А.В., Титова И.Н. Нейротропная активность фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды// Фармация. — 2003. — Т.51, №6. — С. 30-31.
9. Лоншакова К.С., Разуваева Я.Г., Убашиев И.О., Проконьев В.Н. Влияние фитосбора «Ноофит» на нарушение когнитивных функций у белых крыс, вызванных острой гипоксией и гиперкапнией// Вестник БГУ. — Медицина. — 2004. — Вып. 4, серия 11. — С.59-70.
10. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. — Новосибирск: Наука, 1992. — 153с.
11. Овчаренко Ю.С. Клиническая эффективность метаболической терапии в комплексном лечении хронической ишемии мозга: Автореф. дисс... к.м.н. — Томск, 2005. — 23 с.
12. Самылина И.А., Грицаенко И.С., Горчакова Н.К. Основные направления исследований лекарственных растений на современном этапе// Современные аспекты изучения лекарственных растений: Научные труды. — М., 1995. — Т.34. — С.3-6.
13. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень). — Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2004. — 292 с.
14. Соколов С.Я., Ивашихин В.М., Запесочная Г.Г. Исследования нейротропной активности новых веществ, выделенных из родиолы розовой// Хим.-фармац. журнал. — 1985. — Т.19, №11. — С. 1367-1371.
15. Титова И.Н. Определение фармакологической активности фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды: Дисс... к.м.н. — Самара, 2004. — 150с.
16. Хобракова В.Б., Аюшеева С.Ц. Влияние милдроната йодистого на состояние иммунной системы организма// Сиб. мед. журнал. — Иркутск, 2006. — №1. — С. 67-69.
17. Bauer R., Wagner H. Echinacea: Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Natur Wissenssohftler// Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. — 1990. — Vol. 7. — P. 247-301.
18. Kurkin V.A. Phenylpropanoids from Medicinal Plants: Distribution, Classification, Structural Analysis and Biological Activity// Chemistry of Natural Compounds. — 2003. — Vol. 39. №2. — P. 123-153.
19. Sreejayan Nair, Rao Mysore N.A. Free radical scavenging activity of curcuminoids// Arzneim — Forsch. — 1996. — Vol.46, №2. — P.169-171.

**Адрес для переписки:** 670000, Улан-Удэ, бульвар К. Маркса, 9-28.  
Профессору Жигаеву Геннадию Федоровичу — зав. кафедры госпитальной хирургии БГУ,  
проф., Очиров Олег Иванович — глав. врач Орликовской ЦРБ,  
Кривигина Елена Владимировна — врач-эндоскопист поликлиники № 1,  
Лудупова Евгения Юрьевна — глав. врач, к.м.н.,  
Ангапов Тимур Федорович — хирург Орликовской ЦРБ. Тел. (3012) 233624.

**ВЛИЯНИЕ «НЕФРОФИТА» НА ДИНАМИКУ СОДЕРЖАНИЯ АТФ В ИШЕМИЗИРОВАННЫХ ПОЧКАХ БЕЛЫХ КРЫС**

А.А. Торопова, С.В. Лемза, А.Г. Мондодоев, Е.В. Петров

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

**Резюме.** В работе представлены данные по влиянию «Нефрофита» на динамику содержания АТФ в ишемизированных почках белых крыс. Показано, что исследуемое средство способствует поддержанию и более быстрому восстановлению АТФ в период ишемии/реперфузии почек.

**Ключевые слова:** ишемия/реперфузия, АТФ, «Нефрофит».

**EFFECT OF «NEPHROPHYTE» ON THE ATP DYNAMICS IN ISCHEMIC KIDNEYS OF WHITE RATS**

A.A. Toropova, S.V. Lemza, A.G. Mondodoev, E.V. Petrov

(Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Director — D.Sc. (Biology), Prof. L.L. Ubugunov)

**Summary.** The paper deals with the influence of «Nephrophyte» on the ATP dynamics in ischemic kidneys of white rats. It has been shown that the phytopreparation under study promotes to preserve and restore ATP content during kidneys ischemia/reperfusion periods.

**Key words:** ischemia/reperfusion, ATP, «Nephrophyte».

Нефропатии любой этиологии в той или иной степени сопровождаются ишемией почек, которая в зависимости от степени выраженности значимо влияет на прогноз и исход заболевания.

Ишемия характеризуется быстрым снижением аденозин-5-трифосфата (АТФ) и ростом продуктов распада: аденозин, инозин и гипоксантин. Утрата клетками аденозина в результате его деградации в период ишемии снижает пул адениновых нуклеотидов, что приводит к повреждению клеток канальцев почек вследствие нарушения клеточного метаболизма. С другой стороны, накопление гипоксантина в период ишемии повышает продукцию активных форм кислорода (АФК) в момент реперфузии. Молекулярный кислород стимулирует окисление ксантиноксидазой гипоксантина и ксантина до мочевой кислоты; побочными продуктами этой реакции является генерация супероксид-аниона и перекиси водорода. Перекись водорода в присутствии  $Fe^{2+}$  быстро превращается в гидроксильный радикал. Получающиеся таким образом свободные радикалы атакуют различные клеточные структуры, в том числе ДНК, белки и липиды мембран. Следует заметить, что перекисное окисление липидов фатально сказывается на функционировании клеточных мембран, обостряя ишемические повреждения в момент реперфузии [7; 9]. Постишемические повреждения приобретают катастрофический характер, когда после восстановления кровотока лавинообразно нарастает продукция АФК, приводящая к некрозу или апоптозу клеток в зависимости от глубины ишемического стресса [4].

Таким образом, важным является повышение устойчивости организма к повреждающему действию ишемии/реперфузии. Так как, на этапе ранней реперфузии наряду с восстановлением кровообращения необходимо обеспечить оптимизацию клеточного метаболизма, поскольку в этот период происходят изменения в энергетическом обеспечении клеток, нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза и интенсивная генерация АФК. В совокупности эти факторы снижают способность клеток к восстановлению окислительного фосфорилирования, повреждают структуру митохондриальных и плазматических мембран, вызывая так называемый эффект «кислородного парадокса» [10]. В ряде исследований показано, что устойчивость внутренних органов к повреждающему действию ишемии/реперфузии возможно достичь путем ишемического пре- и/или посткондиционирования [1]. Еще одним вариантом решения этой проблемы, является разработка и применение лекарственных средств обладающих свойствами стабилизаторов клеточных мембран, антиоксидантов и метаболических корректоров. В последние годы усилия исследователей направлены на поиск фармакологических средств предотвращающих или смягчающих вредные последствия ишемии/реперфузии. Особого вни-

мания заслуживают средства природного происхождения, отличающиеся, как правило, широтой терапевтического действия, малой токсичностью и отсутствием побочных эффектов при их длительном применении.

В связи с этим, целью настоящей работы явилась оценка влияния комплексного средства «Нефрофит» на динамику изменения содержания АТФ в ишемизированных клетках почек белых крыс. В состав «Нефрофита» входят сухие экстракты трех видов лекарственных растений: *Arctostaphylos uva ursi* L. (листья), *Orthosiphon stamineus* Benth. (листья) и *Polygonum aviculare* L. (трава) в соотношении 2,5; 4,0; 3,5 [2]. Основанием для выбора послужил ранее установленный факт двукратного повышения активности пируваткиназы и ингибирование транспортных  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФаз под влиянием испытуемого фитосредства в модельных системах. Кроме того, показано, что исследуемое средство обладает выраженной антиоксидантной, мембраностабилизирующей и противовоспалительной активностью [6].

**Материалы и методы**

Опыты проведены на белых крысах линии Wistar обоего пола массой 200-230 г. Ишемию (I)/реперфузию (R) почек вызывали по методу [8]. После 40-минутной окклюзии почечной артерии кровотоки восстанавливали снятием зажимов. Продолжительность реперфузии составляла 0,1 и 4 часа.

Содержание АТФ определяли по методу Лампрехта и Тротшольца [5] в четырех группах животных: интактной (животные не получали «Нефрофит» и не подвергались ишемии/реперфузии), контрольной (животные подвергались ишемии/реперфузии), опытной группе 1 («Нефрофит» без ишемии/реперфузии) и опытной группе 2 («Нефрофит» + ишемия/реперфузия). В каждой группе животных было по 8 крыс. Водный раствор «Нефрофита» вводили внутривенно в дозе 150 мг/кг в объеме 10 мл/кг, превентивно, вечером до ишемии/реперфузии и утром за 1 час до ишемии органа.

Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по критерию Мана-Уитни с применением пакета программ Biostat 6.0. Значимые различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В результате ишемии происходило значительное снижение содержания АТФ в контрольной и опытной 2 группе животных (табл. 1). Наиболее резкое снижение содержания АТФ отмечалось в почках не подвергавшихся реперфузии ( $R_0$ ). Так, в паре «интакт — контроль» данный показатель снижался в 4 раза, а в паре «опыт 1 — опыт 2» — в 2,8 раза. Эти различия сглаживались по мере уве-

Таблица 1

Содержание АТФ в различных группах животных

Группа животных	Содержание АТФ в мкм на 1 г ткани		
	R <sub>0</sub>	R <sub>60</sub>	R <sub>240</sub>
Интактная (n=8) Контрольная (I/R) (n=8)	0.687±0.089 0.167±0.018*	0.819±0.047 0.402±0.034*	0.942±0.054 0.778±0.029
Опытная 1 («Нефрофит») (n=8) Опытная 2 (I/R) + «Нефрофит» (n=8)	0.756±0.140 0.267±0.096**	0.843±0.050 0.503±0.011**	0.955±0.068 0.831±0.024

Примечание: \* — различия значимы между интактной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$ ; \*\* — различия значимы между контрольной и опытной-2 группами при  $p \leq 0,05$ .

лечения продолжительности реперфузии, пока стали статистически неразличимы при R<sub>240</sub>.

Более быстрым сближение результатов было на фоне профилактического введения «Нефрофита». Интересно отметить достоверно более высокое содержание АТФ в ишемизированных клетках почек экспериментальных животных на фоне введения исследуемого фитосредства при R<sub>0</sub> и R<sub>60</sub>. Возможно, это свидетельствует об активации анаэробного гликолиза под влиянием «Нефрофита», поскольку в отсутствие кислорода происходит разобщение процесса окислительного фосфорилирования.

При 4-х часовой реперфузии (R<sub>240</sub>) также отмечалось более высокое содержание АТФ при введении «Нефрофита», хотя данный показатель и не достигал уровня значимости.

Полученные результаты свидетельствуют об «энергосберегающем» действии фитосредства при ишемии почек. Однако механизм этого явления неясен и для его установления необходимы дополнительные исследования. Исходя из фитохимического состава комплексного средства «Нефрофит» (свободные аминокислоты, сахара и полисахариды) и его способности ингибировать активность Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаз [3; 6] можно предположить два механизма его действия. Первый — активация анаэробного гликолиза в период ишемии и начальных этапов реперфузии. Второй — более экономичный расход энергии за счет подавления активности АТФаз. Например, было показано, что предварительное введение глюкозы при ишемии/реперфузии почек крыс приводит к более быстрому восстановлению уровня АТФ и снижению активации проапоптотического белка Bid [11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Чичерин И. Н. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов». — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. — 302 с.
2. Лемза С.В., Мондодоев А.Г., Николаев С.М. О влиянии растительного средства «Нефрофит» на активность каспазы-3 в ишемизированных клетках почек белых крыс // Сиб. мед. журнал. — Иркутск, 2008. — № 2. — С. 74-76.
3. Маркарян А.А., Аляутдин Р.А., Мондодоев А.Г. Аминокислотный состав нового растительного препарата «Нефрофит» и его роль в коррекции острой сублимации почечной недостаточности // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2004. — Т.137, № 2. — С. 190-194.
4. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс (патологические состояния и заболевания). — Новосибирск, 2008. — 283 с.
5. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. — Л., 1982. — 272 с.
6. Николаев С.М., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. Экспериментальная фитотерапия повреждений почек. — Улан-Удэ, 2003. — 185 с.
7. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 29-47.
8. Kauschal G.P., Singh A.B., Shah S.V. // Am. J. Physiol. — 1998. — V. 274, № 3. — P. F581-F595.
9. Vakur Bor M., Durmus O., Bilgihan A., et al. The beneficial effect of 2' — deoxycoformycin in renal ischemia-reperfusion is mediated both by preservation of tissue ATP and inhibition of lipid peroxidation // Int J. Clin Lab Res. — 1999. — Vol. 29. — P. 75-79.
10. Verma S, Fedak PWM, Eisele R.D. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. Circulation — 2002. — V. 105. — P. 2332-2336.
11. Wei Q, Alam M., Wang M-H., et al. Bid activation in kidney cells following ATP depletion in vitro and ischemia in vivo // Am J. Physiol Renal Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 803-809.

Адрес для переписки: Торопова Анята Алексеевна — к.б.н., м.н.с.  
Отдела биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН;  
тел.: 8 (3012) 43-47-43, E-mail: annator2008@mail.ru

# СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БРЕГЕЛЬ А.И., ХАНТАКОВ А.М., ЕВТУШЕНКО В.В. — 2009

## СОЧЕТАНИЕ СПОНТАННО ОБРАЗОВАВШЕГОСЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО СВИЩА И ХРОНИЧЕСКОЙ КРОВОТОЧАЩЕЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА

А.И. Брегель<sup>1,2</sup>, А.М. Хантаков<sup>2</sup>, В.В. Евтушенко<sup>2</sup>(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии, зав. — д.м.н. проф. С.Б. Пинский; <sup>2</sup>МУЗ Клиническая больница № 1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк)

**Резюме.** Представлено наблюдение больного со спонтанно образовавшимся гастродуоденальным свищом большого диаметра и хронической кровоточащей язвой желудка.

**Ключевые слова:** гастродуоденальный свищ, хроническая язва желудка, кровотечение, эзофагогастродуоденоскопия, диагностика, лечение.

## COMBINATION OF SPONTANEOUSLY DEVELOPED GASTRODUODENAL FISTULA AND CHRONIC BLEEDING GASTRIC ULCER

A.I. Bregel<sup>1,2</sup>, A.M. Hantakov<sup>2</sup>, V.V. Evtuschenko<sup>2</sup>

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1)

**Summary.** The paper presents follow-up supervision of the patient with spontaneously developed gastroduodenal fistula of enormous proportions and chronic bleeding gastric ulcer.

**Key words:** gastroduodenal fistula, chronic gastric ulcer, bleeding, esophagogastroduodenoscopy, diagnosis, treatment.

Спонтанное образование гастродуоденальных свищей, особенно протекающих без клинических проявлений и диагностированных при гастродуоденоскопии, является редкой патологией. Единственным методом достоверной дооперационной диагностики таких свищей является гастродуоденоскопия. Мы располагаем наблюдением сочетания острого язвенного желудочного кровотечения и спонтанно сформировавшегося гастродуоденального свища большого диаметра. Описания подобных наблюдений с успешной дооперационной эндоскопической диагностикой в доступной нам научной литературе мы не нашли.

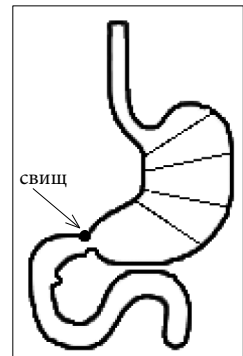
Больной Т. 57 лет доставлен в Клиническую больницу № 1 г.Иркутска 30.09.2008 с жалобами на рвоту «кофейной гущей». Считает себя больным в течение 3,5 час., когда после приема алкоголя появилась тошнота, рвота «кофейной гущей». В анамнезе постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет. Заболевания желудка, операции отрицает. Объективно состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, нормостеник. Цвет кожи и слизистых не изменён, подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, лимфоузлы не увеличены. Мышечная система развита удовлетворительно, костно-суставная система без особенностей. Грудная клетка не деформирована, при пальпации безболезненна, перкуторный звук легочной, дыхание везикулярное. Область сердца не изменена, тоны сердца ритмичные, ЧСС 74 в мин., шумов нет. Пульс на лучевых артериях удовлетворительного наполнения и напряжения, АД 110/80. Язык влажный, живот обычной формы и величины, не вздут, симметричен, участвует в дыхании, рубцов нет. При пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не выходит из-под края рёберной дуги, желчный пузырь, селезёнка не пальпируются. Поясничная область не изменена, почки, мочевого пузыря не пальпируются. При лабораторном исследовании крови: СОЭ — 30 мм/час, лейкоциты —  $7,4 \times 10^9$ ; эритроциты —  $4,12 \times 10^{12}$ ; Hb — 118 г/л. 30.09.2008г. через 30 мин. после поступления проведена экстренная эзофагогастродуоденоскопия для постановки диагноза.

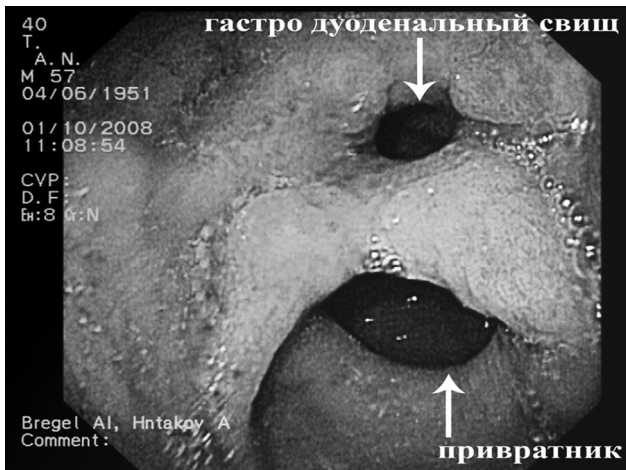
При эндоскопическом исследовании: пищевод свободно проходим, перистальтирует, слизистая розовая. Z-линия на 1,0 см выше кардии, с ровными контурами. Кардия в 40 см от резцов, перистальтирует, смыкается, свободно проходима. При инверсионном осмотре кардиальный жом

плотно охватывает аппарат. Желудок хорошо расправляется воздухом, перистальтика активная. В просвете большое количество темной жидкости в виде «кофейной гущи» с примесью алой крови и остатков пищи. Складки слизистой обычной высоты. Слизистая на видимых участках гиперемирована, отечна. В антральном отделе по малой кривизне определяется дефект слизистой округлой формы до 1,0 см в диаметре, вал воспаления вокруг дефекта не выражен, из дефекта тонкой струйкой подтекает алая кровь. Произведена аргон-плазменная коагуляция источника кровотечения. Кровотечение остановлено. Над привратником определяется овальной формы отверстие диаметром около 1,0 см, которое ведёт в луковицу двенадцатиперстной кишки (ДПК). Привратник симметричен, перистальтирует, смыкается, свободно проходима. Луковица ДПК деформирована, слизистая ее гиперемирована, отечна. Верхне-горизонтальная, нисходящая части не изменены.

Эндоскопическое заключение: острая язва антрального отдела желудка осложненная продолжающимся кровотечением малой степени интенсивности (Forrest 1B), гастродуоденальный свищ, рубцовая деформация луковицы ДПК, поверхностный гастродуоденит. Рекомендован эндоскопический контроль через сутки.

В последующие сутки состояние больного было стабильным, признаков рецидива кровотечения не отмечено. 01-10-2008г. с целью контроля за надёжностью эндоскопического гемостаза и уточнения диагноза проведена контрольная гастродуоденоскопия, при которой в просвете желудка имелась светлая жидкость, слизь, умеренное количество желчи. Складки слизистой обычной высоты. Слизистая на видимых участках гиперемирована, отечна в антральном отделе по малой кривизне определяется дефекта слизистой округлой формы размерами около 1,0 см в диаметре, вал воспаления выражен, дефект покрыт фибрином с вкраплениями бурого пигмента. Над привратником определяется входное отверстие гастродуоденального свища, овальной формы, раз-





Эндосфото 1.

мерами около 1,0 см, которое ведет в луковицу ДПК. (эндосфото 1). Привратник симметричен, перистальтирует,

звизет, свободно проходит. Луковица ДПК деформирована, слизистая ее гиперемирована, отечна, на правой боковой стенке определяется часть выходного отверстия гастро-дуоденального свища. Верхне-горизонтальная, нисходящая части ДПК не изменены. В просвете ДПК желчь.

**Заключение:** Хроническая язва антрального отдела желудка, без признаков рецидива кровотечения (Forrest 2С), гастро-дуоденальный свищ, рубцовая деформация луковицы ДПК, поверхностный гастродуоденит, недостаточность привратника, дуоденогастральный рефлюкс.

В дальнейшем состояние больного было стабильным, рецидива кровотечения не было. 6.10.2008г. был выписан из хирургического отделения. Рекомендовано проведение курса консервативной терапии с эндоскопическим контролем.

Таким образом, неотложная эзофагогастро-дуоденоскопия позволяет не только установить причину острого желудочного кровотечения и провести надёжный гемостаз с применением аргон-плазменной коагуляции, но и диагностировать такое редкое заболевание, как бессимптомно протекающий гастро-дуоденальный свищ большого диаметра.

**Адрес для переписки:** 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118,

Брегель Александр Иванович, зав. эндокринологическим отделением, профессор. Тел. (3952)703-717, e-mail: bregel@irk.ru

© ФОМИН С.А. — 2009

#### КОСМЕТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ЗАШИВАНИЯ КОНТАМИНИРОВАННОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ ПРИ АППЕНДЕКТОМИИ

С.А. Фомин

(Кафедра факультетской хирургии (зав. — профессор А.А. Чумаков) Ярославской государственной медицинской академии (ректор — профессор А.В. Павлов))

**Резюме.** Разработан и внедрён «Косметический способ зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии». Проведён анализ клинических результатов стационарного лечения. Изучены результаты амбулаторного послеоперационного лечения при использовании различных способов зашивания операционной раны. Показано уменьшение гнойно-воспалительных осложнений при использовании «Косметического способа зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии»

**Ключевые слова:** аппендэктомия, зашивание операционной раны, гнойно-воспалительные осложнения.

#### THE COSMETIC WAY OF MENDING CONTAMINATED OPERATIONAL WOUND IN APPENDECTOMY

S.A. Fomin

(Saratov State Medical Academy)

**Summary.** The cosmetic way of mending contaminated operational wound in appendectomy is developed and introduced. The analysis of clinical results of hospitalization is carried out. Results of out-patient postoperative treatment are studied in use of various ways of mending of an operational wound. Reduction of purulent-inflammatory complications in use of the cosmetic way of mending contaminated an operational wound is shown in appendectomy.

**Key words:** appendectomy, mending of an operational wound, purulent-inflammatory complications.

Косметический эффект после оперативного лечения зависит от способа зашивания раны и от используемого шовного материала. Качество шовного материала является одним из факторов, имеющих большое значение для заживления послеоперационной раны [2,4]. Вместе с тем остаются сомнения, что оставление в контаминированной ране инородного материала приводит к созданию более благоприятных условий для заживления раны в целом [3]. Высокий удельный вес гнойно-воспалительных осложнений в ургентной хирургии сдерживает широкое применение косметических швов.

Операционная рана при аппендэктомии традиционно зашивается послойно с использованием нерассасывающегося шовного материала. В литературе способы зашивания операционной раны в основном сводятся к способу зашивания кожи. Для зашивания кожи при аппендэктомии применяется несколько видов швов. Наиболее распространённым является простой узловый шов. Следующим по распространённости является шов

Донатти. Каждый из этих швов имеет свои преимущества и недостатки. Для самого распространённого простого узлового шва характерно нечёткое сопоставление краёв раны, трофические нарушения в стенках раны, часто возникающие «кожные метки». К недостаткам другого наиболее распространённого шва Донатти в ургентной хирургии следует отнести неудовлетворительный косметический результат вследствие образования грубых поперечных полос [1].

Мы рассматриваем способ зашивания операционной раны как многоэтапное действие, состоящее из нескольких последовательных и значимых мероприятий направленных на профилактику гнойно-воспалительных осложнений и косметических дефектов. Нами разработан и применяется «Косметический способ зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии» (приоритет №2008147994(062850) от 04.12.2008.). Каждый этап в разработанном нами способе имеет свою цель и решает поставленную перед ним задачу.

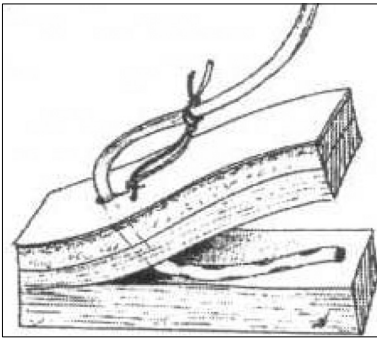


Рис. 1. Активная аспирация из подкожно-жировой клетчатки через отдельную контрапертуру.

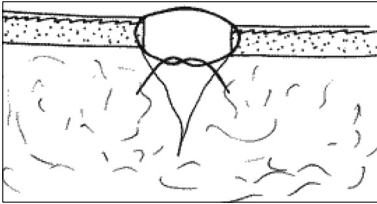


Рис. 2. Отдельный внутрикожный внутриузловой шов рассасывающимся шовным материалом.

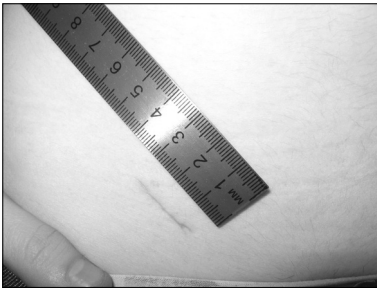


Рис. 3. Внешний вид послеоперационного рубца после аппендэктомии из «Косого параректального мини-доступа» при использовании «Косметического способа зашивания контаминированной операционной раны» через 1 месяц после операции.

Капрофил, Максон и др.). У пациентов с индексом массы тела более 26 и развитой подкожно-жировой клетчаткой используется активная аспирация из подкожно-жировой клетчатки через отдельную контрапертуру с помощью «Устройства для активного дренирования ран однократного применения с баллоном ёмкостью 250 см<sup>3</sup>» (ТУ 64-2-114-82) (рис. 1). Кожа зашивается отдельным внутрикожным внутриузловым швом, рассасывающимся шовным материалом со временем полной абсорбции до 90 дней (Викрил, ПА, Дексон и др.) (рис. 2). Цель оценить результаты использования оригинального способа зашивания послеоперационной раны.

