

ISSN: 1815-7572

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

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 1**

**январь**

**2008**

**ТОМ 76**

**Редакционная коллегия:**

Главный редактор А.А. Майборода

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых  
Ю.В. Зобнин  
А.Н. Калягин

Члены редколлегии:

М.Д. Благодатский  
А.Д. Ботвинкин  
Ю.Н. Быков  
Г.М. Гайдаров  
Л.П. Игнатьева  
В.Г. Лалетин  
И.В. Малов  
С.Б. Пинский  
Л.А. Решетник  
Л.А. Усов

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

---

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», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Образ жизни, экология», «Лекарственные растения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Аспекты медицинского права и этики», «Основы духовной культуры», «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 и для научных работников и для практических врачей, и приглашают их к сотрудничеству.

В 2008 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц – 720 руб., при превышении этого объема взимается плата 90 рублей за каждую последующую страницу. Стоимость годовой подписки на журнал в 2008 г. составляет 2000 руб. (с учетом НДС), одного номера – 250 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате или илн наложенным платежом.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК Минфина России по Иркутской области (ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Росздрава л/сч 06061437430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001. Назначение платежа 06130201010010000130 доходы от издания «Сибирского медицинского журнала» оплата за подписку (публикацию статьи Ф.И.О.).

### **Наш адрес:**

664003, г. Иркутск, ул. Кр. 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) 708-661

(3952) 703-722

---

## **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

И.П. Артюхов	(Красноярск)
А.В. Говорин	(Чита)
С.М. Николаев	(Улан-Удэ)
С.В. Шойко	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»), на сайте «Научной электронной библиотеки»

«Сибирский медицинский журнал» с 01.01.2007 г. 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 кандидата наук».

Территория распространения журнала – Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

**Подписной индекс 73686 в каталоге «Почта России»**

## СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ

<