### Материалы и методы

За период с 2003 по 2008 год разработанный нами косметический способ зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии был применён у 187 больных. Женщины — 146 (78,1%), мужчины — 41 (21,9%). Средний возраст — 23,9±0,7 лет. Контрольная группа составила 90 больных, женщины — 70 (77,8%), мужчины — 20 (22,2%), средний возраст — 24,4±0,9 лет. Операционная рана в контрольной группе зашивалась традици-

онно простым узловым швом нерассасывающимся шовным материалом. При обработке результатов исследования использовали среднюю арифметическую величину (M), стандартной ошибки среднего (m) и стандартного отклонения (StdDv). Нормальность распределения признака определяли по одновыборочному тесту Колмогорова-Смирнова. Оценка достоверности различий между средними величинами и показателями осуществлялась по критерию Стьюдента (при нормальном распределении признака). При отсутствии нормального распределения признака оценку достоверности различий в независимых выборках осуществляли по непараметрическому тесту Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Для статистической обработки данных применялась компьютерная программа компании «StatSoft» — Statistica 6.0.

### Результаты исследования

Результаты лечения острого аппендицита при использовании различных способов зашивания операционной раны представлены в таблице 1.

Различия между средними значениями длительности субфебрильной температуры тела в послеоперационном периоде основной и контрольной группах составили 0,5 дня при статистически значимых различиях между группами (U=6599, df=275, p=0,003634). Отсутствие субфебрильной температуры тела в послеоперационном периоде в основной группе отмечалось у 79 (42,2%) больных, в контрольной группе — у 26 (28,9%) больных.

Мы не ставили перед собой задачу любыми путями уменьшить длительность пребывания больных в стационаре после аппендэктомии из косого параректального мини-доступа, но при анализе историй болезни различие в длительности пребывания в стационаре после различных способов аппендэктомии составило 0,9 дня при статистических различиях между группами (W-W=3,297006, df=275, p=0,000977). В основной группе минимальная длительность пребывания в стационаре 4 дня отмечена у 15 (8%) больных, в контрольной группе у 1 (1,1%) пациентки по семейным обстоятельствам длительность стационарного лечения составила 4 дня.

Количество гнойно-воспалительных осложнений в основной и контрольной группе на этапе стационарного лечения представлено в таблице 2.

При использовании косметического способа зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии отмечалось уменьшение количества гнойно-воспалительных осложнений в основной группе в 3,9 раза по сравнению с контрольной группой, операционная рана в которой зашивалась традиционно с использованием нерассасывающегося шовного материала. Нагноение операционной раны в основной группе произошло у пациентов с индексом массы тела более 26 и наличием хронического заболевания. Операционная травма привела к обострению у данных пациентов в 2 случаях хронического бронхита и в 1 случае обостре-

Таблица 1

Ближайшие результаты лечения острого аппендицита при использовании различных способов зашивания операционной раны

Критерий	Косметический способ, M±m, n=187	Традиционный способ, M±m, n=90	Тест	Уровень значимости, p
Длительность субфебрильной температуры, дни	1,1±0,1 StdDv=1,3 p<0,01*	1,6±0,2 StdDv=1,6 p<0,01*	U=6599**	0,003634
Длительность стационарного лечения, койко-день	7±0,1 StdDv=1,5 p<0,01*	7,9±0,4 StdDv=3,8 p<0,01*	3,297006***	0,000977

\* — тест Колмогорова-Смирнова

\*\* — тест Манна-Уитни

\*\*\* — Wald-Wolfowitz Runs Test

Таблица 2  
Гнойно-воспалительные осложнения в области  
оперативного вмешательства после различных способов  
зашивания операционной раны

Вид осложнения	Косметический способ, n=187	Традиционный способ, n=90
Нагноение операционной раны	3 (1,6%)	6 (6,7%)
Гематома операционной раны	3 (1,6%)	2 (2,2%)
Серома операционной раны	1 (0,5%)	3 (3,3%)
Инфильтрация краев раны	1 (0,5%)	4 (4,4%)
Всего:	8 (4,28%)	15 (16,67%)

нию хронического пиелонефрита.

Гематома операционной раны в основной группе располагалась над апоневрозом наружной косой мышцы живота, что вызвано особенностью зашивания кожи отдельным внутрικοжным внутриузловым швом. В контрольной группе гематома операционной раны располагалась под апоневрозом наружной косой мышцы живота и требовалась хирургическая обработка гнойного очага под внутривенным наркозом.

Инфильтрация краёв операционной раны в основной группе отмечалась у пациентки с аллергической реакцией на шовный материал. В контрольной группе инфильтрация краёв операционной раны, вероятно, была вызвана наличием в ране микроорганизмов в количестве ниже  $10^5$  КОЕ/см<sup>2</sup>, что обусловлено обработкой раны 0,5% водным раствором хлоргексидина, который не во всех случаях способствует полной санации операционной раны.

Анализ результатов амбулаторного лечения после различных способов зашивания операционной раны проводился на основании изучения амбулаторных карт пациентов. Результаты длительности амбулаторного лечения представлены в таблице 3.

В основной группе амбулаторные карты в поликлинике были выявлены у 108 (57,8%) больных, в контрольной группе у 75 (83,3%) больных. Пациенты, не проходившие амбулаторного лечения по месту регистрации, относились к категории иногородних студентов, преподавателей, работников частных организаций и неработающих.

Из количества больных в основной группе проходивших амбулаторное лечение 43 (39,8%) пациента обращались в поликлинику однократно, в контрольной группе таких пациентов было 9 (10%). Однократное обращение в поликлинику отмечалось у пациентов относящихся к категории школьников, студентов, преподавателей и работников частных организаций. Внешний вид послеоперационного рубца через 1 месяц после операции при использовании косметического способа зашивания контаминированной операционной раны показан на рисунке 3.

У 2 (1,9%) больных в основной группе длительность амбулаторного лечения составила 1 день. Минимальная длительность амбулаторного лечения в 4 дня отмечалась у 1 (1,1%) пациента в контрольной группе.

Количество осложнений в области операционной раны на этапе амбулаторного лечения после различных способов зашивания операционной раны показано в таблице 4.

Гнойно-воспалительные осложнения в области хирургического вмешательства приводили к увеличению длительности амбулаторного лечения. У 3 (2,8%) пациентов основной группы потребовалась повторная го-

спитализация с выполнением хирургической обработки гнойного очага под внутривенным наркозом. В контрольной группе таких пациентов оказалось 5 (6,7%).

К концу амбулаторного лечения у 16 (8,56%) пациентов основной группы сформировался гипертрофический послеоперационный рубец. При отсутствии осложнений со стороны операционной раны в основной группе формирования гипертрофического рубца не отмечалось. В контрольной группе гипертрофический рубец сформировался у 39 (43,3%) пациентов, что вызвано не только наличием гнойно-воспалительных осложнений в области операционной раны, но и расхождением краёв раны в послеоперационном периоде после снятия швов при нечетком сопоставлении краёв раны во время операции.

Таблица 4  
Осложнения на этапе амбулаторного лечения  
после аппендэктомии после различных способов  
зашивания операционной раны

Вид осложнения	Косметический способ, n=108	Традиционный способ, n=75
Нагноение в области послеоперационного рубца	4 (3,7%)	6 (8%)
Серома в области послеоперационного рубца	4 (3,7%)	11 (14,7%)
Всего:	8 (7,4%)	17 (22,7%)

В отличие от традиционного способа зашивания операционной раны предлагаемый нами способ сочетает в себе ряд преимуществ:

1. Периоперационная антибиотикопрофилактика цефалоспориновыми антибиотиками третьего поколения способствует снижению риска инфицирования области хирургического вмешательства гематогенным и лимфогенным путём в ближайшем послеоперационном периоде.

2. Обработка операционной раны 0,5% водноспиртовым 70% раствором хлоргексидина с экспозицией 1-2 минуты снижает уровень контаминации операционной раны и эффективна в отношении большинства микроорганизмов.

3. Зашивание апоневротической части наружной косой мышцы живота отдельными узловыми швами с использованием монофиламентного рассасывающегося шовного материала со временем полной абсорбции около 200 дней способствует формированию полноценного рубца до момента полной абсорбции шовного материала. Монофиламентная нить оказывает меньшее влияние на окружающие ткани.

4. Использование активной аспирации у пациентов с индексом массы тела более 26 и развитой подкожно-жировой клетчаткой ликвидирует полость, возникающую при зашивании кожи отдельным внутрικοжным внутриузловым швом, что снижает риск возникновения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

5. Зашивание операционной раны отдельным внутрικοжным внутриузловым швом способствует формированию тонкого линейного рубца с отсутствием «кожных меток».

6. Отдельный внутрικοжный внутриузловой шов среди всех узловых швов обеспечивает наилучший косметический эффект и адаптацию краев раны.

7. Использование рассасывающегося шовного материала со временем полной абсорбции до 90 дней достаточно для формирования полноценного рубца на коже.

8. Нет необходимости снимать швы. Процедура снятия швов является для пациентов раздражающим, стрессовым фактором.

Таблица 3  
Длительность амбулаторного лечения после аппендэктомии  
при различных способах зашивания операционной раны

Критерий	Косметический способ, M±m, n=108	Традиционный способ, M±m, n=75	Тест	Уровень значимости, p
Длительность амбулаторного лечения	13,9±0,5 StdDv=5,5 p<0,01*	16,1±0,6 StdDv=5,3 p<0,15*	U=3063**	0,005123

\* — одновыборочный тест Колмогорова-Смирнова

\*\* — тест Манна-Уитни.



Разработанный нами косметический способ зашивания контаминированной операционной раны при аппендэктомии способствует снижению количества

гнойно-воспалительных осложнений в области операционной раны и уменьшению длительности лечения пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абелевич А.И.* Зашивание кожной раны//Нижегородский медицинский журнал. — 2003. 1. — С. 128-132.
2. *Оскретков В.И.* Современные хирургические нити и иглы. Барнаул, 1997. — 31с.
3. *Пишенисов К.П.* Роль определений, понятий и терминов в ста-

новлении специальности «Пластическая хирургия»//Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2004. №1. — С. 8-11.

4. *Шалимов А.А., Фурманов Ю.А., Соломко А.В.* Игла, нить, шов-технические основы хирургии. клин. хирургия. — 1981.— №10. — С. 61-67.

**Адрес для переписки:** 150023, Ярославль, Гагарина 12, МКУЗ МСЧ НЯ НПЗ, хирургическое отделение.  
Тел. раб. (4852) 442664, моб. 89066376804. E-mail: Hirurg-Fomin@yandex.ru

© ГАЛОНСКИЙ В.Г., РАДКЕВИЧ А.А. — 2009

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗАМЕЩАЮЩЕГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПОЛНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО ПОСТРЕЗЕКЦИОННОГО ДЕФЕКТА

*А.А. Радкевич, В.Г. Галонский*

(НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, директор — д.м.н., проф. В. Т. Манчук, НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете, директор — д.т.н., проф. В. Э. Пюнтер, Красноярск, Томск)

**Резюме.** Представлен клинический случай успешной медико-социальной реабилитации больного с пострезекционным верхнечелюстным дефектом, характеризующимся полным отсутствием правой и левой верхних челюстей, замещающим протезированием пустотелым чашеобразным протезом-обтуратором с литым никелид-титановым базисом.

**Ключевые слова:** верхнечелюстной дефект, протез-обтуратор, никелид титана.

### A CLINICAL CASE STUDY OF RESTORATIVE DENTAL PROSTHETICS OF TOTAL POSTRESECTIONAL MAXILLARY DEFECT

*A.A. Radkevich, V.G. Galonsky*

(Research Institute of Medical Problems of the North of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Institute of Medical Materials and Shape Memory Implants a subdivision of Tomsk State University, Krasnoyarsk)

**Summary:** The article describes a clinical case study of successful social and medical rehabilitation of a patient with postresectional maxillary defect, accompanied by the absence of the left and right upper jaw. The defect was restored by restorative dental prosthetics using a hollow cup-shaped obturator prosthesis based on titanium nickelide.

**Key words:** maxillary defect, obturator prosthesis, titanium nickelide.

Наибольшие сложности в обеспечении эстетической и функциональной эффективности ортопедической реабилитации больных с верхнечелюстными пострезекционными дефектами возникают в клинических ситуациях, характеризующихся полным отсутствием правой и левой верхних челюстей, сообщения о которых в отечественной и зарубежной литературе единичны. В историческом аспекте для обеспечения должной фиксации зубочелюстного протеза в таких случаях использовали пружины Фощара, внеротовые усы и опорную головную шапочку, подвешивание протеза к костям лицевого скелета [3]. К.В. Coffey (1984) предлагал протез-обтуратор с латексным надувным шаром, снабженным клапанной системой, соединенным с твердым базисом протеза, для большего использования зон поднутрений дефекта с целью анатомической ретенции [8]. В.В. Тарасов (1960) для фиксации протеза на беззубой верхней челюсти с дефектом альвеолярного отростка и твердого неба [7] и В.И. Гаушкин с соавт. (1990) для замещения обеих отсутствующих верхних челюстей [1] разработали аналогичные конструкции пустотелого обтуратора с фиксирующим пелотом, входящим в один из носовых ходов, Е.А. Ванштейн с соавт. (1990) применили протез с зацепными ретенционными элементами, взаимодействующими со спицами, проведенными через скуловые кости [2], А.П. Перевезенцев (2005) оптимизировал форму альвеолярного отростка протеза и постановку искусственных зубов [5].

Приводим наше клиническое наблюдение. Больной Ц., 66 лет, обратился для проведения замещающего верхне-

челюстного протезирования. Из анамнеза: ранее выполнена резекция правой и левой верхних челюстей по поводу злокачественной опухоли. Объективно: нарушение конфигурации лица за счет западения мягких тканей верхней губы. Открывание рта в полном объеме, не затруднено. Определяется отсутствие правой и левой верхних челюстей, изъят покрыт грануляционной тканью. Зубная формула: 33, 32, 31, 41, 42, 43, 44. Фонетическое обследование больного с помощью разработанного способа диагностики нарушений речевой функции, включающего оценку произношения звуков и разборчивости речи (гнусавости) с помощью карты-опросника, с последующим математическим вычислением процента дефектности речи [6] показало, что нарушено произношение звуков — а, б, в, г, д, ж, з, и, й, к, л, н, р, с, т, у, ф, ц, ш, щ, э, ю; коэффициент разборчивости речи — 5; величина

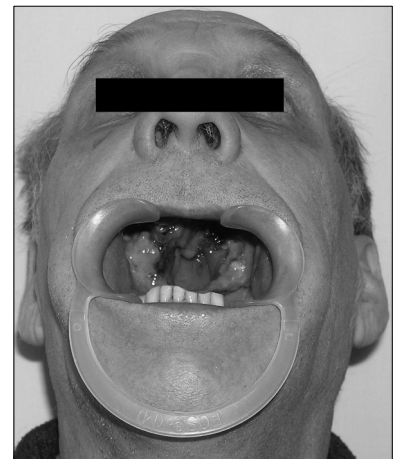


Рис. 1. Состояние полости рта больного Ц. до лечения.

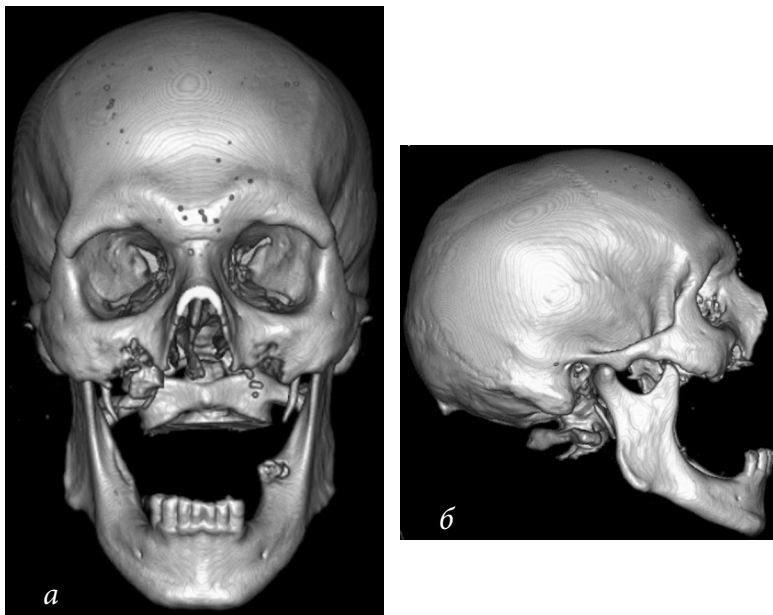


Рис. 2. Больной Ц., объемное компьютерное рентгеновское изображение черепа: а — фронтальная проекция, б — правая латеральная проекция.

нарушения речевой функции — 62,7%. DS: Отсутствие правой и левой верхних челюстей. Частичная нижнечелюстная адентия, II класс по Кенеди. Лечение: после тампонады носовых ходов со стороны верхнечелюстного дефекта влажными марлевыми салфетками с помощью стандартной слепочной ложки получили ориентировочный оттиск изъяна эластичной слепочной массой, изготовили гипсовую модель и по ней индивидуальную ложку из акриловой пластмассы, позволяющая проснять внутренний рельеф изъяна. Повторно тампонируют носовые ходы и с помощью индивидуальной ложки эластичной слепочной массой получили функционально оформленный, с помощью пальцевого массирования щечных областей и проб на герметичность, оттиск верхнечелюстного дефекта. Изготовили рабочую модель из высокопрочного гипса. Разметили границы базиса верхнечелюстного протеза-обтуратора, перекрывая края дефекта по всей окружности, в глубину изъяна с покрытием зон поднутрений и участков анатомической ретенции таким образом, чтобы латеральные стенки обтуратора перекрывали щечный рубцовый тяж (место соединения слизистой оболочки щеки на уровне бывшего преддверия полости рта и зоны хирургического дефекта), имели максимально возможную высоту, покрывая сохранившиеся костные структуры дна дефекта и оставляя открытыми проекцию носовых ходов. Дублировали рабочую модель и изготовили ее копию из огнеупорной массы. Моделировали металлический каркас протеза-обтуратора путем нанесения разогретого воска по размеченным границам базиса. Изготавливают ограничитель базиса по всей окружности изъяна в виде полоски шириной до 2 мм и формировали дугообразные скобы в проекции вершины рубцового тяжа из восковых заготовок толщиной 0,3 мм, шириной 3-5 мм, высотой 2-2,5 мм, на расстоянии 5-10 мм друг от друга. Создавали литниковую систему и изготавливали литейную форму. Опoку на вибростоле заполняли огнеупорной массой и выдерживали до полного затвердевания. Выплавляли воск при температуре 300 °С в течение 30 минут, литейную форму прокачивали до температуры 950 °С в течение 30-40 минут, после чего температуру увеличивали до 1230-1250 °С на 20-30 секунд, проводили плавку литейного сплава «Титанид» (Регистрационное удостоверение федеральной службы по надзору в сфере ЗО и СР № ФС 01012006/3796-06 от 26.12.2006; Сертификат соответствия ГОСТа России № РОСС RU.АЯ79.ВО3433) [4] и вращали всю систему тигля с опoкой. Под действием центробежной силы расплавленный металл заполнял опoку, способствуя получению однородной

структуры отливки за счет его равномерного уплотнения по всему объему. После окончания литья опoку охлаждали до комнатной температуры, отливку удаляли из опoки, очищали в пескоструйном аппарате, срезали литники. Никелид-титановый каркас подвергали химической полировке в смеси азотной, плавиковой кислот и воды (в соотношении 4:1:4), с последующей припасовкой в ротовой полости и покрытием со стороны соединения с пластмассовой частью протеза составом, исключающим просвечивание металла через пластмассу (например «Коналор»), после чего на нем формировали восковой окклюзионный валик. Металлический каркас с окклюзионным валиком вводили в полость рта пациента и определяли положение верхней губы, коррекцию положения которой выполняли, добавляя или удаляя воск на вестибулярную поверхность. Определяли высоту валика в переднем участке учитывая то, что его край должен находиться на уровне нижнего края верхней губы или выступать из-под него на 1,0-1,5 мм. Далее определяли высоту нижнего отдела лица при положении нижней челюсти в состоянии физиологического

покоя. На лице больного отмечают две точки: одну — выше, другую — ниже ротовой щели. Расстояние между точками измеряли при помощи специально подготовленного циркуля и фиксировали на восковой пластине. Верхнечелюстной окклюзионный валик припасовывали к нижнему зубному ряду таким образом, чтобы при смыкании расстояние между отмеченными точками было меньше, чем в состоянии физиологического покоя на 2-3 мм. На валик наносили технические линии для постановки фронтальных зубов — срединная линия, линии кльков и улыбки. Припасованный таким образом верхнечелюстной окклюзионный валик с никелид-титановым каркасом удаляли из ротовой полости, окклюзионную поверхность валика разогревали над пламенем спиртовки и покрывали мелкодисперсным абразивом — кварцевым песком. Подготовленные таким образом окклюзионный валик вводили в полость рта пациента и просили его выполнить различные жевательные движения, при которых происходил процесс притирки воскообразной окклюзионной поверхности валика к нижнему зубному ряду. Макро- и микронеровности сглаживались, а структура окклюзионной поверхности приводилась в соответствие с характером движений нижней челюсти и индивидуальным особенностям жевательного аппарата. Сформированный окклюзионный валик послужил макетом индивидуальной окклюзионной поверхности и ориентиром для постановки зубов в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Затем из пластинки базисного воска формировали пластинку в виде крышки, закрывающую проекцию небной части протеза, и закрепляли ее по краям у основания окклюзионного валика с оральной поверхности разогретым воском. Металлический каркас с окклюзионным валиком и небным сводом вводили в полость рта пациента и просили его выполнить различные речевые тесты. Периодически



Рис. 3. Гипсовая модель верхнечелюстного дефекта больного Ц.

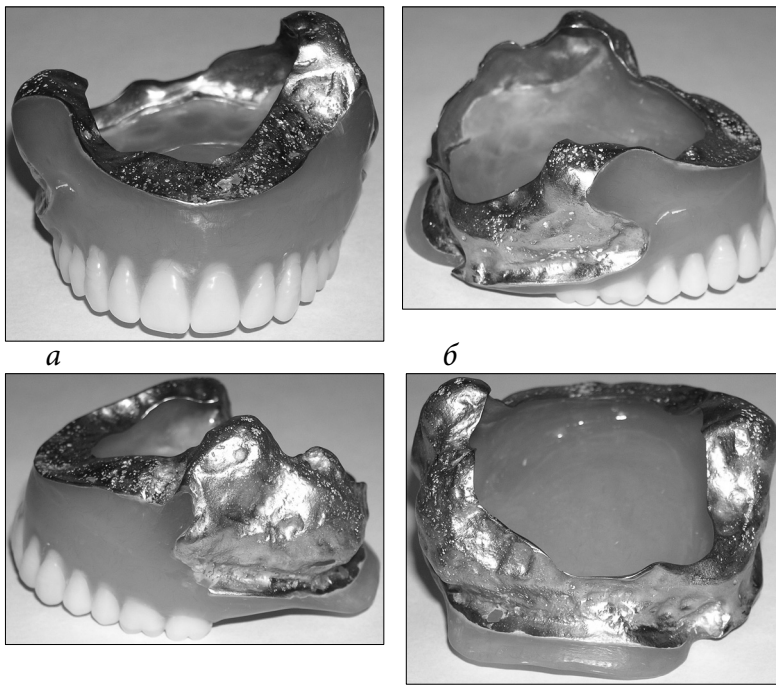


Рис. 4. Верхнечелюстной протез-обтуратор больного Ц.: а — фронтальная проекция, б — правая латеральная проекция, в — левая латеральная проекция, г — задняя проекция.

вынимали и разогревали небную часть конструкции, функционально фонетически моделируя необходимую форму и уровень небного свода, обеспечивающие максимальное восстановление речевой функции. После определения центрального соотношения челюстей никелид-титановый каркас с верхнечелюстным восковым макетом и нижнечелюстную гипсовую модель фиксировали в анатомическом артикуляторе, проводили постановку искусственных зубов. Отмоделированный протез гипсовали в кювету, состоящую из двух частей, дна и крышки (кювета снабжена пазами и выступами для фиксации ее разъемных частей). В нижнюю часть кюветы гипсуют восковую репродукцию протеза с никелид-титановой частью базиса в вертикальном положении, затем устанавливают верхнюю часть кюветы и заполняли ее жидким гипсом на вибростоле. Кювету выдерживали до полного затвердения гипса под давлением. После удаления воска методом выпаривания кювету раскрывали, изолировали поверхность гипсовых форм разделительным

лаком. Верхнюю часть кюветы заполняли тестообразной акриловой пластмассой, соединяли половины кюветы и прессовали в вертикальном направлении. Пластмассу полимеризовали. Извлекали протез из кюветы, проводили его шлифовку и полировку, а затем припасовку в ротовой полости.

Верхнечелюстной протез-обтуратор состоял из искусственных зубов и двуслойного базиса, выполненного из никелид-титанового сплава и акриловой пластмассы в виде пустотелой чашеобразной конструкции, перекрывающей края дефекта по всей окружности, в глубину изъяна с покрытием зон поднутрений и участков анатомической ретенции таким образом, чтобы латеральные стенки обтуратора перекрывали щечный рубцовый тяж, имели максимально возможную высоту, покрывая сохранившиеся костные структуры дна дефекта и оставляя открытыми проекцию носовых ходов. При этом устья выводных протоков околоушных слюнных желез не перекрывались базисом протеза, обеспечивая свободное выделение слюны в полость рта.

Адаптация к протезу-обтуратору в течение семи дней. Функция речи восстановлена в полном объеме. Результаты спирометрического исследования, полученные путем сравнения показателей максимальной скорости выдоха пациента без протеза с открытыми и закрытыми носовыми ходами, с протезом и открытыми носовыми ходами, полученных с применением спирографа «Микропик» (рег. удост. МЗ РФ № 2002/988), фирмы «Микро Медикал Лтд.» (Великобритания), представлены в таблице:

Величина максимальной скорости выдоха, л/мин		
Без протеза с открытыми носовыми ходами	Без протеза с закрытыми носовыми ходами	С протезом и открытыми носовыми ходами
210	460	460

Восстановление речевой функции и идентичность показателей максимальной скорости выдоха без протезов с закрытыми носовыми ходами, с протезами и открытыми носовыми ходами свидетельствовали о полноценной обтурации дефекта. Больной может принимать жидкую и мягкую пищу.

Таким образом, форма латеральных стенок обтуратора, формирующая выпуклость мягких тканей щек, способствует лучшей фиксации протеза, за счет обратной конусности. Особенности технологии изготовления базиса протеза, позволяющей повторять сложный рельеф изъяна, исключить контакт пластмассы с опорными тканями протезного ложа и минимальная усадка никелида титана при литье обеспечивают высокую точность соответствия протеза протезному ложу, увеличение эффективной площади ретенции и, как следствие, полную обтурацию верхнечелюстного дефекта, что позволяет наиболее оптимально распределить поток воздушной струи в процессе речеобразования. Функционально-фонетическое моделирование воскового макета будущего зубного ряда, формы и уровня небного свода, в сочетании с чашеобразной формой обтуратора, компенсирующей резонаторные свойства придаточных полостей носа и моделирующей тембр голоса, способствуют восстановлению речевой функции в максимально

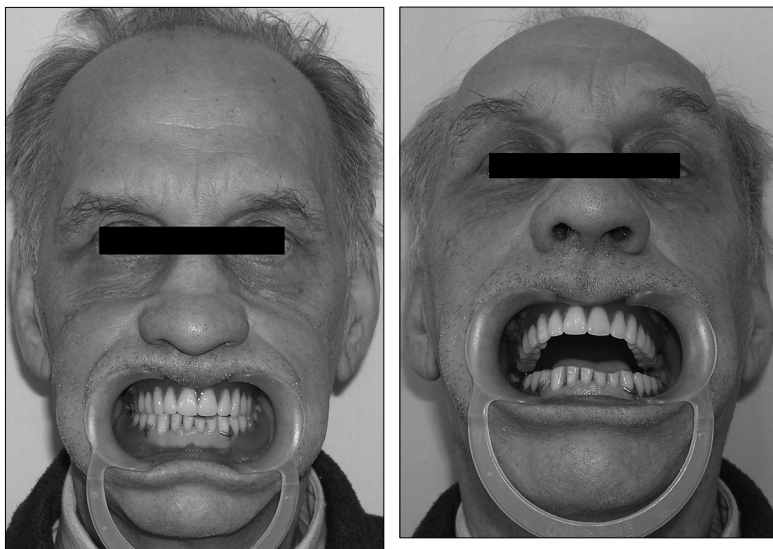


Рис. 5. Протезы в полости рта больного Ц.: а — положение закрытого рта, б — положение открытого рта.

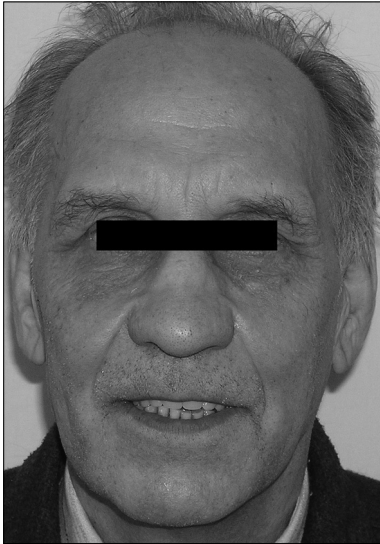


Рис. 6. Большой Ц. после лечения.

повышая гигиенические характеристики протеза за счет эффекта «чернильницы невыливайки» при наклонах головы в различных направлениях до 5-10° к горизонтальной плоскости. Данные обстоятельства в совокупности позволили выполнить эффективную медико-социальную реабилитацию больного.

возможном объеме. Восстановленное носовое дыхание, согревание воздуха в полости носа, за счет теплорезонирующей функции чашеобразного obturатора с сохраненных участков слизистой оболочки на пути воздушного потока предупреждает развитие простудных заболеваний. Чашеобразная форма obturатора в условиях постоянной носовой секреции предотвращает воспаление и атрофию тканей протезного ложа,

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. 1537239 СССР, МКИ А61С 13/00. Протез для закрытия неба после полной резекции верхней челюсти / В.И. Гаушкин, И.А. Бернцева (СССР). Заявл. 21.07.1987; Опубл. 23.01.1990, Бюл. № 3.
2. А. с. 1586679 СССР, МКИ А61С 13/107. Устройство для замещения полного дефекта обеих верхних челюстей / Е.А. Ванштейн, Л.П. Мальчикова, А.А. Дацко, В.А. Петренко (СССР). Заявл. 04.05.1988; Опубл. 23.08.1990, Бюл. № 31.
3. Оксман И. М. Челюстно-лицевая ортопедия. — М.: Медгиз, 1957. — 248 с.
4. Пат. 2162667, Российская Федерация, МПК А61С 13/20, А61К 6/04. Литейный стоматологический сплав / Заявители и патентообладатели В.Э. Гюнтер, П.Г. Сысолятин, Ф.Т. Темерханов, В.Н. Ходоренко и др. Заявл. от 27.04.1999; опубл. 10.02.2000.
5. Пат. 2246282, Российская Федерация, МПК А61С 13/007. Способ формирования альвеолярного отростка с искусственными зубами при полном отсутствии верхней челюсти / Заявители и патентообладатели А. П. Перевезенцев. Заявл. от 17.07.2003; опубл. 20.02.2005.
6. Пат. 2284744, Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ диагностики нарушений речевой функции / Заявители и патентообладатели В.Г. Галонский, А.А. Радкевич. Заявл. от 15.02.2005; опубл. 10.10.2006, Бюл. № 28
7. Тарасов В.В. Способ фиксации протеза на беззубой верхней челюсти с дефектом твердого неба и альвеолярного отростка // Стоматология. — 1960. — № 4. — С. 70-71.
8. Coffey K.W. Obturation of congenital or acquired intraoral anatomic defects // J. Prosthet. Dent. — 1984. — V. 52, № 4. — P. 559-560.

Адрес для переписки: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3«Г», НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН — Галонский Владислав Геннадьевич, кандидат медицинских наук, тел. (391) 2231963

© ГОЛУБ И.Е., ПИНСКИЙ С.Б., НЕТЕСИН Е.С. — 2009

## ПОСТИНТУБАЦИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТРАХЕИ

И.Е. Голуб, С.Б. Пинский, Е.С. Нетесин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. С.Б. Пинский, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. — д.м.н., проф. И.Е. Голуб)

**Резюме.** В представленной статье приводится анализ литературных данных о ятрогенных повреждениях трахеи. Рассмотрены наиболее значимые механизмы их формирования, вопросы клиники, диагностики и лечения. Приведено собственное наблюдение успешного лечения постинтубационного разрыва трахеи.

**Ключевые слова:** ятрогенные повреждения трахеи, постинтубационные разрывы трахеи, осложнения общей анестезии.

## POSTINTUBATIONAL DAMAGE OF TRACHEA

I.E. Golub, S.B. Pinsky, E.S. Netesin  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In introduced article the analysis of literary data about iatrogenic damages of a trachea is given. The most significant mechanisms of their formation, questions of clinic, diagnostics and treatment are surveyed. Natural observation of successful treatment of postintubational trachea breakage is given.

**Key words:** iatrogenic damages of trachea, postintubational breakages of a trachea, complication of general anaesthesia.

Успехи и достижения хирургии за последние 3 десятилетия привели к неуклонному росту количества выполняемых оперативных вмешательств, что в значительной степени обусловлено совершенствованием старых и развитием новых методов анестезии. Вместе с тем, это способствовало увеличению ряда специфических интра- и послеоперационных осложнений. К числу таких осложнений относятся повреждения трахеи, обусловленные ее интубацией при проведении многокомпонентной анестезии с управляемым дыханием, и в ряде случаев при фиброзофагогастро-дуоденоскопии.

Повреждение трахеи при интубации относится к числу редких и серьезных ятрогенных осложнений, вместе с тем, отсутствие в литературе статистических данных не дает истинного представления о их частоте. В большинстве публикаций представлены единичные наблюдения, в которых приводятся различные причины и возможные механизмы их возникновения, неоднозначные показания к выбору лечебной тактики.

Появившиеся только в последние годы значительное количество сообщений, свидетельствует о возросшем интересе к профилактике, диагностике и лечению этого

весьма редкого осложнения современного эндотрахеального наркоза.

Так, по данным ряда авторов, частота повреждения трахеи при интубации составляет от 0,05 до 0,19% [11,16], а N. Varbetakis и соавт. (2008) отмечает подобные осложнения в 1% всех интубаций [7].

По мнению L.Lampl (2004) повреждение трахеи и бронхов встречается примерно в 1 случае на 20 000 интубаций однопросветными интубационными трубками и значительно возрастает (до 1:200) при использовании двухпросветных трубок. Данные показатели основываются на наблюдении автором 27 ятрогенных повреждениях трахеи (19) и бронхов (8) за период с 1986 по 2002 гг. [17]

S.Leinunga и соавт. (2006) привели данные о 42 пациентах, у которых повреждение трахеи было обусловлено проведением дилатационной трахеостомии и интубацией [18].

В 2006 г. M. Conti и соавт. опубликовали данные о 30 пациентах с постинтубационными повреждениями трахеи за период с 1993 по 2006 гг. Все больные подверглись оротрахеальной интубации (16 в связи с различными оперативными вмешательствами, 14 — при острой дыхательной недостаточности или сердечно-легочной реанимации), при этом трудная интубация отмечалась у 9 пациентов. По результатам исследования было сделано заключение о существенном влиянии условий выполнения интубации трахеи, так как чаще повреждения трахеи происходят в случаях выполнения экстренной интубации — 29% [8].

В.Д. Паршин и соавт. (2006) сообщили о 33 больных с изолированными постинтубационными повреждениями трахеи, находившимися на лечении в Российском научном центре хирургии РАМН и НИИ им. Н.В. Склифосовского с 1963 г. [4]

По данным А.Н. Погодиной и соавт. (2008) в отделении неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ им. Н.В. Склифосовского за 15 лет (с 1992 по 2007 г.г.) находилось на лечении 308 человек с механическими повреждениями трахеи и их последствиями. Из них, только у 23 были разрывы трахеи интубационной трубкой (у 20 после плановых оперативных вмешательств).

Об одном наблюдении благоприятного исхода повреждения трахеи при проведении эндотрахеального наркоза сообщили С.И. Лазарев и Т.В. Трунина (2008).

А.Ф. Романчишен (2008) сообщил о разрывах трахеи вследствие перераздувания манжетки интубационной трубки у 4 (0,2%) из 19197 оперированных больных по поводу заболеваний щитовидной железы.

По мнению большинства авторов, ятрогенные повреждения трахеи чаще связаны с грубой интубацией, многократными попытками интубации, неправильно подобранным размером интубационной трубки, использованием несоответствующих стилетов, перераздуванием герметизирующей манжетки интубационной трубки [3,8,9].

Среди прочих причин, способствующих развитию повреждения трахеи, указывается предшествующая стероидная и лучевая терапия, ХОБЛ, трахеомалация [14].

Отмечаются также и другие факторы риска — возраст старше 50 лет и пол, женщины и дети чаще подвержены трахеальным повреждениям [7,15,21].

Безусловно, основной причиной повреждения трахеи при интубации является механическое воздействие, однако механизмы его могут быть различны. В литературе рассматриваются два основных механизма повреждения трахеи: 1) связанные с прямой механической травмой трахеи и бронхов; 2) связанные с нарушением кровообращения слизистой трахеи [9,18,23].

Прямая травма трахеи обусловлена грубыми и многократными попытками интубации трахеи, несоответствием размера интубационной трубки и диаметра трахеи, использованием жестких проводников, значи-

тельным перераздуванием герметизирующей манжетки интубационной трубки.

Вторая причина в большинстве случаев связана с длительным пребыванием интубационной трубки в трахее и отсутствием контроля за давлением в манжетке [14,19,20].

При проведении интубации трахеи кривизна и жесткость интубационной трубки регулируется введением в ее просвет проводника, что обеспечивает достаточную жесткость и управляемость трубкой, но в тоже время при грубом выполнении манипуляции может способствовать травмированию трахеи. Выбор размера трубки — это всегда своего рода компромисс между желанием увеличить поток дыхательной смеси, которая достигается при большем диаметре трубки, и сведением к минимуму риска травмы дыхательных путей при выборе меньшего диаметра.

Современные интубационные трубки имеют систему раздувной манжеты, которая состоит из клапана, контрольного баллона, соединительной трубки и собственно манжеты. Манжета обеспечивает герметический контакт интубационной трубки с трахеей и позволяет проводить принудительную вентиляцию под положительным давлением, снижает возможность аспирации желудочного содержимого. Однако, при длительном и повышенном давлении в манжете, которое превышает капиллярно-артериальное давление на ткани (приблизительно 30 мм рт. ст.), возникает ишемия с последующим воспалением, развитием грануляционной ткани и стенозом. Раздувание манжеты минимальным объемом (не более 20 мм рт. ст) уменьшает кровоток в слизистой трахеи на 75%, большее раздувание приводит к полному прекращению кровотока, и как результат — к тубулярным повреждениям, которые усиливаются присоединением вторичной инфекции. В этой зоне через 2-3 недели появляются грануляции, которые сужают просвет трахеи.

Существует два основных типа манжеток: высокого давления (маленького объема) и низкого давления (большого объема). Манжеты высокого давления имеют значительное ишемическое влияние на слизистую оболочку трахеи и менее всего пригодны для продолжительной интубации. При использовании трубок с манжетами низкого давления увеличивается риск появления постинтубационной боли в горле (что связано с большим контактом поверхности манжеты и слизистой оболочки), аспирации, спонтанной экстубации и трудности при введении трубки в трахею.

При повреждениях трахеи в большинстве случаев вовлекается ее мембранозная часть, являющаяся анатомически наиболее слабым участком, чаще встречаются продольные разрывы длиной от 2 до 13 см [22,21].

При интубации трахеи, особенно продолжительной или повторной, возможны следующие осложнения: травма слизистой оболочки и как следствие — интубационная гранулема, рубцы и рубцовые мембраны гортани и трахеи; ишемический некроз стенки трахеи и как следствие — тубулярный стеноз.

При длительном нахождении эндотрахеальной трубки в трахее во время длительных оперативных вмешательств или реанимационных мероприятиях, все выше перечисленные причины приводят к формированию постинтубационных стенозов грудного отдела трахеи, лечение которых представляет значительные трудности. Так, по данным В.Н. Фоломеева с соавт. (2004), данные осложнения выявляются у 20-25% больных, которым проводилась длительная (более 3-х суток) ИВЛ [6].

Все повреждения трахеи, как правило, выявляются после экстубации и могут сопровождаться различными клиническими проявлениями. По данным S.Gabov и соавт. (2001) среди 31 больного с трахеобронхиальными повреждениями наиболее частыми клиническими признаками являлись: одышка, кашель; кровохаркание;

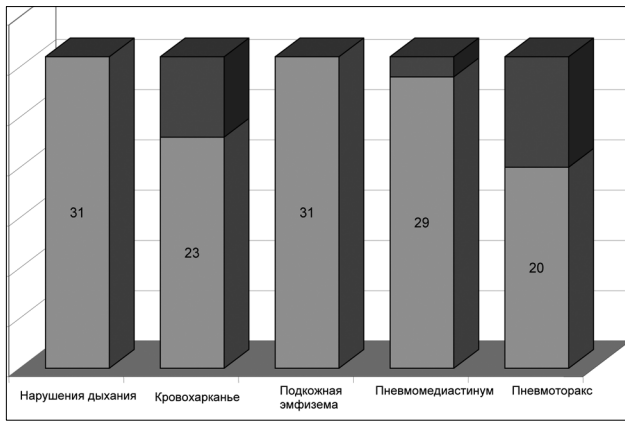


Рис. 1. Наиболее частые симптомы трахеобронхиального повреждения [10].

подкожная эмфизема; пневмомедиастинум; пневмоторакс; нарушение проходимости дыхательных путей (рис.1) [10].

Диагностика постинтубационных повреждений трахеи основывается на данных клинических и инструментальных исследований. Последние имеют основное значение, поскольку они позволяют достоверно и точно определить локализацию и характер повреждения (рис.2).

Среди инструментальных диагностических мероприятий предпочтение отдается ранней фибробронхоскопии, как самому эффективному методу диагностики повреждения трахеи,

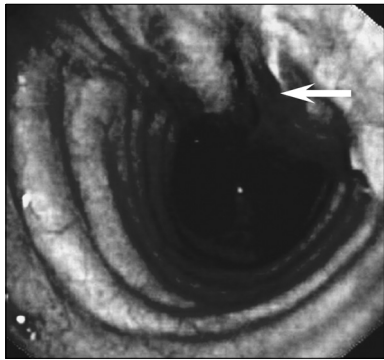


Рис. 2. Эндоскопическая картина разрыва мембранозной части трахеи.

и компьютерной томографии [19]. В лечении постинтубационных повреждений трахеи длительное время преобладали исключительно хирургические методы. В последнее время существенно возросло количество публикаций, в которых предпочтение отдается методам консервативной терапии.

L. Lampl (2004) наблюдал 27 травматических повреждений трахеи и бронхов, связанных с ятрогенными факторами (19 трахеальных и 8 бронхиальных повреждений). Оперативное лечение было проведено у 13 пациентов, в данной группе умер один больной в связи с развитием полиорганной дисфункции. В группе консервативной терапии (14 пациентов) также был отмечен один летальный исход, не связанный с повреждением трахеи, а обусловленный основным заболеванием — острое нарушение мозгового кровообращения [17].

S.Leinunga и соавт. (2006) представил анализ лечения 42 пациентов с постинтубационными повреждениями трахеи, при этом 35 пациентов были оперированы, а 7 больных получали консервативную терапию. Летальность пациентов составила: в группе хирургического лечения — 2,8%, в группе пациентов получавших консервативную терапию — 29%. Основной причиной летальности больных в обеих группах явилось развитие сепсиса и его осложнений. На основании полученных результатов сделан вывод, о том, что раннее хирургическое лечение является оптимальным методом терапии больных данной группы [18].

Показаниями к проведению консервативной терапии следует считать малые (до 2 см) повреждения трахеи без признаков развития медиастинита, возможность проведения манжетки интубационной трубки ниже

места повреждения, отсутствие трахео-пищеводного соустья, высокий операционно-анестезиологический риск [10,18].

Аналогичного мнения придерживается А.М. Иванов и соавт. (2008), которые считают, что ранняя хирургическая обработка повреждения трахеи является более предпочтительной, так как предотвращает развитие целого ряда осложнений.

Несмотря на то, что оперативное лечение таких пациентов сопряжено с высоким риском, показаниями для хирургического лечения по мнению ряда авторов является: напряженный пневмоторакс, быстро увеличивающийся пневмомедиастинум и подкожная эмфизема несмотря на консервативную терапию, трансмуральное повреждением бронха длиной более чем 2 см, признаки медиастинита [1,10,19]. Однако, однозначных рекомендаций по лечению таких больных нет, поскольку все они основаны на ретроспективном исследовании малых групп пациентов [7,12].

В отличие от принятых ранее стандартов Conti M. и соавт. (2006) отдает предпочтение методам консервативной терапии, считая ее показанной при: стабильном состоянии пациента, легком достижении адекватного дыхательного статуса, в том числе и при использовании искусственной вентиляции легких, отсутствии трахео-пищеводного соустья, минимальных проявлениях медиастинита, отсутствии прогрессирования пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы, разрывах небольшой протяженности, отсутствии сепсиса и задержки в постановке диагноза свыше 24 часов [8].

J. Jougon (2002) и L. Lampl и соавт. (2004) на основании анализа полученных данных предлагают следующие показания к консервативной терапии: задержка в установке диагноза более 3 суток, крайне тяжелое состояние пациента, отказ пациента от операции [13,17].

Приводим клиническое наблюдение диагностики и успешного оперативного лечения постинтубационного повреждения трахеи.

*Больная Г., 52 лет, поступила в клинику 14.03.2006 г. с жалобами на одышку, общую слабость, головную боль, сонливость, повышение АД до 160/100 мм рт.ст.*

*Увеличение щитовидной железы отмечено 10 лет назад. В 2005 г. было предложено оперативное лечение, от которого больная отказалась. В последние 2-3 года отмечено увеличение щитовидной железы в размерах, появились неприятные ощущения в области передней поверхности шеи (в основном чувство сдавления). За последний год прибавила в массе 5 кг.*

*При поступлении состояние удовлетворительное. Рост — 156 см, масса — 79 кг, ИМТ — 32 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски, чистые сухие. Отмечено варикозное расширение вен нижних конечностей. Симптомы нарушения функции щитовидной железы не выражены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца правильного ритма, чистые. Пульс — 86 уд.в мин., АД — 150/90 мм рт.ст. Со стороны органов грудной и брюшной полости без особенностей. Периферических отеков нет. Щитовидная железа увеличена до II ст., неоднородная, плотноватой консистенции, в обеих долях пальпируются узловые безболезненные образования.*

*УЗИ щитовидной железы с цветным доплеровским картированием (ЦДК): левая доля железы 8,2x3,6x3,5 см, объем 49,4 см<sup>3</sup>; правая доля 8,1x4,5x5,0 см, объем 87,3 см<sup>3</sup>. Общий объем железы 136,79 см<sup>3</sup>. Размеры значительно увеличены. Расположение типичное. Контуры ровные, экзогенность обычная. Обе доли представлены множественным изоэхогенных образований, с анэхогенными включениями и экзонегативным ободком. Интенсивность кровотока в железе обычная. Умеренный пери- и минимальный интранодулярный кровоток. Регионарные лимфоузлы не лоцируются.*

*ЭКГ — синусовый ритм, 71 в мин., признаки гипертрофии левого желудочка.*

УЗИ брюшной полости — кальцинаты печени, признаки жирового гепатоза I ст, липоматоза поджелудочной железы I ст.

Тонкоигольная пункционная биопсия щитовидной железы: в пунктате несколько скоплений уплотненного фолликулярного эпителия, разрозненные клетки с регрессивными изменениями, элементы кистозной полости.

Общие анализы крови и мочи без отклонений от нормы, билирубин — 18,9 мкмоль/л, амилаза — 16 г/ч/л, глюкоза — 5,38, кальций — 2,59 ммоль/л. Исследование гормонального статуса: антитела к тиреодной пероксидазе — > 600.000 МЕ/мл, тироксин свободный — 12,43 пмоль/л, тиреотропный гормон — 1,960 мкМЕ/мл.

После обследования и консультации специалистами установлен диагноз: Многоузловой эутиреоидный зоб II ст. ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь II ст., риск — III. ХСН I ст., 2 ФК. Варикозная болезнь нижних конечностей. Ожирение I ст.

21.03.2006 г. под общей многокомпонентной анестезией с ИВЛ произведена субтотальная резекция обеих долей и перешейка щитовидной железы. Интубация трахеи трубкой № 8 с манжеткой, без технических трудностей. Положение больной на операционном столе — на спине с валиком под плечами и разгибанием шеи. Течение анестезии гладкое, без особенностей. АД — 120-140/70-80 мм рт.ст., ЧСС — 86-95/мин. ИВЛ аппаратом «Stephan» в режиме нормовентиляции. Объем инфузионной терапии — 1200 мл. Длительность операции — 120 мин, длительность анестезии — 150 мин.

После окончания операции и анестезии больная в 11.30 переведена в отделение анестезиологии и реанимации в состоянии медикаментозного сна. ИВЛ аппаратом «Raphael» в режиме SIMV, над легкими дыхание проводится во всех отделах. Гемодинамика стабильная АД 145/90 мм рт.ст., ЧСС — 71/мин. С целью обезболивания введено промедол 2% — 1,0 в/м. В 13.30 сознание пациентки восстановилось до ясного, мышечный тонус достаточный, самостоятельное дыхание адекватное, переведена на спонтанное дыхание через интубационную трубку. В 15.10 на фоне адекватного самостоятельного дыхания экстубирована. Затруднений при дыхании нет.

В 20.00 21.03.2006 г. — состояние больной без ухудшения. Сознание ясное. Жалобы на незначительные боли в области п/операционной раны. Кожные покровы бледные. В легких дыхание жесткое, везикулярное, незначительно ослабленное в нижних отделах. Гемодинамика стабильная АД — 130/90 мм рт.ст., ЧСС — 82 в мин. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Диурез адекватный.

22.03.2006 г. — состояние больной стабильное. Сознание ясное, Жалобы на незначительные боли в области операции, сухой кашель. В легких дыхание с жестковатым оттенком, ослабленное в задне-нижних отделах. Хрипов нет. Тоны сердца правильного ритма, приглушены, АД — 130/70 мм рт.ст., ЧСС — 112/мин. Язык влажный. Живот мягкий безболезненный. Диурез самостоятельный, адекватный. Температура тела — 37,7°C.

С целью исключения послеоперационной пневмонии выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки — легочные поля без очаговых инфильтративных изменений, легочной рисунок усилен, сердце — расширение границ влево. В анализах крови отмечалась умеренная анемия — гемоглобин — 95 г/л, гипербилирубинемия — 35 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

23.03.2006 г. состояние больной стабильное, сознание ясное боли в области оперативного вмешательства не беспокоят. Глотание свободное, голос громкий. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Гемодинамика стабильная АД — 110/70 мм рт.ст., ЧСС — 98/мин., паци-

ентка переводится в хирургическое отделение.

За время наблюдения в хирургическом отделении состояние больной оставалось удовлетворительным, сохранялся умеренный сухой кашель. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные АД — 120/70 мм рт.ст., ЧСС — 86/мин. Со стороны послеоперационной раны без признаков воспаления.

Вечером 24.03.2006 г. (через 3-е суток после операции) состояние пациентки ухудшилось, появилась одутловатость лица и шеи, одышка, усилился кашель. В 21.40 с явлениями нарастающей дыхательной недостаточности и подкожной эмфиземы в области нижней части лица и шеи больная переведена в отделение анестезиологии и реанимации.

25.03.2006 г. 9.00 — состояние больной остается тяжелым. Сознание ясное, жалобы на сохраняющийся сухой кашель. Отмечается нарастание подкожной эмфиземы в области лица, шеи с переходом на подключичную область, больше справа. В легких дыхание жесткое, проводится с обеих сторон, незначительно ослабленное в нижних отделах, сохраняется дыхательная недостаточность, ЧД — 24-26/мин, SaO<sub>2</sub> — 92-94% на фоне ингаляции кислорода до 5 л/мин. АД — 140/80 мм рт.ст., ЧСС — 90/мин. На рентгенограмме органов грудной клетки определяется наличие подкожной эмфиземы в области шеи и верхней половины грудной клетки, пневмомедиастинум.

Больная консультирована проф. М.Б. Скворцовым, выполнена ФБС на которой выявлен линейный разрыв задней стенки трахеи до 4 см на 1-1,5 см выше карины. В связи с наличием повреждения мембранозной части трахеи, нарастанием подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума принято решение о проведении оперативного лечения с целью ушивания разрыва трахеи.

25.03.2009 г. в 16.00 под многокомпонентной анестезией с ИВЛ произведена правосторонняя боковая торакотомия, ушивание раны трахеи. Учитывая наличие повреждения трахеи, предполагаемый объем оперативного вмешательства и необходимость односторонней вентиляции, интубацию левого бронха проводили под контролем фибробронхоскопии трубкой №7 с манжеткой. Течение анестезии гладкое, длительность операции составила — 155 мин, длительность анестезии — 175 мин. После окончания операции больная переведена в отделение анестезиологии и реанимации на продленную ИВЛ.

В 6.00 26.03.09 г. состояние пациентки стабильное, сознание ясное. Мышечный тонус достаточный. Дыхание через интубационную трубку самостоятельное, адекватное — 22/мин. АД — 130/70 мм рт.ст., ЧСС — 110/мин. После проведения санационной ФБС больная экстубирована, дыхание без затруднений, SaO<sub>2</sub> — 88-90% на фоне ингаляции кислорода до 3 л/мин. Подкожная эмфизема в области лица, шеи и верхней половины туловища не нарастает. По дренажам из плевральной полости сброса нет.

Послеоперационный период протекал без осложнений, дренажи из плевральной полости удалены на 3-и сутки. На контрольной рентгенограмме грудной клетки от 29.03.2009 г.: правое легкое расправлено, в нижних отделах признаки гиповентиляции. Нарастания подкожной эмфиземы не отмечается. 03.04.2006 г. больная была переведена в хирургическое отделение, а 07.04.2006 г. выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

В представленном клиническом примере пациентка имела большинство факторов риска, обуславливающих возможность повреждения трахеи (небольшой рост — 152 см, возраст более 50 лет, длительность основного заболевания свыше 10 лет, ожирение I ст.). Кроме того, сама операционная позиция могла способствовать возникновению данного повреждения, поскольку предусматривала переразгибание шеи и могла способство-

вать возрастанию давления в манжетке интубационной трубки. В послеоперационном периоде единственным симптомом, который помог бы заподозрить наличие трахеального повреждения, являлся сохраняющийся сухой кашель, а развитие подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума только на 4-е сутки после операции вероятнее всего обусловлены формированием к этому времени полного повреждения трахеи.

Таким образом, расширение возможностей хирургии и увеличение количества оперативных вмешательств свидетельствует о необходимости более тщательного обеспечения безопасности пациентов во время анестезии и операции, которая включает в себя не только вопросы непрерывного и полного мониторинга состояния пациентов, но и вопросы своевременной и полноценной профилактики ятрогенных повреждений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зенгер В.Г. Хирургия повреждений гортани и трахеи. — М.: Медкнига, 2007. — 364 с.
2. Лазарев С.М., Трунина Т.В. Успешное консервативное лечение повреждения трахеи во время её интубации. — Вестн.хирур., 2008, № 1. — С.107-108.
3. Погодина А.Н., Николаева Е.Б., Болдина Д.А. Диагностика и лечение механических повреждений трахеи. — 2008. — С. 185-187.
4. Паришин В.Д., Погодина А.Н., Выжигина М.А., Русаков М.А. Ятрогенные постинтубационные разрывы трахеи// Анестезиология и реаниматология. — 2006. — № 2. — С. 9-13.
5. Романчишен А.Ф. Комментарий к статье А.М.Иванов, С.Д.Новиков, Д.С.Новиков «Благоприятный исход хирургического лечения искусственного разрыва трахеи»//Вестн.хирур. — 2008. — № 1. — С. 106.
6. Фоломеев В.Н., Сотников В.Н., Сотников А.В. и др. Диагностика и лечение больных с острыми постинтубационными и посттрахеостомическими стенозами гортани и трахеи//Вестник оториноларингологии. — 2002. — № 5. — С. 25-27.
7. Barbetakis N. Intraoperative tracheal reconstruction with bovine pericardial patch following iatrogenic rupture / Barbetakis N., Samanidis G., Paliouras D., Lafaras C., Bischiniotis T., Tsilikas C. — Patient Saf. Surg. 2008; Feb 20. — P.2-4.
8. Conti M., Pougéoise M., Wurtz A., et al. Management of postintubation tracheobronchial ruptures//Chest. — Vol. — 2006;130(2). P. 412-418.
9. Chen E., Logman Z., Glass P., Bilfinger T. A case of tracheal injury after emergent endotracheal intubation: a review of the literature and causalities//Anesth. Analg. — 2001. — Vol. 93. — P.1270-1271.
10. Gabor S., Renner H., Pinter H., et al. Indications for surgery in tracheobronchial ruptures / Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2001. — Vol. 20(2). — P.399-404.
11. Guernelli N., Bragaglia R.B., Bricoli A. Tracheobronchial ruptures due to cuffed Carlens tubes//Ann. Thorac. Surg. — 1979. — Vol. 28. — P.66-68.
12. Hofmann H.S., Rettig G., Radke J., et al. Iatrogenic ruptures of the tracheobronchial tree//Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2002. — Vol. 21. — P.649-652.
13. Jougon J., Ballester M., Choukroun E., et al. Conservative treatment for postintubation tracheobronchial rupture//Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 69(1). — P.216-220.
14. Kaloud H., Smolle-Juettner F.M., Prause G., List W.F. Iatrogenic ruptures of the tracheobronchial tree//Chest. — 1997. — Vol. 1123. — P.774-778.
15. Kouerinis I., Loutsidis A., Hountis P., Apostolakis E., Bellenis I. Treatment of iatrogenic injury of membranous trachea with intercostal muscle flap//Ann. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 78. — P.85-86.
16. Lafont D., Darteville P., Noviant Y. Déchirure trachéale après intubation par sonde de Carlens//Anesth. Analg. Réan. — 1981. — Vol. 38. — P.259-263.
17. Lampl L. Tracheobronchial injuries. Conservative treatment//Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 3(2). — P.401-405.
18. Leinung S., Möbius C., Hofmann H.S., et al. Iatrogenic tracheobronchial ruptures — treatment and outcomes//Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2006. — Vol. 5(3). — P. 303-306.
19. Massard G., Rougé C., Dabbagh A., et al. Tracheobronchial lacerations after intubation and tracheostomy//Ann. Thorac. Surg. — 1996. — Vol. 61(5). — P.1483-1487.
20. Meyer M. Iatrogenic tracheobronchial lesions: a report on 13 cases//Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2001. — Vol. 49. — P.115-119.
21. Ramos I.R., Moya A.J., Morera A.R., et al. Iatrogenic tracheal rupture after endotracheal intubation. — Cir. Esp. — 2006. — Vol. 80(1). — P.46-48.
22. Tsunetsuka Y., Sato H., Hiranuma C., et al. Spontaneous tracheal rupture associated with acquired tracheobronchomalacia / //Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 9. — P.394-396.
23. Yüceyar L., Kaynak K., Cantürk E., Aykac B. Bronchial rupture with a left-sided polyvinylchloride double-lumen tube// Acta Anaesthesiol. Scand. — 2003. — Vol. 47. — P.622.

Адрес для переписки: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 188, Клиническая больница № 1, Голубу Игорю Ефимовичу — заф. каф., профессор

© ГОЛОВОЧЕСОВА Г.А. — 2009

## АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Г.А. Головоchesова

(Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск, ректор — д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Ландышев)

**Резюме.** Цель исследования: Провести анализ основных причин низкого контроля над симптомами бронхиальной астмы (БА). Методы исследования обследованы 53 пациента (49 женщин, 4 мужчины) трудоспособного возраста 51,8 (±0,8) лет страдающих БА. Результаты: у 84,5% пациентов БА была неконтролируемая. Преобладали тяжелые (21,8%) и среднетяжелые (62,6%) формы БА. Базисную терапию получали только 33,9% больных. У 22,4% базисная терапия не назначалась лечащим врачом, в 39,6% случаев причиной отказа от базисной терапии является «страх побочных эффектов», в 24,5 % «отсутствии эффекта» назначенного лечения, 13,2% больных отказались от лечения вследствие высокой стоимости препаратов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль, базисная терапия, причины неконтролируемого течения.

## ANALYSIS OF MAIN REASONS OF UNCONTROLLED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA

G.A. Golovochesova

(Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk)



**Summary. Aim of the study:** to analyze main reasons of poor control of bronchial asthma (BA) symptoms. **Materials and Methods:** The study comprised 53 patients with BA (49 women, 4 men) of active working age of 51.8 ( $\pm 0.8$ ) years. **Results:** 84.5% of patients had an uncontrolled course of BA. Severe (21.8%) and moderate severe (62.6%) forms of BA were predominating. Only 33.9% of patients received basic therapy. In 22.4% of patients basic therapy was not prescribed by a physician. 39.6% of participants refused taking basic treatment because of the side effects fear; 24.5% — because they did not see any effect of the prescribed treatment; 13.2% of patients refused taking basic therapy because of its high cost.

**Key words:** bronchial asthma, control, basic therapy, causes of uncontrolled course of BA.

В последние годы отмечен значительный прогресс в диагностике и лечении бронхиальной астмы (БА). Это связано с определением БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей и широким применением ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в качестве базисных противовоспалительных препаратов [4,6,7]. В 2007 г. был опубликован очередной пересмотр Глобальной стратегии по лечению и профилактики бронхиальной астмы (GINA) [1]. С точки зрения экспертов GINA, лечение БА должно преследовать такие цели, как достижение и поддержание контроля над астмой, сохранение физической активности пациентов, поддержание показателей спирометрии на максимально высоком уровне, эффективное предотвращение обострений БА и снижение летальности [1,3,6,8]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, уровень контроля над течением заболевания нельзя считать удовлетворительным [2,4,7]. Более половины больных имеют ограничения физической активности, более трети вынуждены отсутствовать на работе или пропускать занятия в школе. Более 40% больных обращаются за неотложной помощью вследствие обострения заболевания. [1,2,5] По данным литературы в развитых странах удается получить контроль над симптомами БА только у 5% больных [1]. Данные ряда отечественных исследований показывают, что частота распространенности БА среди взрослого населения наиболее высока среди возрастной группы 45-69 лет [2]. Интерес представляют пациенты в возрасте 45-55 лет, наиболее квалифицированные, имеющие многолетний опыт работы, трудоспособного возраста. Достижение контроля над симптомами БА позволит сохранить трудоспособность данной категории больных, до достижения ими пенсионного возраста, и снизить экономический ущерб от БА.

**Цель исследования:** выявить и провести анализ основных причин низкого контроля над симптомами БА у пациентов в возрасте 51,8 $\pm$ 0,8 лет страдающих БА в среднем 14,3 $\pm$ 5,0 лет.

### Материалы и методы

В исследование включено 53 человека, из них 49 женщин и 4 мужчины трудоспособного возраста от 45 до 55 лет (средний возраст 51,7 $\pm$ 0,8 лет). Средняя длительность заболевания по анамнезу, от появления первых симптомов бронхообструкции до настоящего времени, составляла в среднем 14,3 $\pm$ 5 лет. Оценка контроля над симптомами БА проводилась с помощью валидизированной русскоязычной версии вопросника АСТ (20 баллов — отсутствие контроля БА, 20-24 — хороший контроль, 25 — полный контроль). Проведен анализ амбулаторных карт (ф. № 025/у-87 «медицинская карта амбулаторного больного»), использованы материалы годового отчета (форма №12), статистические данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Амурской области.

Полученные данные анализировались с помощью показателей описательной статистики (абсолютные значения, доли, выраженные в процентах, средние значения). Обработка результатов проводилась с помощью прикладного пакета программы Statistica v. 6.0. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Настоящее исследование проведено в г. Белогорске Амурской области. Всего заболеваемость по обращаемости БА в 2008 году составила 378 случаев, что составляет 585,6 человек на 100 000 населения (0,58%). На учете с БА состоит — 313 человек (82,8%) от выявленной патологии. Из 318 человек, состоящих на «Д» учете инвалидами являются 183 человека, что составляет 58,8%, не инвалиды составляют 41,2%. Состоящих на учете больных БА в возрасте старше 50 лет — 199 человек (63,9 %).

В исследование включено 53 человека, 49 женщин и 4 мужчины трудоспособного возраста от 45 до 55 лет (средний возраст 51,7 $\pm$ 0,8 лет), из них 8 (15,6%) страдали БА легкой степени, 33 (62,5%) БА средней степени, 12 (21,8%) БА тяжелого течения. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались заболевания сердечнососудистой системы (ЗССС) — 42 (79,2%), инвалидность имели 35 (66%) исследуемых.

По результатам АСТ теста полного контроля над симптомами астмы не выявлено ни у одного пациента, хороший контроль достигнут у 8 (15,6%), все страдают астмой легкой степени, у остальных 45 (84,5%) исследуемых, астма была не контролируемой. Однако сами больные оценивали контроль над симптомами БА удовлетворительным — 36 (67,9%) человек, хорошим — 11 (20,8%) человек, 6 (11,3%) отметили контроль бронхиальной астмы как неудовлетворительный.

Знают и умеют пользоваться пикфлоуметром (знания получены в ходе проведения астма школ) — 24 (46,8%) пациента. Хотя тонометр и пикфлоуметр сопоставимы по своей цене и простоте использования только 3 (6,2%) имели пикфлоуметр и регулярно пользовались им, в то же время больные, с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ) в 100% имели тонометр, использовали его для контроля АД и коррекции лечения. Пациенты с сочетанным течением БА и ГБ практически в 100% получали антигипертензивную базисную терапию, и всего 18 (33,9%) получали адекватную базисную терапию БА.

Средний доход на члена семьи в исследуемой группе составил 6922,8 рублей в месяц, что значительно ниже среднедушевых доходов по Амурской области (11362,6 руб./мес.). Только 28 (52,8%) пациентов имеют доходы выше прожиточного уровня, соответственно 25 (47,2%) больных имели доходы ниже прожиточного минимума. Настораживает тот факт, что при столь низких доходах 17 (48,5%) инвалидов отказались от льготного обеспечения необходимыми лекарственными препаратами, предпочитая монетизацию льгот, что указывает о приоритетах при распределении дохода, не в пользу лекарств.

Адекватное базисное лечение получали 18 (33,9%) больных, участвующих в исследовании. Причиной отсутствия базисного лечения пациенты называют: 7 (13,2%) — высокая стоимость препарата, 12 (22,4%) — отсутствие назначений лечащим врачом, 21 (39,6%) —

Таблица 1

Рекомендуемый объем терапии при неконтролируемой бронхиальной астме, согласно рекомендациям GINA [2]

III ступень	Низкие дозы ИГКС + b2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат
IV ступень	Средние или высокие дозы ИГКС + b2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + b2-агонист длительного действия + антилейкотриеновый препарат	

Стоимость суточной (ССТ) и месячной базисной терапии (СМБТ), ее процентное соотношение к среднемесячному доходу больных БА

Препарат или рекомендованное сочетание препаратов*****	ССТ (руб.)	СМБТ (руб.)	% от дохода
Будесонид* 400-800 мкг+ формотерол** 18-27 мкг	51,52-113,48	1545,6-3404,4	22,3-49,2
Будесонид* 400-800 + зафирлукаст** 20 мг	83,23-87,32	2499,6-2619,6	36,1-37,8
Будесонид* 400-800 мкг + монтелукаст*** 10 мг	170,7-174,7	5121,0-5241,0	73,9-75,7
Будесонид** 400-800 мкг + формотерол** 18-27 мкг	68,42-113,48	2058,0-4304,0	29,7-49,1
Будесонид** 400-800 мкг + зафирлукаст** 10 мг	100,42-121,52	3012,6-3645,6	43,5-52,6
Будесонид** 400-800 + монтелукаст*** 10 мг	187,8-208,9	5634,0-6267,0	81,3-90,5
Беклометазон**** 500-1000 + зафирлукаст 20 мг**	90,62-101,92	2718,0-3057,6	39,3-44,1
Беклометазон**** 500-1000 мкг + монтелукаст 10 мг***	178-189,3	5340,0-5679,0	77,1-82,0
Беклометазон**** 500-1000 мкг + формотерол** 18-27 мкг	58,83-93,88	1764,6-2816,0	25,4-40,6
Будесонид+Формотерол** (доза по будесониду 400-800 мкг)	55,68-111,34	1679,6-3341,2	24,1-48,3

\* производство Пульмомед ЗАО

\*\* производство AstraZeneca

\*\*\* производство Merck Sharp &amp; Dohme

\*\*\*\* производство Вотерфорд

\*\*\*\*\* В виду низкой цены теofilлинов с замедленным высвобождением, их стоимостью в базисной терапии

решено пренебречь

страх побочных эффектов; 13 (24,5 %) — «отсутствие эффекта» назначаемого лечение. Проведен анализ доз ИКС, назначаемых больным БА. У больных БА средней степени тяжести средняя суточная доза составляла 466,6 мг беклометазона или его эквивалент при назначении других ИГКС, для больных БА тяжелой степени средняя суточная доза составляет 670 мг/сут. Доля больных получающих ИГКС, максимальна среди пациентов с заболеванием тяжелой степени тяжести или с более длительным течением болезни.

Данное исследование выявило низкий контроль над симптомами БА среди пациентов трудоспособного возраста 51,8 лет. Полный контроль над симптомами БА достигнут не был, хороший контроль БА достигнут у 15,6%, у 84,5%; пациентов БА была не контролируемая. Основными причинами отсутствия контроля над БА нами видятся следующие:

В структуре заболеваемости по обращаемости преобладают среднетяжелые и тяжелые формы БА, 62,6% и 21,8% соответственно, что объясняется гиподиагностикой БА легкой степени тяжести. Неспецифическая природа симптомов приводит к постановке альтернативных диагнозов (различные формы бронхита), появление одышки и неудовлетворенность вдохом у пациентов исследуемого возраста нередко объясняется возрастными изменениями и наличием сопутствующих ЗССС.

Наличие сопутствующей патологии (79,2% с ЗССС) является не только отягощающим фактором в течении

Таблица 2

основного заболевания, но и создает определенные трудности в лечении, что объясняет высокий уровень инвалидизации (66%) больных.

Отмечен низкий процент больных получающих адекватную базисную терапию БА — 33,9% человек. Одна из причин этого — «отсутствие назначения лечащим врачом» (в 22,4% случаях), что характеризует низкое качество знаний врачей первичного звена о современных реко-

мендациях в лечении БА.

Низкий уровень жизни (47,2% больных имели доходы ниже прожиточного минимума) ведет к отказу больных от дорогостоящей базисной терапии (13,2% пациентов), в пользу более дешевых препаратов для купирования приступа, снижению суточной дозы ИКС («растягивать» дорогой препарат на более длительное время), использованию «бесплатных» услуг скорой медицинской помощи и стационарного лечения.

По-прежнему, несмотря на внедрения «Астма школ», среди больных бронхиальной астмой остается низкая приверженность к лечению. Одна из причин заключается в том, что многие пациенты терпят переходящие респираторные симптомы, а перемежающийся характер симптомов заболевания приводит к привыканию к ним (больные оценивали контроль над симптомами БА как неудовлетворительный только в 11,3% случаев). Очень медленно внедряются в практику методы контроля над симптомами БА (только 6,2% больных используют пикфлоуметр). Обученные в «Астма школах» пациенты не находят закрепляющего контроля за применением полученных знаний со стороны врачей первичного звена, что ведет к невыполнению больными лечебных назначений (отказом от назначенной базисной терапии в 39,6% случаях являлся «страх побочных эффектов» в 24,5 % — «отсутствие эффекта» назначаемого лечения).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с., ил.
2. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Особенности клинической картины и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. // Терапевтический архив. — 2007. — №9. — С.12-22.
3. Княжевская Н. П. «Легкая персистирующая бронхиальная астма: вопросы диагностики, лечения и контроля». // Атмосфера. Пульмонология. — 2006. — №4. — С. 26-30.
4. Респираторная медицина: Руководство. / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 1. — 797с.
5. Чучалин А.Г., Аверьянов А.В., Антонова Н.В., Черняев А.Л. Концепция развития пульмонологиче-

ской помощи населению Российской Федерации (2004-2008гг). // Пульмонология. — 2004. — №2. — С. 34-37.

6. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., et al. Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2005. — Vol. 171. — P. 129-136.

7. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P., et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. // Lancet. — 2006 — Vol. 26. — P. 744-753.

8. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R., et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? // Eur Respir J. — 2005. — Vol. 26(5). — P. 819-828.

Адрес для переписки: Головачева Галина Анатольевна, e-mail: slava\_1@amur.ru

**КОМПЛЕКСНОЕ АКУПУНКТУРНОЕ И ФАРМАКОПУНКТУРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО РАДИКУЛИТА**С.В. Негрей<sup>1</sup>, Д.Д. Молоков<sup>2</sup><sup>1</sup>НУЗ «Больница восстановительного лечения на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», гл. врач — Б.Г. Бронфин; <sup>2</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», ректор — проф., В.В. Шпрах)

**Резюме.** В статье представлен разработанный и внедрённый в практику работы больницы комплекс эффективного консервативного лечения пояснично-крестцового радикулита. За 2007 год методом рефлексотерапии было пролечено 197 больных с патологией позвоночника. Основным критерием эффективности было принято исчезновение болевого синдрома и восстановление ахиллового рефлекса. Приводятся данные эффективности рефлексотерапии как наименее травматичного метода лечения данной патологии. Наиболее эффективным оказалось применение комплексного лечения (медикаментозное в сочетании с рефлексотерапией) у больных с синдромом вертеброгенной люмбоишалгии в 63,1 % купировалась боль, в 16,6 % начал проявляться ахилловый рефлекс. У больных с корешково-компрессионным поражением поясничного отдела позвоночника (грыжа диска L4-L5, L5-S1) в 52,3 % купировался болевой синдром, в 2,4% наблюдалось восстановление ахиллового рефлекса.

**Ключевые слова:** пояснично-крестцовый радикулит, рефлексотерапия при остеохондрозе.

**THE COMPLEX ACUPUNCTURE AND PHARMACOPUNCTURE TREATMENT OF HUMP-SACRALIS RADICULITIS**S.V. Negrej<sup>1</sup>, D.D. Molokov<sup>2</sup><sup>1</sup>Hospital of Restorative Treatment Irkutsk Passajirsky Station Russian Railways; <sup>2</sup>Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies. Irkutsk)

**Summary.** In the article the complex of effective conservative treatment of lumb-sacralis radiculitis developed and introduced into practice of work of hospital is submitted. For 2007 by a method reflexotherapy it was treated 197 patients with a pathology of backbone. The basic criterion of efficiency disappearance of a painful syndrome and restoration of achillov reflex was accepted. The data on efficiency of reflexotherapy as least traumatic method of treatment of the given pathology is given. The most effective appeared application of complex treatment (medicamentous in a combination with reflexotherapy) in patients with a syndrome of vertebralis lumboichyalgia in 63,1 % was stoped the pain, in 16,6 % achillov reflex began to appear. In patients with radicular-compression defeat of lumbar department of backbone (a hernia of disk L4-L5, L5-S1) in 52,3 % painful syndrome was stopped, in 2,4%-restoration of achillov reflex was observed.

**Key words:** lumb-sacralis radiculitis, reflexotherapy in osteochondrosis.

Каждый житель планеты хотя бы раз испытывал боль. Нередко боли имеют вертеброгенное происхождение и являются проявлением дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике. Это проявляется вторичными корешковыми и рефлекторными синдромами. Наиболее частой причиной болей является остеохондроз. Известно, что после 30 лет каждый пятый человек в мире страдает дискогенным радикулитом. По частоте пояснично-крестцовый остеохондроз занимает первое место среди заболеваний спины, его особенность в том, что это заболевание встречается у людей молодого возраста, в среднем 30-60 лет [9], в 39,5% случаев в 20-29-летнем возрасте [2].

Статистические данные указывают на высокую частоту встречаемости остеохондроза и отсутствие тенденции к его уменьшению. Патология позвоночника является одной из наиболее частых причин утраты трудоспособности и инвалидизации, поэтому поиск методов эффективного лечения данной патологии имеет не только медицинскую, но и большую социально — экономическую значимость. За последние два десятилетия усиленное внимание в исследовании патогенеза пояснично-крестцового радикулита уделяется изучению патологии межпозвоночных дисков, что связано с высокой функциональной нагрузкой на эту область позвоночного столба и изнашиваемость позвонков и дисков. В основе данной патологии лежит дегенерация хрящевой ткани диска и последующее вовлечение в процесс тел смежных позвонков, а также межпозвоночных суставов и связочного аппарата [7].

В литературе имеется большое число сообщений, освещающих различные методы лечения болевых синдромов при пояснично-крестцовом радикулите. За последние годы пристальное внимание уделяется рефлексотерапии, которая оказывает нормализующее действие на тонус и реактивность нервной системы, на нервно-мышечный аппарат, повышает защитные силы организма и обладает выраженным обезболивающим эффектом [6].

Лечебные мероприятия при данном заболевании должны быть направлены на различные анатомические структуры позвоночника и связочного аппарата, ликвидацию воспаления в заинтересованных сегментах позвоночника, стимуляцию регенеративных процессов, повышение иммунологической активности. Базовым методом лечения пояснично-крестцового радикулита является фармакотерапия. Применяемые препараты не всегда обладают избирательным действием на повреждённый позвоночный сегмент, оказывают побочные действия, имеют противопоказания к применению. Поэтому проблема консервативного лечения пояснично-крестцового радикулита имеет немного эффективных решений и продолжает оставаться актуальной. Наиболее перспективным в этом отношении является применение различных методов рефлексотерапии. Однако использование только одного этого метода далеко не всегда даёт желаемый результат. И противопоставлять фармакотерапию и рефлексотерапию как два антагонизирующих способа лечения по меньшей мере не дальновидно. Врачебная практика подтвердила, что рациональное их сочетание расширяет показания к применению рефлексотерапии и вместе с тем оказывает благоприятный терапевтический эффект при назначении малых доз лекарственных препаратов [5].

Целью работы явилась разработка комплекса эффективного консервативного лечения пояснично-крестцового радикулита и наблюдение за восстановлением ахиллового рефлекса.

**Материалы и методы**

В кабинете рефлексотерапии за 2007 год было пролечено 197 больных с остеохондрозом позвоночника, в том числе с пояснично-крестцовым радикулитом пролечено 99 больных (50,3%). Эти 197 больных были разделены на 2 группы.

Первая группа — 57 (56,5%) человек больные с синдромом вертеброгенной люмбоишалгии. У них в неврологическом статусе имелся рефлекторный синдром,

при котором иррадиация болей не доходит до конца дерматомы. При осмотре наблюдались следующие явления: пальпаторно — нажатие на остистый отросток поясничного позвонка вызывало сильную боль и в то же время не наблюдалось сильной болезненности при пальпации паравертебральных мышц. Обычно при люмбагоишиалгии болевые и рефлекторные синдромы распространяются с поясничного отдела на ягодичную область и нижнюю конечность. Часто болезненные зоны трёхглавой мышцы голени, наряду с этим обнаруживаются болезненные узелки в самих мышцах, складывается типичная картина миофасциальных болей [3, 4, 7, 8]. Первая группа пациентов с синдромом вертеброгенной люмбагоишиалгии имела острый болевой синдром, утрату ахиллового рефлекса у 9 (15,8%), снижение ахиллового рефлекса у 48 (84,2%) больных.

Вторая группа 42 (43,5%) человека — больные с корешково-компрессионным поражением поясничного отдела позвоночника (грыжа диска L4-L5, L5-S1). У них в неврологическом статусе имела иррадиация болей до конца дерматомы с гипалгезией и дизестезией и положительный симптом «звонка». При осмотре: не отмечалась болезненность при нажатии на остистые отростки поясничных позвонков, но возникала резкая боль при сдавливании паравертебральных мышц. У этой группы больных боль была обусловлена ишемией, отёком и возбуждением ноцицепторов спинномозговых корешков [1, 3, 4]. Эта группа состояла из больных с тяжёлым болевым синдромом и утратой ахиллового рефлекса — 26 (62,0%), со снижением ахиллового рефлекса у 16 (38,0%) больных.

Третья группа (контрольная) — 20 человек с рефлекторным и корешковым синдромами, которые получали диадинамические токи с анальгином, новокаиновые блокады, миорелаксант центрального действия (толперизон), вазоактивные препараты, витамины. Им не проводились сеансы рефлексотерапии.

Пациентам же первых двух выделенных групп проводилось комплексное лечение, которое включало назначение сеансов рефлексотерапии. Пациенты всех трёх групп были обследованы по стандартной схеме изучения неврологического статуса, диагноз был подтвержден рентгенологически и способом магнитно-резонансной томографии.

Больным двух групп пациентов проводилась акупунктура курсами по 7-8 сеансов. Выбор точек и методы воздействия на нервные стволы основывались на знаниях приобретённого нами опыта работы, в результате использования которого были составлены наиболее оптимальные комплексы лечения. Воздействие проводили на точки акупунктуры металлическими иглами и полынными сигарами. Иглоукальвание проводили в точки меридиана мочевого пузыря и смежных меридианов: желчного пузыря и почек. Использовались местно-сегментарные и отдалённые точки на нижних конечностях, преимущественно в зонах «склеротомной» боли: T4, V40, V60, VB30, VB39, V57; подключались точки меридиана почек R, когда преобладали рефлекторно-тонические изменения, а в патологический процесс включались несколько сегментов. Так же использовались аурикулярные точки седалищного нерва, люмбагии, поясничного отдела позвоночника. Основным критерием эффективности лечения было принято исчезновение болевого синдрома и восстановление ахиллового рефлекса.

### Результаты и обсуждение

В первой группе (больные с синдромом вертеброгенной люмбагоишиалгии при остром течении процесса):

у 36 (63,2%) больных — купировалась боль после 5 сеансов акупунктуры. У 6 больных (16,6%) начал проявляться ахилловый рефлекс. При этом было замечено, что после паравертебральной блокады с препаратом триамцинолона 7-ми больным, на следующий день у 5 (13,8%) из них начал восстанавливаться ахилловый рефлекс.

Во второй группе (больные с корешково-компрессионным поражением поясничного отдела позвоночника: грыжа диска L4-L5, L5-S1) у 22 (52,3%) больных купирование болевого синдрома наблюдалось к концу курса лечения: на 7-8 сеанс акупунктуры, а у 20 (47,7%) сохранялся остаточный болевой синдром; 9 больных этой группы получили паравертебральную блокаду с препаратом триамцинолона и только у 1 (2,4%) больного наблюдалось восстановление ахиллового рефлекса.

В третьей группе (контрольной) купирование болевого синдрома носило затяжной характер и относилось к более поздним срокам лечения (на 10-12 день), ни у одного из этих больных ахилловый рефлекс не восстановился.

О роли чрезмерной нагрузки на позвоночник в возникновении остеохондроза свидетельствует и преобладание в нашей выборке мужчин 64 (64,6%) человека, а так же работников тяжёлого физического труда на железной дороге — 70% от количества наблюдавшихся. У работников же интеллектуального труда чаще всего поражался шейный отдел позвоночника. По данным выборки выявлена прямая связь между профессией и избирательностью поражений позвоночника. По обращаемости в кабинет рефлексотерапии группа интеллектуального труда составила 59 (29%) больных.

У пациентов, чья работа связана с поднятием большой тяжести впереди себя, особое значение имеет процесс разгибания тела. Действующие силы на позвоночный столб как бы «выжимают» пульпозное ядро межпозвоночного диска кзади, и если такое напряжение превышает предел физической выносливости тканей диска, то происходит разрыв фиброзного кольца с резким болевым синдромом, обусловленным перераздражением чувствительных нервных окончаний. Все авторы, изучающие проблему остеохондроза, указывают на частые поражения 4-5 поясничных дисков. По обращаемости к рефлексотерапевту показатель частоты поражения этих дисков достигает 75%, что связано с высокими физическими нагрузками на данные сегменты, которые в основном несут на себе тяжесть выпрямленного туловища человека. В связи с этим основной задачей лечения является купирование болевого синдрома за счёт создания условий декомпрессии, улучшения кровообращения и создание условий для дегидратации. Комплекс лечения, отвечающий этим требованиям был разработан в больнице восстановительного лечения на станции Иркутск-Пассажирский.

Таким образом, наиболее эффективным оказалось применение комплексного лечения у больных первой группы. Особенно заметным было улучшение процессов бытовой адаптации уже в ранние сроки лечения (к 5-7 дню). При неврологическом дефиците эффективным оказалось сочетание акупунктуры с фармакопунктурой (паравертебральные блокады с препаратом триамцинолона), что приводило к восстановлению ахиллового рефлекса.

Таким образом, акупунктура является эффективным методом лечения пояснично-крестцового радикулита. Применение, предложенного в больнице восстановительного лечения, метода комплексного акупунктурного и фармакопунктурного воздействия значительно повышает эффективность базового стандартного консервативного лечения пояснично-крестцового радикулита.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н., Чуханова Е.И., Никонов А.А. Применение мидокалма при купировании вертеброгенных болевых син-

дромов. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2000. — №5. — С. 26-31.

2. Асс Я.К. Пояснично-крестцовый радикулит. — М., 1971. — 193 с.
3. Болевые синдромы в неврологической клинике / Под ред. А.М. Вейна. — М., 1999. — 420 с.
4. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МИА, 1998. — С. 276, 612.
5. Иванов В.И. Акупунктура. Новейший справочник. — М.: Эксмо, 2006. — 448 с.

6. Самосюк И.З., Лысенюк В.П. — Киев — М.: АСТ-Пресс, 1994. — 545 с.
7. Смирнов А.Ю., Штульман Д.Р. и др. Поясничный стеноз. Неврологический журнал. — 1998. — №4. — С. 27-35.
8. Хинтон Р. Боль в спине. Неврология // Под ред. М.Самуэльса. — М., 1997. — С. 121-133.
9. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника. — М.: Медицина, 1984. — 384с.

**Адрес для переписки:** 664057, г. Иркутск, пр-т маршала Жукова, 68, кв. 441; Негрей Светлана Владимировна; Молоков Дмитрий Дмитриевич — зав. кафедрой, профессор, д.м.н. Тел. (3952) 358933, Эл. Почта — negrey@mail.ru

© ДОЛГИХ В.В., РЫЧКОВА Л.В., ПОГОДИНА А.В., ЗУРБАНОВА Л.В. — 2009

### КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ДЛЯ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

*В.В. Долгих, Л.В. Рычкова, А.В. Погодина, Л.В. Зурбанова*

(Учреждение РАМН Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, директор — д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова)

**Резюме.** С целью изучения влияния гипоталамической дисфункции на течение артериальной гипертензии (АГ) в подростковом возрасте в течение двух лет проводилось динамическое наблюдение за 125 подростками в возрасте от 12 до 18 лет, страдающими артериальной гипертензией. Результаты исследования показали, что гипоталамический синдром явился важным прогностически неблагоприятным фактором, влияющим на течение АГ и одним из основных факторов риска формирования стабильной АГ у подростков, что диктует необходимость назначения в более ранние сроки гипотензивной медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипоталамическая дисфункция, подростки.

### CLINIC AND PROGNOSTIC VALUE OF HYPOTHALAMIC DYSFUNCTION FOR COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS

*V.V. Dolgikh, L.V. Richkova, A.V. Pogodina, L.V. Zurbanova*

(Scientific Center of the Family Health Problems and Human Reproduction of Siberian Department of RAMS, Irkutsk)

**Summary.** Dynamic observation of 125 adolescents at the age from 12 to 18 years, who suffer with arterial hypertension, was conducted for the purpose of the study of the influence of hypothalamic dysfunction on the course of arterial hypertension (AG) at the teenage period for two years. The results of the study showed that the hypothalamic syndrome was the important prognostically unfavorable factor, which influences on course of AG and one of the basic factors of the risk of formation of stable AG in adolescents, that dictates the need for prescription within the earlier periods the hypotensive medicamentous therapy.

**Key words:** arterial hypertension, hypothalamic dysfunction, adolescents.

В периоде полового созревания функциональное напряжение нейроэндокринной системы и еще недостаточные ее резервы определяют повышенную чувствительность эндокринных желез к воздействию различных повреждающих факторов. Это является причиной формирования в подростковом возрасте ряда эндокринно-обменных заболеваний, самым распространенным из которых является ожирение с розовыми стриями, или гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) [5]. Гипоталамический синдром у подростков характеризуется высокой распространенностью, клиническим полиморфизмом и тесной связью с вегетативными, эмоциональными и мотивационными нарушениями (А.М. Вейн, 2003). Характерным проявлением ГСПП является склонность к повышению артериального давления (АД) и частому развитию явной артериальной гипертензии (АГ) [7].

За истекшие 15-20 лет доказано, что проблема АГ у детей имеет важное самостоятельное значение [3]. Подростки с артериальной гипертензией в сочетании с ГСПП находятся в центре внимания современной медицины в связи с тем, что у трети из них в последующем возможно раннее формирование гипертонической болезни, повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности в сравнении с общей популяцией [6].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния гипоталамической дисфункции на течение артериальной гипертензии в подростковом возрасте.

### Материалы и методы

В течение двух лет на базе Клиники НЦ ПЗС РЧ СО РАМН проводилось динамическое наблюдение за 125 подростками в возрасте от 12 до 18 лет, страдающими артериальной гипертензией. Из них 86 мальчиков и 39 девочек.

Все подростки с повышенным уровнем АД были распределены на 2 группы. В I группу (65 человек) вошли больные, не имеющие избыточной массы тела и признаков гипоталамического синдрома. II группу (60 человек) составили подростки с избыточной массой тела, в том числе с ожирением I-III ст. (индекс массы тела > 25,1). У всех детей II группы была диагностирована гипоталамическая дисфункция в активной фазе, имеющая прогрессирующее течение. У подростков были выявлены трофические изменения кожных покровов и резко выраженные вегетативные нарушения, весьма характерные для данной патологии и обуславливающие многие жалобы больных. Пароксизмальные проявления вегетососудистых нарушений по своему характеру носили симпатoadреналовый характер со склонностью к АГ. Значимых различий между группами по полу и возрасту выявлено не было.

Оценка объективного клинического статуса детей проводилась с применением методов физикального обследования. По общепринятой методике производилось измерение основных антропометрических показателей с последующим расчетом индекса массы тела по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост/(м<sup>2</sup>). Оценка функционального состояния сердечнососудистой си-

стемы включала электрокардиографию (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях (FX-7410 Fukuda Denshi, Япония), доплерэхокардиографию с измерением в М-режиме основных четырехдцати и в В-режиме двадцати двух эхометрических параметров (PHILLIPS IU22). Для оценки вегетативного гомеостаза исследовался исходный вегетативный тонус (ИВТ) и вегетативная реактивность (ВР) с помощью кардиоинтервалографии (КИГ); вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) в процессе выполнения активной клиноортостатической пробы (КОП). Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось в течение 24 часов с помощью портативного аппарата для суточного мониторинга АД Oscar 2 для системы OXFORD Mediloog Prima. Больные были отнесены в группу с лабильной АГ, если средние цифры АД у них не были повышены, индекс времени гипертензии 25-50%. Стабильная АГ диагностировалась при повышении средних значений АД, индекс времени гипертензии более 50%.

Дополнительно для исключения симптоматических АГ дети были консультированы невропатологом, эндокринологом, окулистом. По показаниям им проводилось доплерографическое исследование сосудов почек, МРТ-головного мозга.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica v. 6.0» (StatSoft, USA, 1999). Для определения различий между двумя группами по качественным признакам был использован критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [4].

### Результаты и обсуждение

В ходе первичного обследования детей клинико-функциональные варианты артериальной гипертензии распределились в обеих группах следующим образом (рис.1).

В первой группе дети с повышением АД на фоне выраженных вегетативных нарушений с гиперсимпатическим типом вегетативной реактивности, так называемым синдромом вегетативной дистонии (СВД) по гипертоническому типу, составили 28 (43,08%) детей, лабильная АГ (ЛАГ) была диагностирована у 25 (38,46%) детей, стабильная АГ (САГ) — у 12 (18,5%) человек. Во второй группе СВД по гипертоническому типу был диагностирован у 18 (30,0%) человек, ЛАГ у 28 детей, или 46,67% и САГ у 14 (23,33%) подростков.

Значимых различий встречаемости разных клинико-функциональных вариантов АГ у детей разных групп не выявлено ( $\chi^2 = 2,3$ ;  $p = 0,316$ ).

В клинической картине заболевания преобладали жалобы вегетативного характера: головные боли, головокружение, неприятные ощущения в области сердца, быстрая утомляемость (табл.1). В ходе наблюдения у детей I группы данные жалобы носили непродолжительный характер и легко купировались на фоне симптоматического лечения (седативные, анальгезирующие, вегетотропные препараты).

Таблица 1

Частота встречаемости основных жалоб в исследуемых группах (%)

Жалобы	I группа (n=65)	II группа (n=60)
Головная боль	42 (64,62%)	50 (83,33%)
Головокружение	20 (30,77%)	38 (63,33%)
Колющие боли в области сердца	37 (56,92%)	40 (66,67%)
Слабость, быстрая утомляемость	56 (86,15%)	57 (95,0%)

После постановки диагноза и распределения детей по группам всем пациентам был назначен комплекс немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение АД (нормализация режима дня, диета с ограничением поваренной соли, отказ от курения, оптимизация физических нагрузок), по показаниям седативная, вазоактивная, ноотропная, кардиометаболическая те-

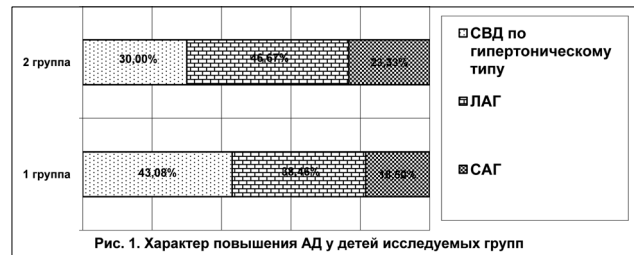


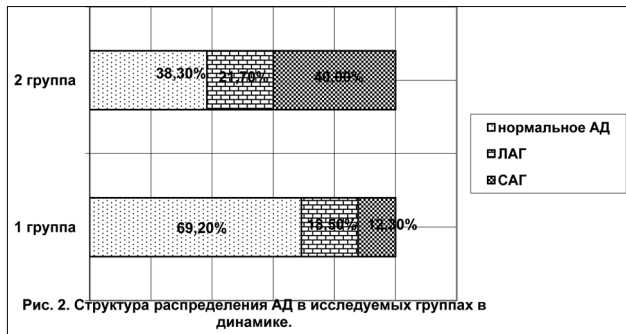
Рис. 1. Характер повышения АД у детей исследуемых групп

рапия, курсы массажа, физиолечения. При необходимости с детьми работал психолог для коррекции психологических отношений в семье и в школе. Все взятые под наблюдения подростки ранее не получали лечения по поводу повышения АД, при первичном обследовании у них не было выявлено поражения органов — мишеней, поэтому на начальном этапе ни одному из подростков не была назначена гипотензивная терапия. В связи с этим больные проходили контрольное обследование и в том числе СМАД каждые 3 месяца.

В ходе наблюдения в I группе на фоне проводимого лечения через 12 месяцев у пациентов с синдромом вегетативной дистонии по гипертоническому типу почти в половине случаев (46,4%) была отмечена положительная динамика с полной нормализацией суточного профиля АД и в 12 (42,9%) случаях оставались незначительные изменения со стороны суточного профиля АД — изменения циркадной динамики АД в виде избыточного снижения ДАД во время ночного сна (более 22%). У 3 (10,7%) динамика была отрицательной с развитием лабильной АГ. При исходной лабильной АГ — АД и его циркадный профиль не изменились в динамике у 15 (60,0%) подростков, у 3 (12,0%) подростков динамика была положительная — самочувствие улучшилось, уменьшилось количество жалоб, при проведении СМАД индекс времени гипертензии стал менее 25%. В 2 (8,0%) случаях отмечалась стабилизация повышенного уровня АД, что потребовало назначения этим подросткам гипотензивной терапии в разные сроки наблюдения. Из 12 пациентов I группы, у которых первоначально была диагностирована стабильная АГ, 5 (41,7%) подросткам уже через три месяца была назначена гипотензивная терапия в связи с ухудшением самочувствия, у 1 подростка появились признаки поражения органов-мишеней (ангиопатия сетчатки, альбуминурия, гипертрофия миокарда левого желудочка), у других отсутствовала в течение первых трех месяцев положительная динамика на проводимое лечение без гипотензивных средств. В 4 (33,3%) случаях АД оставалось на прежнем уровне без ухудшения состояния больных, у 3 (25,0%) подростков отмечалась положительная динамика с уменьшением индекса времени гипертензии до 25%.

В ходе наблюдения за пациентами II группы из 18 подростков с АГ на фоне синдрома вегетативной дистонии только у 3 (16,7%) пациентов АД нормализовалось, у остальных 15 (83,3%) подростков была отмечена отрицательная динамика с развитием у них лабильной АГ. Назначение гипотензивных препаратов на данном этапе потребовалось 5 больным в связи с ухудшением самочувствия, появлением осложнений и быстрым прогрессированием АГ. Из 28 подростков II группы с лабильной АГ у 20 (71,4%) суточный профиль АД оставался на прежнем уровне, у 8 (28,6%) пациентов АГ усугубилась с развитием стабильной АГ. У 14 подростков со стабильной АГ положительной динамики отмечено не было. Этим пациентам также была назначена фармакотерапия гипотензивными препаратами.

Таким образом, на начальном этапе наблюдения за подростками двух групп с АГ не получавшими гипотензивную терапию, у пациентов с ГСПП только в 5,0% случаях было отмечено улучшение и в 35,4% — ухудшение в динамике. В то же время у подростков I группы за данный период наблюдения улучшение произошло у 47,7%, а ухудшение только у 15,4% больных.



Через два года динамического наблюдения подростков в целом по группе без ГСПП наблюдалось значительное улучшение самочувствия: АД нормализовалось у 45 (69,2%) детей. Ухудшение в динамике произошло у 20 (30,8%) человек, из них лабильная АГ сформировалась у 12 (18,5%) подростков, а развитие стабильной АГ было диагностировано у 8 (12,3%) пациентов. Во II группе нормализация АД произошла в 23 (38,3%) случаев, ухудшение было отмечено у 37 (61,7%) детей, из них у 13 (21,7%) и 24 (40,0%) подростков сформировалась лабильная и стабильная АГ соответственно (рис. 2).

При статистическом анализе полученных данных были выявлены значимые различия между двумя исследуемыми группами ( $\chi^2 = 14,98$ ;  $p=0,001$ ).

Результаты исследования показали, что у пациентов I группы течение АГ имело в целом благоприятный характер, в тоже время ГСПП явился важным неблагоприятным фактором, влияющим на течение АГ.

Таким образом, нельзя недооценивать гипоталамическую дисфункцию, которая играет важную роль в прогнозе АГ в подростковом возрасте, т.к. является одним из основных факторов риска формирования стабильной АГ у подростков. В части случаев развитие гипертонической болезни начинается именно с периода гипоталамической дисфункции, имевшей место во время пубертатного периода. При выявлении у подростков с повышенным уровнем АД признаков гипоталамического синдрома необходимо включать их в группу высокого риска по развитию гипертонической болезни. У данной категории пациентов рекомендуется наряду с различными методами коррекции АД начинать в более ранние сроки медикаментозную терапию, как для коррекции гипоталамической дисфункции, так и непосредственно гипотензивными препаратами.

По результатам проведенного обследования целесообразно разработать для подростков с гипоталамическим синдромом индивидуальную программу диспансерного наблюдения, включающую в себя проведение комплексного обследования с применением клинико-анамнестического, генеалогического, эндокринологического, физикального и ряда инструментальных методов исследования, а также динамическое наблюдение и периодическое медицинское обследование этих лиц с обязательным участием эндокринолога, кардиолога и других специалистов с целью предупреждения развития стабильной артериальной гипертензии, ее прогрессирования с развитием осложнений и контроль состояния органов-мишеней.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия. VII доклад Объединенной комиссии по выявлению и лечению артериальной гипертензии при поддержке Национального института патологии сердца, легких и крови. Стандарты мировой медицины. — 2004.
2. Гурьева Ю.Ю., Козлова Л.В., Козлов С.Б., Жаркова Л.П. Факторы риска артериальной гипертензии у школьников // Актуальные проблемы педиатрии. Сборник материалов XI Конгресса педиатров России. — М., 2007.
3. Деягин В.М., Румянцев А.Г., Поляев Ю.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков: теория и практика. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. — 158 с.
4. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке

оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины». // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.

5. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2004. — 456 с.

6. Паришина Н.В., Тыртова Л.В., Булатова Е.М. Актуальные проблемы первичного ожирения у детей: Учебно-методическое пособие / Под ред. Л.В. Эрмана — СПб.: ГПМА, 2005. — 32 с.

7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков. — Изд. 2-е. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 216 с.

**Адрес для переписки:** 664046, Иркутск, ул. Дальневосточная, 67а, Клиника института педиатрии,  
Долгих Владимир Валентинович — главный врач, д.м.н., профессор,  
Рычкова Любовь Владимировна — зам. гл. врача, д.м.н., профессор; тел. (3952) 246821

## ЛЕКЦИИ

© ДЕНИСОВА А.А., МАРТЫНОВИЧ Н.Н. — 2009

### АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

А.А. Денисова, Н.Н. Мартынович

(Иркутская государственная областная детская больница, глав. врач — В.М. Селиверстов, Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии №1, зав. — д.м.н., проф. Н.Н. Мартынович)

**Резюме.** В лекции представлены современные данные о патогенезе и диагностике антифосфолипидного синдрома.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт.

### ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

A.A. Denisova, N.N. Martynovich

(Irkutsk State Regional Children's Hospital, Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

**Summary.** The modern data about pathogenesis and diagnostic antiphospholipid syndrome is presented in the lecture.

**Key words:** Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulants.

Среди гематогенных тромбофилий особое место занимают приобретенные формы этой патологии, в основе патогенеза которых лежат сложные изменения в иммунной системе, приводящие к нарушению нормальных взаимодействий в системе гемостаза. Подобные тромбофилии составляют группу, которая согласно классификации З.С. Баркагана обозначается как «иммунные тромбофилии». Наиболее изученный вид этой патологии — иммунная тромбофилия, обусловленная антифосфолипидным синдромом (АФС).

Антифосфолипидный синдром — это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, разнообразные неврологические, сердечно-сосудистые, кожные, гематологические и другие нарушения, серологическим маркером которых являются антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину (АКА), волчаночный антикоагулянт (ВА),  $\beta_2$ -гликопротеин-1-кофакторзависимые антитела, антитела к аннексину V, протромбину).

К проблеме АФС в последние годы существенно возрос интерес, т.к. накопились данные о высокой частоте этого патологического процесса и возможности его возникновения не только при системной красной волчанке и других иммунных заболеваниях, но и в качестве самостоятельной формы патологии, приводящей к возникновению тромбозов и акушерской патологии.

Следует отметить, что данные о частоте АФС в общей популяции весьма разноречивы. Во многом это связано с существующей путаницей в лабораторной диагностик и отсутствием четких критериев верификации антифосфолипидных антител (АФА). Большинство опубликованных исследований показывает, что циркуляция АФА наблюдается у 2-4% здоровых людей, причем следует отметить, что у женщин АФА обнаруживаются в 2-5 раз чаще, чем у мужчин.

Согласно современным представлениям АФС — это широко распространенный невоспалительный иммунный процесс, в основе которого лежит образование в организме в высоком титре бимодальных аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными плазменными фосфолипидными мембранами и связанными с ними белками — гликопротеинами. Основными мишенями АФА являются несущие отрицательный заряд кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидиловая кислота, а из белковых компонентов —  $\beta_2$ гликопротеин I, аннексин V и протромбин.

АФА, к которым относятся так называемые антикардиолипиновые антитела (АКА) и волчаночный ан-

тикоагулянт (ВА) представляют собой семейство гетерогенных ауто— и аллоиммунных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, связывающих фосфолипид-белковые комплексы. В ряде случаев происходит и прямое взаимодействие АФА с фосфолипидами, что имеет место при инфекционных заболеваниях. Такое связывание проявляется, с одной стороны, снижением тромборезистентности эндотелия и активацией тромбоцитарного гемостаза, а с другой — дисбалансом в системе коагуляционного гемостаза. Последний приводит к развитию тромбофилического статуса, при котором активация факторов Va, Ха и протромбина сочетается с депрессией протромбозывающих механизмов, в частности, в системе протеина С, тромбомодулина и фибринолиза. Имеющиеся нарушения характеризуются *in vitro* развитием гипокоагуляции в так называемых «фосфолипид-зависимых» коагуляционных тестах. Эта гипокоагуляция выявляется комплексом специальных лабораторных методик и обозначается как эффекты АФА, обладающих свойствами ВА. На долю этих антител приходится около 70% всех АФА. В силу этого АФС в современных классификациях включается в число аутоиммунных гематогенных тромбофилий и обозначается как одна из гипокоагуляционных форм этой патологии.

Антифосфолипидные антитела оказывают следующие патогенетические влияния:

— *эндотелиальная клетка*: снижение синтеза простагландина — простагландина, обладающего антиагрегационным и вазодилатирующим эффектом; нарушение функциональной активности тромбомодулина — белка, содержащегося на поверхности эндотелия, прямо тормозящего прокоагулянтную активность тромбина и ускоряющего активацию протеина С тромбином; снижение активности гепаран-сульфата; индуцирование образования фактора активации тромбоцитов; нарушение фибринолитической активности; снижение высвобождения тканевого активатора плазминогена; увеличение высвобождения ингибитора активатора плазминогена 1; увеличение синтеза фактора Виллебранда, необходимого для нормальной агрегации тромбоцитов и обладающего способностью удлинять период полувыведения фактора VIII;

— *тромбоциты*: антифосфолипидные антитела взаимодействуют с тромбоцитами, вызывают увеличение продукции тромбоксана А, концентрации цитозольного кальция, что ведет к увеличению агрегации тромбоцитов; кроме того, антифосфолипидные антитела связываются с мембраной активированных тромбоцитов,



Клинические и лабораторные критерии диагностики АФС

Критерии	Клинические и лабораторные признаки
Клинические	1. Сосудистые тромбозы:
	Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов. При гистологическом исследовании тромбоз должен быть представлен значительными изменениями сосудистой стенки воспалительного характера.
	2. Заболевания беременных:
	а) один или более необъяснимых случаев смерти морфологически нормального плода на 10-й или позже неделе нормальной беременности, причем нормальная морфология плода должна быть документирована данными ультразвукового сканирования или непосредственным исследованием плода; б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода к 34-й или ранее неделе беременности вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности; с) три или более необъяснимых последовательных аборта до 10 недельного срока беременности с патологическими или анатомическими аномалиями у матери, или гормональными нарушениями, причем хромосомные причины должны быть исключены у отца и матери
Лабораторные	1. Умеренный или высокий уровень антитела к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, измеренных путем стандартного метода ИФА для b-2-гликопротеин 1-зависимых антител к кардиолипину
	2. Позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта в плазме в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, причем этот антикоагулянт должен определяться согласно указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза по следующим этапам:
	а) установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, каолиновое время, леботоксовое время с разведением, протромбиновое время с разведением б) невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной безтромбоцитарной плазмой с) укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов, и исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина
Условия постановки диагноза	Пациенты с АФС должны иметь не менее одного клинического и одного лабораторного критерия

что вызывает более быстрое разрушение их фагоцитирующими мононуклеарами, в результате чего развивается тромбоцитопения;

— *гуморальные компоненты коагуляции*: снижение активации протеина С и уровня свободного белка S — в норме активированный протеин С в присутствии своего кофактора белка S избирательно разрушает факторы Va и VIIIa, что способствует угнетению свертывания крови; ослабление активности гепарина и гепаринопосредованного образования комплекса антитромбин III-гепарин; снижение синтеза и функциональной активности плацентарного антикоагулянта; нарушение функциональной активности естественного антикоагулянта  $\beta_2$ -ГП1.

Главной патогенетической особенностью АФС является высокая ангиотропность и тромбогенность. В дебюте этого синдрома чаще доминируют цереброваскулярные поражения — от нарушения памяти, упорных головных болей, мигреней, ослабления интеллекта, переходящих нарушений мозгового кровообращения и зрения до тромбозов мозговых синусов и сосудов, тромботических инсультов с парезами и параличами, эпилепсии и синдрома Снеддона. Реже наблюдаются тромбозы сосудов легких, почечная гипертензия, окклюзия сосудов печени и почек, в том числе с портальной гипертензией и синдромом Бадда-Киари, почечная гипертензия. Дебютными могут быть флeботромбозы конечностей (с ТЭЛА или без неё), сетчатое ливедо, синдром Рейно.

АФС может сопутствовать аутоиммунным, аллергическим, инфекционным заболеваниям (особенно лимфопролиферативным). В некоторых случаях он может возникать при различных видах лекарственной непереносимости.

### Клиническая классификация и основные виды АФС (R.A. Ascherson и соавт., 1996)

#### Первичный АФС:

1. Политромботический синдром, тромбозы разной локализации, нарушения мозгового кровообращения, особенно у лиц молодого возраста.

2. Привычное невынашивание беременности и внутриутробная гибель плода (упорно повторяющиеся выкидыши при отсутствии акушерско-гинекологической патологии).

#### Вторичный АФС:

1. На фоне аутоиммунных заболеваний (СКВ, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, иммунный тиреозит).

2. На фоне злокачественных новообразований (солидные опухоли, тимомы, карциномы, гематологические опухоли — лимфопролиферативные заболевания).

3. На фоне инфекционных и инфекционно-иммунологических заболеваний (клещевой боррелиоз, хронический гломерулонефрит, бронхиальная астма, ВИЧ, носительство стрептококковой и стафилококковой инфекции)

4. В связи с другими видами патологии (терминальная стадия хронической почечной и печеночной недостаточности).

#### Варианты АФС

1. Катастрофический.

2. Гипопротромбинемический.

3. Микроангиопатический.

4. На фоне ДВС-синдрома.

Трудности диагностики АФС, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей, предопределили необходимость создания соответствующих классификационных критериев. Основные из них предложены в 1999 году на Международной конференции в г. Саппоро (Япония) (табл. 1).

Вместе с тем необходимо отметить, что саппоровские классификационные критерии не полностью охватывают факторы риска, способствующие возникновению тромбозов при АФС. Многолетние исследования Алтайского гематологического центра и ведение 1012 больных с тромбофилиями различного генеза, из которых у 354 (35%) пациентов был верифицирован диагноз АФС, позволили внести следующие клинико-лабораторные дополнения к диагностике этого синдрома [7].

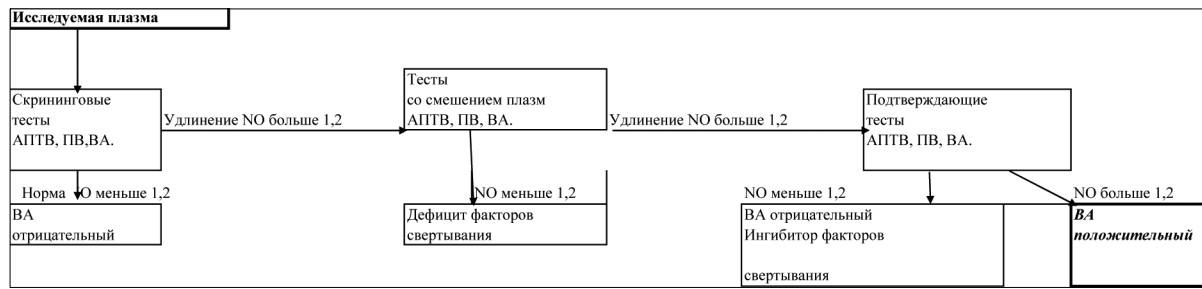


Рис.1. Алгоритм лабораторной диагностики ВА

**Первичный АФС**

1. Сосудистые тромбозы — один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов.

Гистологическая картина — значительные изменения сосудистой стенки невоспалительного характера.

2. Неврологические: хорея, судороги, мигреноподобные головные боли, снижение памяти, транзиторные ишемические атаки, тромботические и ишемические инсульты.

3. Сосудистые и кожные проявления: сетчатое ливедо, язвы голени, синдром Рейно, кровоизлияния в подногтевое ложе («симптом занозы»), поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий, напоминающая васкулит.

4. Поражение сердца: тромбоз коронарных артерий и развитие инфаркта миокарда, острый или хронический тромбоз мелких интрамуральных ветвей коронарных артерий, что приводит к нарушению сократительной способности миокарда, поражение клапанов, развитие тромботических вегетаций, формирование внутрипредсердных тромбов, лабильная или стабильная АГ.

5. Поражение почек: тромбоз почечной артерии, инфаркт почки, внутриклубочковый микротромбоз с последующим развитием гломерулосклероза и ХПН.

4. Полиаллергический синдром.

5. Вирусинфицированность (ЦМВ, ВПГ, вирус Эпштейн-Барра, гепатитов и др.).

6. Наличие сопутствующих признаков иммунологических процессов, не позволяющих отнести выявленную совокупность симптомов к четко очерченной нозологической форме.

7. Акушерская патология.

**Вторичный АФС**

Развитие АФС на фоне уже имеющегося иммунного или опухолевого заболевания. Разделение АФС на первичный и вторичный варианты целесообразно, т.к. это определяет необходимость назначения глюкокортикоидов и иммунодепрессантов.

**Катастрофический АФС (КАФС)**

КАФС выделяют в особую форму. Данный синдром является редкой, но наиболее тяжелой формой АФС и проявляется на фоне высоких титров АФА/ВА, характеризуется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности. КАФС — это острое, угрожающее жизни состояние, требующее неотложной терапии. Клиническая картина КАФС во многом напоминает ДВС-синдром и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Патологические состояния способные привести к КАФС: септический шок; HELLP-синдром; гемолитико-уремический синдром; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; синдром системного воспалительного ответа; острые инфекционные процессы; аллергические реакции; прием лекарственных (антиаритмических, пртивоэпачотных) препаратов.

Важно отметить, что в связи с разнообразием клинических и серологических проявлений определены предварительные критерии его диагностики (по данным X

Международного конгресса по антифосфолипидному синдрому, Таормине, Италия, 2002):

Клинические проявления окклюзии сосудов двух или более органов с полиорганной недостаточностью.

Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе.

Серологическое подтвержденное наличие АФА.

Диагноз КАФС ставится при наличии одного или более критериев из трех групп. Вероятный КАФС диагностируется при наличии вышеперечисленных признаков в тех случаях, когда окклюзия мелких сосудов не подтверждена гистологически или если вторичные клинические проявления (органная недостаточность и др.) появляются в течение 2-4 недель с момента возникновения патологических состояний или воздействий, способных привести к КАФС, несмотря на антикоагулянтную терапию.

**Лабораторная диагностика АФС**

При выявлении АФА используют два взаимодополняющих подхода:

Функциональные методы — определение АФА, обладающих свойствами волчаночного антикоагулянта с помощью коагуляционных тестов, основанных на удлинении *in vitro* времени свертывания в фосфолипид — чувствительных тестах.

Иммунологические методы — основанные на определении антител к кардиолипину, фосфатидилсерину и некоторым мембранным белкам —  $\beta_2$ гликопротеину I, аннексину V и протромбину.

Следует подчеркнуть, что диагноз АФС устанавливается только при наличии положительных лабораторных тестов (обнаружение волчаночных антикоагулянтов и/или высокого титра АФА и антител к мембрансвязанным белкам —  $\beta_2$ гликопротеину I, аннексину V, протромбину).

При поиске ВА необходимо соблюдать ряд условий и рекомендаций

В случае лечения непрямыми антикоагулянтами (варфарин, варфарекс и др.) необходимо перевести пациента на прием гепаринов в профилактических дозах в течение 7-10 дней (во избежание ошибок в интерпретации результатов исследований).

Кровь должна стабилизироваться с учетом гематокритного показателя пациента.

Тесты необходимо выполнять на бедной тромбоцитами плазме, полученной в строгом соответствии с правилами. Не подлежат исследованию лиофилизированные или ранее замороженные образцы плазмы больных, а также с гемолизом.

Обязательно при определении эффектов ВА является выполнение полного комплекса диагностических тестов.

Учитывая вышеизложенное, важно отметить, что, несмотря на междисциплинарное значение гематогенных тромбофилий, эта группа патологических состояний до нашего времени мало знакома широкому кругу врачей разных специальностей, поэтому, в ряде случаев не диагностируется и не лечится. Это приводит к инвалидизации, а иногда и к гибели детей и больных трудоспособного возраста, повторным неудачам при попытке родить здоровых детей, увеличивает финансовые расходы в здравоохранении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Клинико-диагностические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1996. — №3. — С.5-15.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П. и др. Основы лабораторной диагностики АФС // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — №3. — С.13-16.
3. Биденко М.А., Калягин А.Н., Новохатько О.И. Антифосфолипидный синдром как причина возникновения инсульта // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №6. — С.87-91.
4. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражение клапанов сердца при первичном АФС // Клиническая медицина. — 1996. — №6. — С. 46-49.
5. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика // Клиническая медицина. — 1989. — №1. — С. 5-13.
6. Сердюк Г.В. Новые аспекты диагностики и терапии первичного АФС и его осложнений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Барнаул, 2005. — 44 с.
7. Сердюк Г.В., Момот А.П., Цывкина Л.П., Момот О.А. Традиции и новации в диагностике антифосфолипидного синдрома // СПб, 2008. — 92 с.

**Адрес для переписки:** 664056, г. Иркутск, б. Гагарина, 4, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, отделение клинической лабораторной диагностики — Денисова Анна Алексеевна, врач. Тел. (3925) 243605, эл. адрес: annadenisova2004@yandex.ru  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии № 1 — Мартынович Наталья Николаевна, заведующая кафедрой, доктор медицинских наук

© ГОВОРУШКО С.М. — 2009

## МЕДИЦИНСКОЕ И ВЕТЕРИНАРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАУКОВ: ГЛОБАЛЬНАЯ СИТУАЦИЯ

С.М. Говорушко

(Тихоокеанский институт географии ДВО РАН, Владивосток, директор — д.г.н., акад. РАН П.Я. Бакланов, лаборатория устойчивого природопользования и экспертизы, зав. — к.г.н. В.П. Каракин)

**Резюме.** Цель исследования — выявление значимости пауков с точки зрения их влияния на человеческую смертность в глобальном масштабе. Анализировались литературные источники, содержащие подобные данные. Полученная информация позволяет сделать вывод, что современная смертность от их укусов не превышает первых десятков человек в год, однако социально-экономические последствия остаются значительными.

**Ключевые слова:** опасные виды, пауки, токсичность яда, укусы, человеческая смертность, ядопродуктивность.

## MEDICAL AND VETERINARY IMPORTANCE OF SPIDERS: GLOBAL SITUATION

S.M. Govorushko

(Pacific-Ocean Geographical Institute FEB RAS, Vladivostok)

**Summary.** The aim of my research is to discover importance of spiders in the view of their impact on human mortality on global scale. Different literature publications were analyzed. The data which were considered helped me to arrive at the conclusion that nowadays mortality from spiders' bites does not exceed several tens of victims per year. However their socio-economic consequences are still significant.

**Key words:** bites, human mortality, species of medical concern, spiders, toxicity of venom, venom amount.

**Распространение опасных пауков.** По разным данным отряд пауков насчитывает 20 тыс. видов [3], 30 тыс. [12], 35 тыс. [15], 40 тыс. [24], 50 тыс. видов [9]. Это самый большой по количеству видов и наиболее широко распространенный отряд паукообразных. В свою очередь, он делится на три подотряда: *Liphistiomorphae* (членистоногие пауки), *Mydalomorphae* (пауки — птицеяды) и *Araneomorphae* (аранеоморфные пауки).

Опасными для человека и теплокровных животных считаются виды, способные прокусить кожу. К ним относятся примерно 0,5% видов, которые встречаются во всех частях земного шара кроме наиболее холодных районов. Все они принадлежат ко второму и третьему подотрядам. Среди мигаломорфных пауков это виды родов *Acanthoscurria*, *Phormictopus*, *Avicularia*, встречающиеся в Южной Америке, рода *Pterinochilus*, обитающие в Восточной Африке, а также рода *Atrax*, живущие в Австралии.

Из аранеоморфных пауков очень ядовиты виды родов *Stenus* (*Stenidae*), широко распространенные в тропических и субтропических зонах Земли. Опасны также виды семейств *Araneidae* (пауки-кругопряды), обитающие в тропиках, *Sparassidae*, населяющие тропики и субтропики, *Theridiidae* (пауки-тенетники), живущие во всех частях света, *Lycosidae* (пауки-волки), распространенные в Азии и Европе, *Salticidae* (пауки-скакуны), обитающие во всех частях света, *Sicariidae*, обитающие в тропиках и субтропиках [3].

В фауне России опасными для человека видами являются каракурт (*Latrodectus mactans tredecimguttatus*) из семейства пауков-тенетников (*Theridiidae*), южнорусский тарантул (*Lycosa singoriensis* Lazm.) из семейства пауков-волков (*Lycosidae*), обыкновенный крестовик (*Araneus diadematus* Cl.) и аргиопа (*Argiope lobata* Pall.) из семейства пауков-кругопрядов (*Araneidae*), эрезус (*Eresus niger* Pet.) из семейства *Eresidae* и погребной паук — *Segestria florentina* Ross из одноименного семейства *Segestriidae*. В основном они распространены на юге Европейской части, однако южнорусский тарантул (*Lycosa singoriensis*) встречается до широт городов Ельца и Казани, а обыкновенный крестовик (*Araneus diadematus* Cl.) распространен вплоть до Крайнего Севера [34].

**Некоторые особенности биологии.** В природе пауки очень многочисленны. Например, в Великобритании на лугу было насчитано 130,8 пауков на квадратный метр. В среднем, паук потребляет 0,089 грамма насекомых в день. Есть данные, что в Нидерландах площадью 36150 квадратных километров и с 15-миллионным населением обитают 5000 миллиардов пауков [32]. Продолжительность жизни пауков очень различна. Большинство видов, обитающих вне помещений, заканчивают жизненный цикл в течение года. Некоторые домовые формы в умеренном климате (например, *Tegenaria* из сем. *Agelenidae*) живут по несколько лет.

Среди пауков южных, особенно тропических, районов есть немало долгожителей. К числу пауков с наибольшей продолжительностью жизни относятся тарантулы из семейства *Theraphosidae*: у самок 25-30 лет, а у самцов 10-12 лет [12].

Тело большинства пауков состоит из головогруды и брюшка, соединенных коротким стебельком. Их размеры колеблются от 0,7 до 11 см. Все пауки — хищники, поедающие насекомых и других беспозвоночных. Для их умерщвления пауки используют яд, вводимый через протоки хелицер — передней пары конечностей. Как правило, на человека пауки не нападают и кусают его лишь в целях самозащиты.

**Некоторые закономерности укусов.** Самки пауков гораздо более опасны, у многих видов самцы или не кусают вообще или неспособны причинить более — менее существенный вред человеку. Распределение укусов по временам года и суток существенно отличается. У пауков, живущих в природе в умеренных широтах, наибольшая часть укусов приходится на более теплые месяцы. У тропических и субтропических жителей, а также у пауков, обитающих в помещениях, внутригодовое распределение укусов более равномерно.

Для пауков, преимущественно, живущих на открытом воздухе, пик укусов приходится на дневные часы. Например, в Бразилии 76,5% укусов пауков рода *Phoneutria* пришлось на светлое время суток [11]. В то же время в Австралии пик укусов пауков *Lampona cylindrata* и *L. murina* совпал с периодом от 20 до 24 часов [16]. Половой состав укушенных также зависит от местообитания пауков. У домашних пауков жертвы преимущественно женщины. Так, в Австралии среди 130 укушенных пауками *Lampona cylindrata* и *L. Murina*, женщины составляли 54% [16]. В то же время в Бразилии из 515 укушенных пауками семейства *Lucosidae* 56% пострадавших были мужчины [12]. Из частей тела в большей степени укусам подвержены конечности. Так, из 422 пациентов, укушенных в Бразилии пауками рода *Phoneutria*, в ноги пришлось 40,9%, а в руки 34,3% укусов [11].

Что касается видов активности укушенных, то чаще это происходит во время укладки или сна (32%), одевания (20%), лежания на полу или сидения в кресле (17%) вытирания полотенцем после душа или ванны (11%) и т. д. [16]. Иными словами опасны ситуации, когда паук оказывается между материалом (одежда, обувь, простыня, полотенце и т. д.) и кожей пациента.

Пауки обладают способностью дозировать количество выделяемого при укусе яда. Поскольку производство яда весьма энергозатратно это качество довольно важно. Укусы пауков бывают атакующие и защитные. При нападении количество выделяемого яда зависит от размеров жертвы. При защите единственная цель укуса — предохранить себя от повреждения при сдавливании. Если паук оценивает угрозу для себя как незначительную или размер добычи мал, то он делает так называемый сухой укус, т. е. без выделения яда [29].

**Человеческая смертность от укусов пауков.** По разным данным угрозу для человека представляют 100 [9], 180 [24], 200 [12] видов. По степени своей опасности они могут быть подразделены на 4 категории:

1. Случаи гибели людей от пауков этой группы многочисленны и документально подтверждены, сюда относятся роды *Phoneutria*, *Atrax*, *Latrodectus* и *Loxosceles*;

2. Представители этой категории подозреваются в гибели людей, но эти данные признаны недостаточно достоверными, сюда входят роды *Tegenaria* и *Haplophelma*;

3. Пауки этой группы имеют яд, потенциально опасный для жизни человека, здесь представлены роды *Hadronyche*, *Missulena* и *Sicarius*;

4. Укусы представителей этой группы вызывают разнообразные болевые ощущения, сюда относятся 11 родов.

Кроме этого, серьезные осложнения для здоровья и даже смерть могут наступить вследствие вторичного инфицирования раны или анафилактического шока.

Так, из 750 укусов пауков в Австралии в 0,9% случаев отмечалось занесение в рану инфекции [16].

По своему действию яд пауков подразделяется на две категории: нейротоксический (действующий на нервную систему) и некротический (влияющий на ткани вокруг места укуса и, в некоторых случаях воздействующий на жизненно важные органы и системы организма). Нейротоксическим ядом обладают пауки родов *Latrodectus*, *Atrax*, *Phoneutria* и т.д. Некротический яд характерен для представителей родов *Loxosceles*, *Tegenaria*, *Cheiracanthium*, *Sicarius* и т. д.

В средствах массовой информации, да и в научной литературе нередко обсуждается вопрос, какой из видов пауков является самым опасным. Ответ на него непростой, при этом во внимание должны приниматься следующие соображения. Токсичность яда пауков определяется для мышей, восприимчивость к ним человека часто существенно отличается. Значимость некоторых видов велика вследствие их высокой численности. Определенное значение имеет и ядопродуктивность. Например, количество выделяемого при укусе яда у фонетрии чернотелой (*Phoneutria nigriventer*) в десятки раз превышает аналогичный показатель у каракурта (*Latrodectus tredecim guttatus*). Надо отметить, что в целом яды пауков пока изучены гораздо хуже по сравнению с ядами скорпионов, и тем более змей. Данные по некоторым опасным для человека паукам приведены в табл. 1.

С точки зрения агрессивности и токсичности яда к числу наиболее опасных можно отнести южноамериканский вид *Phoneutria nigriventer* и австралийский вид *Atrax robustus*. Учитывая другие факторы (высокая численность, частая встречаемость в жилищах, приуроченность ареала к районам с высокой плотностью населения и т. д.) сюда следует добавить *Loxosceles laeta*, *L. Intermedia* и *Phoneutria fera* в Южной Америке, *Loxosceles reclusi* и *Latrodectus mactans* в США, южноафриканский вид *Sicarius hunnii* [12].

При попытке разобраться с масштабами смертности от укусов пауков (табл. 2) выясняется, что в настоящее время она совершенно незначительна. До разработки противоядия в 1956 г. смертность составляла 4-5% от числа укушенных. Так, в 1896 г. в Казалинском уезде Сырдарьинской области было зарегистрировано 394 укушенных каракуртом, из них погибло 16 чел., т.е. около 4% [6]. Смертность от укусов пауком *Latrodectus mactans* в США составляла 5% [2, 29].

После разработки противоядия ситуация коренным образом изменилась и гибель людей от укусов пауков стала исключительно редкой. Например, в 2005 г. в США из 4699 укушенных пауками *Latrodectus mactans* и *Loxosceles reclusi* никто не погиб [33]. Правда, G.A. Jelinek [17] говорит, что есть опубликованные данные о современной смертности от укусов пауков рода *Lactrodectus* в 5-10%, однако он тут же признает, что это преувеличение.

Таким образом, современная смертность от укусов пауков вряд ли превышает нескольких десятков, а возможно и десятки человек в год (не считая случаев анафилактического шока). В основном она обусловлена гибелью людей в Южной Америке, где ежегодно от их укусов умирает несколько человек [7].

Тем не менее, медицинская проблема укусов пауков остается актуальной. Количество укушенных ими людей достаточно велико, болезненность укусов вызывает потерю трудоспособности, что приводит к значительным социально-экономическим последствиям. Так, в США в 1994 г. было зарегистрировано 9418 укусов пауков [20]. В Австралии за 27 месяцев зафиксировано 1474 укуса [12].

Помимо влияния на здоровье людей укусы пауков оказываются на производительности труда в некоторых отраслях, например, в растениеводстве. Так, цейлонские пауки *Poecilotheria fasciata*, обитающие на кокосовых пальмах, нередко кусают сборщиков орехов. В Южной

Америке рабочие виноградных плантаций часто страдают от укусов пауков *Mastophora gasteracanthoides*, плетущих свою паутину на винограде [3].

Симптомы укусов разных пауков существенно отличаются, в основном это зависит от типа их яда. Для пауков с некротоксическим ядом характерны обширные поражения кожи. Симптомы общего отравления выражаются в анемии, внутрисосудистом свертывании крови, почечной недостаточности.

Укусы пауков, имеющих нейротоксический яд, парализуют центральную и периферическую нервную систему. Они приводят к галлюцинациям, ознобу, затруднению дыхания, тошноте, рвоте [1]. Существенно отличаются и болевые ощущения. Укусы пауков, обладающих некротоксическим ядом, сопровождаются острой болью, сохраняющейся продолжительное время (около суток), в месте укуса наблюдается обширное опухание тканей. В случае если яд нейротоксический, боль в момент укуса слабая и быстро исчезает, в месте укуса опухоли нет, однако немного погодя появляются сильные боли во всем теле [3].

**Защита от пауков.** Защитные меры достаточно разнообразны. В качестве мер неотложной медицинской помощи практикуется введение противоядной сыворотки, иммобилизация пораженной части тела, холод

на место укуса, обильное питье, введение различных лекарственных препаратов, что отражено в специальной литературе [1, 5].

Мерами предупреждения укусов могут быть ношение перчаток, одежды с длинными рукавами, очистка мест посещения (туалеты, палатки, сараи и т. д.) от паутины, отодвигание кроватей от углов и стен, проверка обуви, шляп, перчаток, носков перед одеванием, полотно перед вытиранием, обработка помещений инсектицидами и т.д. В пастбищном животноводстве эффективен прогон или пропас овец по выкошенной траве, поскольку эти животные (а также свиньи) без вреда для себя пожирают каракуртов [4].

**Ветеринарное значение пауков.** Велико влияние пауков на животноводство. Так, в 1896 г. в Казалинском уезде Сырдарьинской области было укушено 1045 разных домашних животных, при этом из 738 верблюдов умерло 276, из 192 лошадей — 39, из 30 голов крупного рогатого скота — 5, из 85 баранов и коз — 20, общая гибель составила 340 животных [6]. В 1869 г. в киргизских степях из 173 укушенных каракуртом верблюдов, 218 лошадей и 11 голов крупного рогатого скота погибло соответственно 87, 36 и 4 голов [4]. Как видно, наиболее восприимчивы к укусам верблюды. Даже если животное и выздоравливает, то остается нетрудоспособным [2].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Большая медицинская энциклопедия. — М.: Сов. энциклопедия, 1986. — Т. 28. — 544 с.
2. Мариковский П.И. Ядовитый паук кара-курт. — Алма-Ата, 1947. — 32 с.
3. Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б. Зоотоксикология. — М.: Высшая школа, 1985. — 280 с.
4. Павловский Е.Н. Ядовитые животные Средней Азии. — Сталинабад, 1950. — 108 с.
5. Современная медицинская энциклопедия. — СПб.: Норинт, 2002. — 1236 с.
6. Тарнани И.К. Наши ядовитые животные. — СПб., 1907. — 127 с.
7. Arnold T. Spider Envenomations, Brown Recluse. <http://www.emedicine.medscape.com/article/772295-overview>.
8. Barbaro K.C., Ferreira M.L., Cardoso D.F., et al. Identification and neutralization of biological activities in the venoms of *Loxosceles* spiders // Braz. J. of Med. Biol. Res. — 1996. — V. 29 (11). — P. 1491-1497.
9. Bayram A., Yiğit N., Danişman T., et al. Venomous Spiders of Turkey (Araneae) // Journal of Applied Biological Sciences. — 2007. — V. 1 (3). — P. 33-36.
10. Brown S.G.A. Spider envenomations, Funnel Web // eMedicine Journal. — 2001. — V. 2 (9). — <http://www.emedicine.com/emerg/topic548.htm>
11. Bucarety F., de Deus Reinaldo C.R., Hyslop S., et al. A clinico-epidemiological study of bites by spiders of the genus *Phoneutria* // Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. — 2000. — V. 42 (1). — P. 163-172.
12. Diaz, J. H. The global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of spider bites // Am. J. of Trop. Med. and Hyg. — 2004. — V. 71. — P. 239-250.
13. Harves A., Millikan L. Current concepts of therapy and pathophysiology in arthropod bites and stings // Intern. J. of Dermatology. — 2008. — V. 14 (9). — P. 621-634.
14. Herzig V., Ward R., Ferreira dos Santos W. Intersexual variations in the venom of the Brazilian 'armed' spider *Phoneutria nigriventer* (Keyserling, 1891) // Toxicon. — 2002. — V. 40 (10). — P. 1399-1406.
15. Hung S.-W., Wong T.-L. Arachnid Envenomation in Taiwan // Ann. Disaster Med. — 2004. — V. 1. — P. 12-17.
16. Isbister G.K., Gray M.R. White-tail spider bite: a prospective study of 130 definite bites by *Lampona* species // Medical Journal of Australia. — 2003. — V. 179. — P. 199-202.
17. Jelinek G.A. Widow spider envenomation (latrodectism): A worldwide problem. // *Wilderness and Environmental Medicine*. — 1997. — V. 8. — P. 226-231.
18. Kelly R. Spider Bites: Fact or Fiction? // The Georgia Epidemiology Report. — 2007. — V. 23 (3). — P. 17-22.
19. Liang S.P., Zhang D.Y., Pan X., et al. Properties and amino acid sequence of huwentoxin-I, a neurotoxin purified from the venom of the Chinese bird spider *Selenocosmia huwena* // Toxicon — 1993. — V. 31 (8). — P. 969-978.
20. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Dyer K. S., et al. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // The American journal of emergency medicine. — 1998. — V. 6 (5). — P. 443-497.
21. Manzoli-Palma M. F., Gobbi N., Palma M. S. Insects as biological models to assay spider venom toxicity // J. of Ven. Anim. and Toxins. — 2003. — V. 9. — P. 64-79.
22. Miller T. Latrodectism: bite of the black widow spider // Am. Fam. Phys. — 1992. — V. 45. — P. 181.
23. Nieuwenhuys E. The demystification of the toxicity of spiders <http://www.xs4all.nl/~ednieuw/Spiders/Nasty-Spiders> 2008
24. Ori M., Ikeda H. Spider Venoms and Spider Toxins // Journal of Toxicology. Toxin reviews. — 1998. — V. 17 (3). — P. 405-426.
25. Schenone H., Saavedra T., Rojas A., Villarroel F. Loxoscelism in Chile. Epidemiologic, clinical and experimental studies // Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. — 1989. — V. 31. — P. 403-415.
26. Sezerino U.M., Zanin M., Coelho L.K., et al. A clinical and epidemiological study of *Loxosceles* spider envenoming in Santa Catarina, Brazil // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1998. — V. 92. — P. 546-548.
27. Sheumack D.D., Baldo B.A., Carroll P.R., et al. A comparative study of properties and toxic constituents of funnel web spider (*Atrax*) venoms // Comparative biochemistry and physiology. — 1984. — V. 78 (1). — P. 55-68.
28. Simó M., Brescovit D. A. Revision and cladistic analysis of the Neotropical spider genus *Phoneutria* Perty, 1833 (*Araneae*, *Ctenidae*), with notes on related *Cteninae* // Bulletin British Arachnology Society. — 2001. — V. 12 (2). — P. 67-82.
29. Spider bites. <http://www.infectiousdisease.dhh.louisiana.gov>, 2009
30. Sutherland S.K., Duncan A.W., Tibballs J. Local inactivation of funnel-web spider (*Atrax robustus*) venom by first-aid measures: potentially lifesaving part of treatment // Medical Journal of Australia. — 1980. — V. 2 (8). — P. 435-437.
31. Vetter R.S., Visscher P. K. Bites and Stings of medically important venomous arthropods // International Journal of Dermatology. — 1998. — V. 37. — P. 481-496.
32. <http://www.apus.ru/site.xp/050050055048124.html>
33. <http://www.city-data.com>
34. <http://www.fauna-toxin.ru/15.html>

Адрес для переписки: 690041, Владивосток, ул. Радио, 7. ТИГ ДВО РАН, Говорушко Сергей Михайлович — доктор географических наук, тел. / факс (4232) 311653, электронная почта: sgovor@tig.dvo.ru

# ПЕДАГОГИКА

© ЛЕНОК Г.В. — 2009

## ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПРОБЛЕМЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Г.В. Ленок

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра инфекционных болезней, зав. — к.м.н., доц. Г.В.Ленок)

**Резюме.** Повсеместное распространение таких заболеваний как ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В, С Растет за счет роста числа инъекционных потребителей психоактивных веществ. В оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным потребителям психоактивных веществ необходимо участие не только наркологов и инфекционистов. Программы подготовки специалистов по основным вопросам ВИЧ-инфекции у лиц, употребляющих психоактивные вещества, включает в себя и сопровождающие её оппортунистические заболевания и опухоли, вопросы профилактики.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, психоактивные вещества, анкетирование, подготовка специалистов, программы.

## TRAINING OF EXPERTS ON THE PROBLEM OF PREVENTION OF A HIV-INFECTION IN USERS OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

G.V.Lenok

(Irkutsk State Institute for Advanced Medical Education)

**Summary.** Universal distribution of such diseases as a HIV-infection, virus hepatitises B, C grows at the expense of a number of injection users of psychoactive substances. In rendering medical aid to HIV-infected patients the participation not only experts in narcology and infectionists is necessary for treatment of users of psychoactive substances. The programs of training of experts on the basic problems of a HIV-infection in the persons, using psychoactive substances, include opportunistic diseases accompanying it, treatment of tumours, preventive maintenance questions.

**Key words:** HIV-infection, psychoactive substances, questioning, training of experts, programs.

Употребление инъекционных психоактивных веществ жителями Иркутской области в настоящее время превратилось в серьезную социальную и медицинскую проблему [3-11]. Социальную значимость проблемы наркомании многократно увеличивает повсеместное распространение заболеваний инфекционной природы: ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В, С, инфекций, передающихся половым путём [1-16].

Основной причиной заражения ВИЧ-инфекцией является внутривенное потребление наркотиков. В 1999 г. 94,8% инфицированных ВИЧ являлись потребителями инъекционных психоактивных веществ, в настоящее время в Иркутской области более 70% инфицированных ВИЧ употребляли наркотики или употребляют их до сих пор. Официальная статистика заболеваемости ВИЧ-инфекцией отражает только тенденцию эпидемиологического процесса.

В основном потребителями инъекционных психоактивных веществ являются молодые люди в возрасте до 30 лет, поэтому проблема профилактики наркозависимости среди молодёжи выходит на одно из первых мест в задачах обеспечения стабильности и безопасности общества [8-12].

### Материалы и методы

Для изучения отношения специалистов, работающих с потребителями инъекционных психоактивных веществ, инфицированными ВИЧ, нами было проведено анкетирование врачей (179 человек) и изучено их мнение.

В анкете были заданы вопросы, касающиеся отношения к проблеме ВИЧ у потребителей психоактивных веществ, необходимости получения дополнительной информации для дальнейшей работы, форм повышения квалификации медицинских кадров по проблемам ВИЧ-инфекции, которые специалисты считают наиболее приемлемыми. Анкеты раздавались и заполнялись

врачами. Всего выдано 179 анкет, собрано столько же заполненных анкет. После проведения анализа анкетных данных получены следующие результаты.

Возраст респондентов — от 30 до 50 лет (95,3%). Они работают в муниципальных учреждениях здравоохранения, центральных районных больницах, им по роду своей деятельности приходится встречаться с ВИЧ-инфицированными потребителями инъекционных психоактивных веществ.

### Результаты и обсуждение

Большинство респондентов (96%), отвечая на вопрос об остроте проблем, стоящих перед Иркутской областью, считают, что наиболее актуальны проблемы наркомании, ВИЧ-инфекции и алкоголизма, никотиновой зависимости.

Наиболее часто в работе с потребителями инъекционных психоактивных веществ встречаются отравление наркотическими веществами, передозировка, и, как следствие приёма наркотических средств, психические расстройства, в том числе депрессия. Сопутствующими инфекциями данной категории больных являются вирусные гепатиты В, С, D, ВИЧ-инфекция, сепсис, пневмония. К наиболее частым проблемам здоровья (76%), встречающихся у потребителей инъекционных психоактивных веществ, относится тромбоз глубоких вен, и, как следствие, ампутация конечностей и инвалидизация пациента. К смертельному исходу приводит тромбоэмболия лёгочной артерии.

Более 70% респондентов считают, что процент населения, потребляющего наркотики и учтённого в официальной статистике, не превышает 15%.

79% наших респондентов отмечают, что за последние два года наркоситуация в городах и районах Иркутской области, где они работают, скорее, ухудшилась, чем улучшилась, а 12% говорят о значительном её ухудшении.

На предложение перечислить компоненты медицинской помощи потребителям инъекционных психоактивных веществ инфицированных ВИЧ, 86% респондентов ответили, что необходимо, прежде всего, лечить ВИЧ-инфекцию, лечить и проводить профилактику оппортунистических инфекций, туберкулёза, наркозависимости. 98% респондентов считают, что необходимо проводить профилактику ВИЧ у потребителей инъекционных психоактивных веществ. В числе первоочередных задач — обучение специалистов общей лечебной сети вопросам диспансерного наблюдения и лечения, больных с ВИЧ-инфекцией. 77% опрошенных заявили, что с результатами анализа по распространению ВИЧ-инфекции и наркомании, их знакомят один раз в год, тогда как 23% не помнят, чтобы об этом говорили на совещаниях в их учреждениях.

На вопрос: пытаетесь ли Вы в процессе повседневной деятельности выделить среди пациентов группу риска на предмет употребления наркотиков, только 2% ответили, да, так как имеют специальную подготовку, 11% — только при явных признаках наркотического опьянения, тогда как 87% понимают, что это важно, но не могут найти времени на дополнительную подготовку.

При этом 100% респондентов считают целесообразной дополнительную подготовку по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции у лиц, употребляющих наркотики, с включением в программу и профилактики внутрибольничных инфекций вопросы безопасности на рабочем месте; эти знания повысят качество оказания помощи пациентам.

Несмотря на то что респонденты готовы пройти дополнительную подготовку по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции, 78% считают, что дополнительное профессиональное внимание к данному контингенту ни на что не повлияет, 6% респондентов говорят о том, что это не входит в их компетенцию, а 26% уверены в том, что данными вопросами должны заниматься только инфекционисты и наркологи.

О дополнительной подготовке в учреждениях здравоохранения по профилактике ВИЧ-инфекции у лиц, употребляющих психоактивные вещества, знают и проходили всего 7% респондентов, за год до нашего опроса.

23% считают целесообразным объёмом такой дополнительной подготовки 18 часов. По мнению 77% респондентов, цикл должен составлять не менее 72 часов, в программу должны быть включены основные клинические проявления наркотической зависимости, особенно на ранних стадиях, психологические аспекты работы с наркоманами и лицами из групп риска, обучение навыкам консультирования по проблеме ВИЧ-инфекции, отработка схемы взаимодействия с наркологом и инфекционистом.

70% опрошенных считают, что занятия должны вести преподаватели соответствующих кафедр дополнительного профессионального учреждения.

Большинство анкетированных (68%) считают, что дополнительную подготовку по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных психоактивных веществ, должны проводить преподаватели соответствующих кафедр образовательных учреждений последиplomного образования, тогда как 32% респондентов считают, что специально подготовленные тренеры из числа врачей учреждений здравоохранения могут работать совместно с преподавателями.

Основная форма взаимодействия специалистов с наркологом — это направление пациентов к нему на консультацию. 89% респондентов направляют пациентов ежемесячно, при этом у 11% опрашиваемых необходимость в консультации возникает не чаще одного раза в полугодие.

Пациенты направляются на консультацию и при подозрении на ВИЧ-инфекцию. 75% анкетированных ежемесячно направляют пациентов на такие консультации, 25% — не чаще одного раза в полугодие.

Официальная регистрация заболеваемости ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных психоактивных веществ, безусловно, отражает только тенденцию эпидемического процесса, а истинная поражённость вирусом в разы больше. Если учесть, что наркотические средства потребляют в основном молодые люди в возрасте до 25 лет, то становится понятной актуальность проблемы профилактики распространения наркоманий и важность своевременного выявления и лечения лиц, употребляющих наркотические вещества.

Проблема ВИЧ-инфицирования и распространения других, не менее опасных, инфекций в наркоманической среде становится проблемой наркозависимых матерей и их потомства.

Сегодня все специалисты, включая наркологов и инфекционистов, должны знать течение ВИЧ-инфекции у наркопотребителей и владеть методами профилактической работы и, как мы видим из проведённого нами опроса, они готовы к дополнительной подготовке для качественного оказания медицинской помощи.

Наша задача состояла в том, чтобы выяснить потребность в обучении специалистов, т.к. в настоящее время в условиях эпидемии подготовка медицинских работников является приоритетной задачей. Дифференцированные программы подготовки с использованием международного опыта по вопросам ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных психоактивных веществ сегодня актуальны, как никогда.

В этой связи нами были предложены две обучающие программы. Первая программа подготовки специалистов — по вопросам оказания специализированной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, употребляющим психоактивные вещества, ориентирована на наркологов и инфекционистов. Другая программа — «ВИЧ-инфекция и проблемы наркомании» — для подготовки семейных врачей, терапевтов, и других специалистов с высшим медицинским образованием по специальности «лечебное дело».

Обе программы рассчитаны на 72 часа и состоят из восьми модулей.

Задачи обучения по первой программе:

- собрать анамнез заболевания, эпидемиологический анамнез, назначить необходимый комплекс лабораторных исследований;
- при обследовании лиц, вводящих наркотики путём инъекций, выделять симптомы и синдромы, при которых необходимо проводить обследование на ВИЧ-инфекцию;
- выделять симптомы и синдромы, требующие обследования на ВИЧ-инфекцию, интерпретировать результаты клинико-лабораторного и функционального обследования больного;
- обосновать диагноз в соответствии с МКБ-10;
- проводить лечение наркоманий у пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- проводить лечение абстинентного синдрома у пациентов с ВИЧ-инфекцией употребляющих психоактивных веществ;
- проводить дотестовое и посттестовое консультирование в целях первичной и вторичной профилактики ВИЧ-инфекции;
- оформлять необходимую медицинскую документацию и проводить анализ диагностической и лечебной работы.

Задачи обучения по второй программе:

- получить знания по проблеме эпидемиологии, клинике, диагностике ВИЧ-инфекции у потребителей психоактивных веществ;
- обучить стратегии и тактике по предупреждению заражения ВИЧ-инфекцией инъекционных потребителей психоактивных веществ;
- уметь определить степень риска инфицирования в зависимости от факторов и путей передачи инфекции;
- научиться выделять синдромы и заболевания, требующие обследования на ВИЧ-инфекцию;

— получить знания по вопросам консультирования и тестирования с целью первичной и вторичной профилактики ВИЧ-инфекции;

— ознакомиться с вопросами организации службы по профилактике ВИЧ-инфекции;

— научиться интерпретировать лабораторные результаты, полученные при обследовании на ВИЧ-инфекцию и употребление наркотиков.

Методы контроля знаний по обеим программам одинаковы: базисный контроль в начале обучения по теме обучения, по подготовленным тестам; устный диалоговый контроль в ходе семинаров, разборов больных; устный зачет и компьютерное тестирование по оконча-

нии обучения. Ежедневно слушателями заполняются анонимно анкеты обратной связи.

Обе учебные программы обладает достаточной гибкостью, что позволяет вносить изменения в зависимости от конкретной ситуации, с обязательным использованием интерактивных методов обучения и инновационных технологий.

В конце цикла обучения проводится анонимное анкетирование слушателей. Так, проведенный нами анализ знаний специалистов, прошедших обучение по первой и второй программам тематического усовершенствования, показал значительно более высокий уровень знаний в обеих группах по всем модулям программы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Векерман П, Уоттс Ш. Влияние профилактического вмешательства, направленного на борьбу с ВИЧ-инфекцией в среде потребителей инъекционных наркотиков Светлогорска, Беларусь: результаты математического моделирования // Международный журнал по Наркополитике. — Том 1. — 2005. — С. 61-80.
2. Голиусов А.Т. Как жить с ВИЧ в России? // Шаги профессионал. — №1. — 2008. С. 2-9.
3. Голенков А.В., Булыгина И.Е. Исследование отношения различных групп населения к ВИЧ-инфицированным // Шаги профессионал. — №6. — 2007. — С.47-53.
4. Доклад о неотложных мерах по борьбе с распространением ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Государственный Совет Российской Федерации. — Москва. — 2006. — 52 с.
5. Кошкина Е.А. Распространенность алкоголизма и наркомании среди населения России. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т.4. — №3. — С. 87-89.
6. Новиков Ю.Ю., Федцов В.В. Преодоление наркомании // Социологические исследования. — № 2. — 2002. — С.139-140.
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. — М.: ГЭОТАР-МЕД., 2003. — 483 с.
8. Покровский В.В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России — куда идешь? // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 4. — С. 4-6.
9. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция в России: прогноз. // Вопросы вирусологии. — 2004. — №3. — С. 31-35.
10. Покровский В.В. Число ВИЧ-инфицированных в нашей стране может приблизиться к миллиону. // Шаги профессионал. — №1. — 2008. — С.14-16.
11. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронов Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. — СПб.: ООО «Двадцать первый век», 2004. — С. 665-687.
12. Рахманова А., Волкова Г., Андреев В., Бушуев Е., Виноградова Е.Н. Анализ распространенности ВИЧ-инфекции у лиц, употребляющих внутривенно наркотические средства. — СПб.: ССЗ, 2002. — 14 с.
13. Редько Н.А. Социально опасная патология как проблема общественного здоровья и здравоохранения. Автореф. дис. док. мед. наук. — М., — 2006. — 51 с.
14. Dugar M., Mathai D., Abraham O.C., Thomas K. Pattern of opportunistic infections (OI) in HIV infected individuals // XV International AIDS Conference, Thailand, July 11-16, 2004. — Abstr. 4693.
15. Ghys P.D., Diallo M.O., Ettiegne-Traore V., et al. Effect of interventions to control sexually transmitted disease on the incidence of HIV infection in female sex workers // AIDS. — 2001. — V. 15. — №11. — P. 1421-1431.
16. Massiah E., Roach T.C., Jacobs C St John A.M., et al. Stigma, discrimination, and HIV/AIDS knowledge among physicians in Barbados // Rev Panam Salud Publica. — 2004. — V. 16. — №6. — P. 395-401.

**Адрес для переписки:** Леноч Галина Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного института усовершенствования врачей.  
E-mail: galena-lenok@mail.ru. Тел. моб.: 8 (914)9267867



# АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ЖУМАНАЗАРОВ Н.А. — 2009

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕФЕКТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ, РОЖЕНИЦАМ И ДЕТЯМ

Н.А. Жуманазаров

(Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Б.Д. Сексенбаев)

**Резюме.** В данной статье отражена ситуация в системе здравоохранения, которая характеризуется тенденция к увеличению количества неудовлетворенных потребителей медицинских услуг и соответственно количества экспертиз, связанных с профессиональной медицинской деятельностью

**Ключевые слова:** врачебная ошибка, организация, конструкции диагноза.

## THE CHARACTERISTIC OF DEFECTS OF RENDERING THE MEDICAL AID TO PREGNANT WOMEN, LYING-IN WOMEN AND CHILDREN

N.A. Zhumanazarov

(South Kazakhstan State Medical Academy)

**Summary.** In article the public health services system in which is reflected the tendency to increase in quantity of unsatisfied consumers of medical services and accordingly quantity of the examinations connected with professional medical activity is presented.

**Key words:** medical mistakes, organization, of the diagnosis.

Юридическая ответственность врача за профессиональные правонарушения — широкое понятие, в соответствии с законодательством Республики Казахстан включает в себя уголовную, гражданско-правовую, материальную и дисциплинарную ответственность [1, 4, 11].

Уголовная ответственность у медицинского персонала наступает за преступление, предусмотренное ст. 112 Уголовного Кодекса Республики Казахстан, которое дает следующее понятие преступления: «Преступлением признается виновно совершенное общественно опасное деяние запрещенное законом под угрозой наказания». Не является преступлением действие (бездействие), хотя формально и содержащее признаки какого-либо деяния, предусмотренного Уголовным Кодексом, но в силу малозначительности не обладающее общественной опасностью и не создающее угрозы причинения вреда личности, обществу или государству [5,6].

Преступление может быть совершено умышленно или по неосторожности, причем умышленное преступление может быть совершено с прямым или косвенным умыслом (ст. 103 УК РК), а преступление совершенное по неосторожности — по легкомыслию или небрежности (ст. 111 УК РК).

Как считают Е.С. Тучик и соавт. [8], под уголовным преступлением медицинских работников следует понимать их длительное или неосторожное общественно опасное деяние (действие или бездействие) в сфере медицинского обслуживания населения, которое причинило или могло причинить вред здоровью человека или нарушило право граждан на охрану здоровья.

И.Г. Вермель [2] указывает, что уголовная ответственность медицинских работников за ненадлежащее лечение наступает при наличии следующих условий: действия медицинского работника должны быть объективно неправильными, находиться в противоречии с общепринятыми правилами, медицины; медицинский работник в силу полученного образования и занимаемой должности должен был сознавать что его действия неправильны и могут причинить вред здоровью больного; неправильное действие прямо или косвенно способствовали наступлению неблагоприятных условий (смерти больного или причинению существенного вреда его здоровью).

В связи с тем, что жизнь и здоровье граждан охраняются законом, то причинение существенного вреда жизни и здоровью граждан или создание возможности его причинения является преступлением [3, 9, 10].

В настоящее время одним из актуальных вопросов судебно-медицинской практики является изучение влияния дефектов оказания медицинской помощи на здоровье пациентов и выявление наиболее частых предпосылок и причин профессиональных правонарушений медицинских работников. Судебно-медицинская практика нуждается в разработке методических указаний по проведению комиссионных экспертиз, связанных с профессиональными правонарушениями медицинских работников. Подобные работы могут способствовать улучшению организации и повышению качества оказания медицинской помощи населению. Все изложенное является обоснованием актуальности проведенного исследования.

Целью исследования является выявление закономерности формирования дефектов в качестве оказания медицинской помощи населению Южно-Казахстанской области и разработка научно-обоснованных медицинской помощи совершенствованию судебно-медицинской экспертизы при неблагоприятных исходах в медицинской практике.

### Материалы и методы

Объектами исследования явились истории болезни, амбулаторных карт, протоколов патологоанатомических вскрытий и Актов судебно-медицинских исследований трупов подвергшихся судебно-медицинской экспертизе в южно-казахстанском филиале Центра судебной медицины Республики Казахстан в 2000-2008 годы.

При статистической обработке использовался z-критерий в программном пакете Primer of Biostatistics (С. Гланц, 1999). Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$  [7].

### Результаты и обсуждения

Особое внимание было нами уделено случаям, в которых имели место дефекты в оказании медицинской помощи беременным, роженицам и детям, доля которых за анализируемые годы колебалась от 13,2 до 55,0%, составив в среднем 24,8%.

В структуре этой группы дефекты в лечении отмечались в 28 (51,9%) случаях и в 26 (48,1%) — в диагностике. Более половины дефектов в 29 (53,7%) случаях было допущено акушерами — гинекологами; в 11 (20,4%) — педиатрами; в 5 (9,3%) — терапевтами; 2 (3,7%) пришлось

Дефекты диагностики и лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе разных специальностей при оказании медицинской помощи беременным, роженицам и детям специалистами

Таблица 1

Специалисты	Дефекты диагностики					Дефекты лечения					ВСЕГО	
	Поздно установленный или неустановленный диагноз	Недостаточность обследования	Несвоевременная консультация	Недооценка тяжести состояния	Итого	Поздняя госпитализация	Запоздалое лечение	Недостаточный объем	Неправильно выбранный метод лечения	Осложнения		Итого
Акушеры-гинекологи	8	15	3	2	28	14	3	2	1	4	24	52
Педиатры	7	10	4	5	26	9	5	1	1	2	18	34
Хирурги	4	7	2	1	14	5	-	-	-	1	6	20
Терапевты	3	2	1	1	7	2	-	-	-	-	2	9
Стоматологи	2	3	2	2	9	2	1	1	1	1	6	15
Нетрадиционная медицина	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1
ЛОР	-	-	2	-	2	1	1	-	-	1	3	5
ИТОГО	24	37	14	11	86	33	10	4	4	9	60	136

на стоматологов, по 1 (по 1,8%) случаю у отоларингологов и представителей нетрадиционной медицины. Диагностические ошибки преобладали у педиатров, хирургов и терапевтов (табл. 1).

Из числа дефектов диагностики можно выделить такие, как недостаточное по объему обследование (22,2% из общего числа дефектов или 46,2% из числа дефектов диагностики); позднюю диагностику или недиагностированное заболевание (соответственно 16,7% и 34,6%). Меньшую их долю составляли случаи недооценки тяжести состояния пациентов (5,6% и 11,5%) и несвоевременная консультация другими специалистами (3,7% и 1,1%).

Основным дефектом лечения (31,5% в общей структуре и 60,7% в структуре дефектов лечения) являлась поздняя госпитализация. Значительно меньшим был удельный вес таких дефектов, как недостаточный объем лечения (7,4% и 14,3%), неправильно выбранный метод лечения и осложнения адекватно проведенного лечения (по 5,6%), запоздалое лечение (1,9%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.Г. О медицинских и правовых аспектах контроля и экспертизы качества медицинской помощи. // Научные труды Всероссийского съезда по медицинскому праву. — М., 2005. — С. 167-172.
2. Вермель И.Г. Судебно-медицинская экспертиза врачебной деятельности. — Свердловск: Изд-во Уральск. у-та, 1988. — 112 с.
3. Воронцова И.В., Исаев Ю.С., Воронцов А.В., Протасевич А.А. Некоторые аспекты уголовной ответственности за преступления, связанные с оказанием медицинской помощи. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №5. — С. 108-110.
4. Государственная программа реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 годы: Указ Президента Республики Казахстан от 13.09.2004 года №1438.
5. Гражданский Кодекс Республики Казахстан с доп. изм. — Алматы: Юрист, 2007. — 307 с.
6. Клипах В.М. Системный подход к контролю качества медицинской помощи. // Научные труды 2 Всероссийского съезда по мед. праву. — М., 2005. — С. 182-187.

Доля случаев с поздно установленными диагнозами незначительно ( $p > 0,05$ ) отмечалась у акушеров-гинекологов, педиатров, хирургов и терапевтов. Недостаточное обследование с наибольшей долей (40,0%) наблюдалось у хирургов, несвоевременная консультация — у терапевтов. Недооценка тяжести состояния пациентов имела место среди педиатров и терапевтов. Такой дефект, как поздняя госпитализация почти с одинаковым (довольно значительным) удельным весом имел место у акушеров-гинекологов и хирургов, вдвое ниже был этот показатель у терапевтов и педиатров. Запоздалое лечение было отмечено только у педиатров. Недостаточный объем помощи наиболее часто встречался у стоматологов, а неправильно выбранный метод лечения — у стоматологов и представителей нетрадиционной медицины. У отоларингологов единственным дефектом было наличие осложнений от проведенного лечения, наблюдался этот дефект и у врачей акушеров-гинекологов. При анализе дефектов ведения беременных, рожениц и детей в стационаре (табл. 1) обращает на себя внимание значительная доля случаев (33,1%), когда в ведении пациентов принимали участие несколько специалистов. Почти половина (42,5%) дефектов пришлось на акушеров-гинекологов, меньшим был удельный вес врачей других специальностей.

Дефекты лечения несколько преобладали над дефектами диагностики, однако это было характерно не для всех специалистов. Так, если у инфекционистов присутствовали только дефекты лечения, преобладали они также у анестезиологов-реаниматологов, педиатров, среднего медицинского персонала, а также в случаях ведения пациента несколькими специалистами, то для терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов более характерными были ошибки диагностики.

В структуре дефектов лечения преобладали дефекты при оказании анестезиологического пособия и реанимации. Далее следовали недостаточный объем лечения, неправильный выбор его метода, дефекты оперативно-го пособия, недостаточный контроль за состоянием пациентов, несвоевременный (необоснованный) перевод или выписка больных из стационара.

7. 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.
8. Тучик Е.С., Скребнев А.В. О соблюдении законности при производстве судебно-медицинских экспертиз по материалам гражданских и уголовных дел // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы в Российской Федерации. Материалы 5 Всероссийского съезда судебных медиков. — М. — Астрахань, 2000. — С. 51-52.
9. Новосёлов В.П. Профессиональная деятельность работников здравоохранения. Ответственность. Права. Правовая защищенность. — Новосибирск, 2001. — 309 с.
10. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Неблагоприятный исход оказания медицинской помощи. — М. — Иваново, 2001. — 284 с.
11. Уголовный Кодекс Республики Казахстан с доп. изм. — Алматы: Юрист, 2007. — 147 с.

Адрес для переписки: Республика Казахстан, 160021 Южно-Казахстанская область, Чимкент, ул. Байтурсынова, дом 59, кв. 19. Дом. тел.: 8-7252-22-46-57; E-mail: j\_nazarbek@mail.ru.

Жуманазаров Назарбек Абдуназарович — доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины.

# ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗЛОБИНА Т.И., КАЛЯГИН А.Н., КАЗАНЦЕВА Н.Ю., МЕНЬШИКОВА Л.В., АНТИПОВА О.В., ТУПИЦЫНА Г.В. — 2009

## V СЪЕЗД РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ (23-27 МАРТА 2009, МОСКВА)

Т.И. Злобина<sup>1</sup>, А.Н. Калягин<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Казанцева<sup>2</sup>, Л.В. Меньшикова<sup>3,4</sup>, О.В. Антипова<sup>1</sup>, Г.В. Тупицына<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — проф. д.м.н. И.В. Малов, кафедра профдектвтики внутренних болезней, зав. — проф. д.м.н. Ю.А. Горяев; <sup>3</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. — д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова; <sup>4</sup>Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. И.В. Ушаков)

**Резюме.** Представлена информация о V съезде ревматологов России, проходившем в г. Москве. Освещено современное состояние ревматологической службы в России, перспективы её развития.

**Ключевые слова:** съезд, информация, ревматология, Ассоциация ревматологов России.

## V CONGRESS OF THE RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA (MARCH, 23-27, 2009, MOSCOW, RUSSIA)

Т.И. Zlobina<sup>1</sup>, A.N. Kalyagin<sup>1,2</sup>, N.Yu. Kazantseva<sup>2</sup>, L.V. Menshikova<sup>3,4</sup>, O.V. Antipova<sup>1</sup>, G.V. Tupitsina<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies; <sup>4</sup>Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Centre)

**Summary.** In the article presented the information about V Congress of Rheumatologists of Russia, held Moscow. The modern condition of rheumatologic care in Russia, prospects of its development is described.

**Key words:** congress, information, rheumatology, Association of Rheumatologist of Russia.

Очередной V Съезд ревматологов России проходил в г. Москва под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Ассоциации ревматологов России и НИИ ревматологии РАМН. На Съезде было представлено 2 совещания, 13 пленарных лекций, 16 пленарных заседаний, 15 сателлитных симпозиумов, 3 постерных секций по актуальным вопросам ревматологии. В работе съезда приняли участие ведущие специалисты из многих стран мира (США, Сербии, Франции, Италии, Германии, Венгрии, Польши, Белоруссии, Украины и т.д.). Делегация из Иркутска состояла из 12 человек, иркутянами было опубликовано 12 работ в сборнике материалов съезда, сделано 2 доклада на пленарных заседаниях (А.Н. Калягин, Н.А. Храмцова) и 2 — на постерных секциях.

Съезд открылся пленарной лекцией акад. РАМН В.А. Насоновой и акад. РАМН Е.Л. Насонова «Развитие отечественной ревматологии: от прошлого к будущему», в которой были представлены ключевые этапы развития ревматологической службы в России, краткий очерк истории НИИ ревматологии РАМН, важнейшие достижения ревматологической науки в России и аспекты международного сотрудничества. В докладе президента Европейской лиги ревматических заболеваний (EULAR), проф. Й. Смолена освещены современные направления терапии ревматических заболеваний с акцентом на использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Несколько докладов было посвящено проблеме ремиссии при ревматоидном артрите (РА). В докладе проф. Д.Е. Каратеева предложена классификация ремиссии в ревматологии: 1) спонтанная — вне связи с предшествующей терапией; 2) индуцированная — развивается на фоне лечения и продолжается после его отмены; 3) ремиссия на фоне терапии — развивается на фоне лечения, поддерживается при продолжающейся терапии, после прерывания лечения — заканчивается. В критериях ремиссии EULAR предусматриваются значения индекса DAS28<2,6 балла, DAS4<1,6 балла. На сегодня выделяются предварительные критерии ремиссии недифференцированного артрита (исследование SAVE): 1) отсутствие припухших суставов; 2)

не более двух болезненных суставов; 3) наличие двух признаков из трех: нормальный уровень С-реактивного протеина, общая оценка активности болезни по ВАШ < 1 см, общая оценка боли пациентом по ВАШ < 1 см. В исследовании COMET были введены понятия клиническая ремиссия (DAS28<2,6 балла), функциональная ремиссия (HAQ<0,5 балла), рентгенологическая ремиссия (ΔTSS<0,5). В этом же докладе суммированы предикторы положительного ответа у больных РА на ФНО-а-ингибиторы: молодой возраст, небольшая продолжительность РА, низкий уровень ревматоидного фактора (РФ) и АЦПП, снижение СРБ после 1-й инфузии, сочетанная терапия с метотрексатом, низкий DAS28, низкие значения HAQ. В докладе проф. Р.И. Де Харатиуса (США) сделан акцент на критериях ремиссии, предложенных АCR (1981). Это утренняя скованность < 15 мин; отсутствие слабости, утомляемости; отсутствие боли в суставах (опрос); отсутствие болезненности в суставах при пальпации и движении; отсутствие припухлости в мягких тканях в области суставов и сухожилий; нормальные значения СОЭ (< 30 мм/ч у женщин и < 20 мм/ч у мужчин). Для диагностики ремиссии необходимы 5 из 6 критериев в течение 2 и более месяцев, при исключении перикардита, васкулита, плеврита, миозита, потери массы тела, лихорадки.

В нескольких докладах акад. РАМН Е.Л. Насонова обсуждалась современные аспекты применения различных ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, тализумаб, ритуксимаб и т.д.). Подчеркнута важная роль России в исследованиях новых ГИБП.

Важным вопросом явилось обсуждение показаний для назначения ГИБП. В сообщении проф. Ш.Ф. Эрдеса представлена ситуация в мире по применению этих препаратов за счёт государственных фондов. Во Франции препараты могут применяться до использования традиционных базисных противовоспалительных средств (БПВП) при быстропрогрессирующем РА, во Франции, Норвегии, Швейцарии, Чехии, Литве, Словакии, Италии препараты назначаются при неэффективности применения одного традиционного БПВП, в Швеции и Португалии — одного-двух, в Германии, Великобритании, Объединённых Арабских Эмиратах, Испании, Голландии, Дании, Румынии, Финляндии, Австрии, Турции, Бельгии, Болгарии и Венгрии — двух, в Израиле, Саудовской Аравии и Латвии — трёх, в Эстонии — четырёх. В этом же докладе на основании исследования 126 больных была предложена балльная шкала показаний для ГИБП включающая: 1) активность болезни: низкая — 1 балл, умеренная — 2, высокая — 3; 2) метотрексат в полной дозе (15-25 мг/нед): хороший эффект — 0, нет данных — 1, недостаточный эффект — 2, плохая переносимость — 3; 3) ранний РА: от 3 мес. до 1 года — 0, больше 1 года — 1, до 3 мес. — 3; 4) предшествующая базисная противовоспалительная терапия (БПВП): нет — 0, имеется — 1; 5) внесуставные проявления РА: нет — 0, имеются — 1; 6) быстро прогрессирующее течение: нет — 0, да — 1. По сумме баллов делается заключение: ≤ 2 баллов — абсолютно не показано назначение ГИБП, 3-4 — скорее не показано назначение ГИБП (показаны БПВП), 5-6 — скорее показаны ГИБП, ≥ 7 — абсолютно показаны ГИБП.

Проф. Е.И. Алексеева доложила о возможностях применения ГИБП у детей. На основании решения учёного совета Научного центра здоровья детей РАМН, этического комитета этого же органа и подписанного родителями и (зачастую) детьми информированного добровольного согласия проводится лечение ГИБП. На сегодня препараты применяются в основном при торпидном олиго- и полиартикулярном варианте ювенильных артритов, при ювенильном псориагическом артрите с хорошим эффектом, а при системном варианте ювенильных артритов — с умеренным эффектом.

В докладе И.Т. Красивиной обсуждалась роль системных метаболических нарушений при остеоартрозе (ОА) коленных суставов. При анализе данных 300 больных с ОА установлено, что ожирение является значимым фактором усугубляющим течение ОА коленных

Сакроилеит по МРТ или стандартной рентгенографии + 1 и > признака спондилоартропатий [чувствительность — 66,2%, специфичность — 97,0%]	или	HLA B27 + 2 и > признака спондилоартропатий [чувствительность — 84%, специфичность — 84%]
Признаки спондилоартропатий: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Боль воспалительного ритма в нижней части спины;</li> <li>• Артрит;</li> <li>• Энтезит (пяточные области);</li> <li>• Увеит (подтверждённый офтальмологом);</li> <li>• Дактилит;</li> <li>• Псориаз;</li> <li>• Воспалительное заболевание кишечника;</li> <li>• Быстрый положительный эффект от НПВП;</li> <li>• Семейный анамнез;</li> <li>• HLA B27;</li> <li>• Повышенный С-реактивный протеин;</li> <li>• Достоверный сакроилеит по рентгенографии;</li> <li>• Сакроилеит по данным МРТ.</li> </ul>		

Рис. 1. Критерии диагностики АС (ASAS, 2009)

Диагноз в соответствии с существующими критериями	
	+
Отсутствие ответа на по крайней мере на 2 НПВП	
	+
BASDAI > 4	
	+
Положительное решение эксперта и отсутствие противопоказаний для данного вида терапии	

Рис. 2. Показания для назначения ГИБП при АС (рекомендации международных экспертов)

потребления жиров является фактором, провоцирующим неблагоприятное течение ОА, а преобладание в пище сложно углеводного компонента сопровождается более лёгким его течением. Разработка индивидуальных мероприятий медицинской реабилитации должна включать дополнительно к рекомендациям по увеличению двигательной активности и гипокалорийной диете и предложения по гармонизации пищевых рационов. В докладе Т.А. Дашиной предложено широкое использование криотерапии в ведении больных ОА. Метод позволяет уменьшить боль, добиться субъективного улучшения состояния и снизить дозу НПВП.

Серьёзное внимание проблеме псориазического артрита (ПсА) уделял в своем выступлении проф. В.В. Бадокин. Отмечено, что РФ может быть положительным у 7-10% больных с ПсА, АЦЦП выявляются у 15%. Установлено, что наличие ревматоидного фактора и АЦЦП говорит в пользу быстропрогрессирующего течения ПсА и распространённого артрита. АЦЦП не может рассматриваться как дифференциально-диагностический тест у больных с полиартрикулярным ПсА. Распространённость псориаза среди больных ревматическими заболеваниями составляет 18,2%, что намного превышает популяционный уровень этого дерматоза — 2-4%. Исследования 1677 больных с ревматическими заболеваниями показали, что при РА псориаз кожи встречается у 7,4% больных и у 12,7% членов семей больных, при спондилоартропатиях у 30,0% и 24,6%, при ОА — у 9,4% и 8,4%, при болях в нижней части спины — у 9,8% и 10,4%, при остеопорозе — у 4,4% и 16,2%, при других болезнях — 4,8% и 5,4% соответственно. ПсА имеет отличительные иммунологические особенности в сравнении с РА: 1) При ПсА менее выражена гиперплазия синовиоцитов и её инфильтрация иммунокомпетентными клетками; 2) При ПсА ярче представлен ангиогенез в поверхностных слоях синовиальной мембраны, чем при РА; 3) При ПсА в тканях сустава преобладают CD8+T-лимфоциты, а при РА — CD4+T-лимфоциты; 4) При ПсА CD8+ и CD4+ экспрессируются в синовиоцитах, синовиальной жидкости, воспалённых энтезах, коже. Характерен параллелизм течения ПсА и псориаза кожи: у каждого третьего больного псориазом наблюдается артрит или синовит, характерна синхронность течения кожного и суставного синдромов, имеется чёткая связь артрита дистальных межфаланговых суставов с активностью псориазической онихопатии, наиболее тяжёлый ПсА наблюдается у больных с распространённым и неблагоприятным кожным синдромом (пустулёзный псориаз, экссудативный псориаз, псориазическая эритродермия, феномен Кебнера). Клинический спектр ПсА включает в себя характерные признаки (артрит дистальных межфаланговых суставов, моно- и олигоартрит, ревматоидоподобный полиартрит, изолированный сакроилеит и/или спондилит, периферические энтезиты, дактилиты и мутилирующий артрит) и атипичные проявления (субтипы ПсА), наблюдаемые чаще у лиц моложе 50 лет (изолированный энтезит, SAPHO-синдром, синдром передней грудной клетки, хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит, онихопахиоидермоперостит, спондилит, изолированные артралгии, мягкий отёк тканей). Были представлены новые критерии ПсА, предложенные в исследовании CASPAR study: 1) артрит, спондилит или энтезит; 2) псориазические высыпания, выявленные на момент осмотра; 3) псориаз в анамнезе — 1 балл; 4) семейный псориаз — 1 балл; 5) дактилит — 1 балл; 6) ремоделирование кости («карандаш в колпачке», периоститы, формирование анкилозов, незначительная выраженность остеопороза) — 1 балл; 7) серонегативность по РФ — 1 балл; 8) ониходистрофия — 1 балл. Специфичность этих критериев 0,99, чувствительность — 0,91.

суставов, достигающим наиболее выраженной силы при абдоминальном типе по сравнению с другими типами ожирения и нормальной массой тела. Нарушение гликемического контроля при сахарном диабете 2 типа приводит к нарастанию дегенеративных изменений в хрящевой и костной ткани, однако сопровождается уменьшением клинических проявлений ОА. Дисбаланс пищевого поведения со сдвигом в сторону увеличения

В докладе Т.В. Дубининой и Ш.Ф. Эрдеса были обсуждены проблемы диагностики воспалительных болей в спине. Hart и соавт. в 1949 г. впервые описали клинические проявления воспалительного поражения осевого скелета (боль в одной или обеих ягодицах, боль в нижней части спины, утренняя скованность). В 1977 г. Calin с соавт. предложили первые критерии воспалительных болей в спине (возраст начала болей < 40 лет, длительность боли > 3 мес., постепенное начало болевых ощущений, утренняя скованность, уменьшение боли после физических упражнений, боль считалась воспалительной при наличии 4 и более признаков с чувствительностью 75% и специфичностью 23-38%). В 2006 г. M. Rudwaleit и соавт. предложили Берлинские критерии воспалительных болей в спине для лиц моложе 50 лет и длительностью боли менее 3 месяцев: 1) утренняя скованность > 30 мин.; 2) уменьшение боли после физических упражнений, но не после отдыха; 3) боли в спине преимущественно во второй половине ночи; 4) перемежающаяся боль в ягодицах. Боль считается воспалительной при наличии 2 из 4 признаков с чувствительностью 70,3% и специфичностью 81,2%. На сегодняшний день рабочей группой Международного общества по оценке при спондилоартритах (ASAS) в составе J. Sieper и соавт. (2009) разработаны новые критерии воспалительных болей в спине: 1) начало в возрасте < 40 лет; 2) постепенное начало; 3) улучшение после физических упражнений; 4) отсутствие улучшения после отдыха; 5) ночная боль (с улучшением после пробуждения). Чувствительность и специфичность при наличии 4 из 5 критериев составляет 77% и 94,7% соответственно. При этом чувствительность и специфичность касаются только наличия болей воспалительного ритма в спине, но не диагноза.

В докладе к.м.н. А.Г. Бочковой обсуждались КТ и МРТ в диагностике ранней стадии анкилозирующего спондилоартрита (АС). Ранний диагноз АС необходим для того, чтобы избежать ненужных обследований и неправильной терапии, в т.ч. оперативного лечения; раннего обучения лечебной физкультуре и спортивному образу жизни; ориентации пациента на систематический приём НПВП; для раннего назначения ФНО-а-ингибиторов при неблагоприятном течении АС. Чаще всего на ранних стадиях АС больные наблюдаются по поводу остеохондроза позвоночника, протрузии диска с корешковым синдромом, подагрического артрита, острого (обострения хронического) пиелонефрита. Только МРТ позволяет выявить сакроилеит до появления структурных изменений на рентгенограммах и КТ. Для диагностики воспалительного отёка спинного мозга необходимо использовать режим T2 с подавлением жира (T2 Fat Saturation или STIR) для которого доказана высокая степень специфичности и чувствительности (90-100%). В этом методе на сегодня предложен канадский метод скёта (SPARSS 0-72). Суть метода заключается в том, что каждое сакроилеальное сочленение в продольном сечении делится на 4 квадранта. Эти квадранты, начиная с верхне-наружного, нумеруются по часовой стрелке от 1 до 4. В каждом из квадрантов производится оценка распространённости воспалительного отёка костного мозга в баллах, дополнительные баллы присваиваются за интенсивность воспаления. Оценка варьирует от 0 до 72 баллов. Локализация воспалительных изменений в МРТ сакроилеальных сочленений соответствует области болей, выраженность воспаления по МРТ не зависит от клинической активности болезни и выраженности болей в сакроилеальных сочленениях. При использовании КТ количество ложнопозитивных результатов составляет 35%, а ложно негативных — 22,5%. На КТ для оценки выраженности сакроилеита используется стадирование по BASRI или Келтрону. В ранней стадии АС основное заключение о наличии синовита можно делать только по изменениям аксиальных томограмм, а виртуально коронарные проекции (моделируемые возможностями компьютера) должны приниматься во внимание как дополнительная информация. В ранней стадии АС следует придавать значение изменениям в нижней передней части (синовиальной) сакроилеальных сочленений, принимая во внимание в этой области даже единичные эрозии, если они сочетаются с субхондральным склерозом. Недостатком КТ является высокая лучевая нагрузка, равная 10 мЗв, тогда как лучевая нагрузка стандартной рентгенограммы таза 1,8 мЗв.

В докладе А.Г. Бочковой представлены новые критерии диагностики АС (рис. 1), а в сообщении Ш.Ф. Эрдеса — алгоритм назначения ФНО-а-ингибиторов при АС (рис. 2).

Большое внимание привлек симпозиум по диагностике и ведению больных с лёгочной гипертензией, организованная А.В. Волковым с участием М. Хумберта (Франция) и М. Матучи-Церенич (Италия), а также пленарное заседание по микрокристаллическим артропатиям, под руководством академика РАМН В.А. Насоновой и д.м.н. В.Г. Барсковой. Оба эти мероприятия вызвали оживлённую дискуссию, которая продолжалась долгое время в кулуарах.

Таким образом, V съезд ревматологов России прошёл в деловой и очень насыщенном информационном режиме. Сообщения произвели большое впечатление, много нового и полезного для себя почерпнули как практические ревматологи, так и учёные из различных уголков России и зарубежных стран. Хотелось бы выразить благодарность оргкомитету съезда и лично академикам РАМН В.А. Насоновой и Е.Л. Насонову за большую работу.

Адрес для переписки: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, Городской ревматологический центр; тел. (3952) 703732; tzlobina@ya.ru

Злобина Тамара Исаевна — зав. центром, главный ревматолог г. Иркутска;

Калягин Алексей Николаевич — зам. гл. врача, доцент, к.м.н.;

Казанцева Наталья Юрьевна — доцент, к.м.н.;

Меньшикова Лариса Васильевна — зав. кафедрой, профессор, д.м.н.;

Антипова Ольга Валентиновна — врач-ревматолог;

Тупицына Галина Владимировна — врач-ревматолог.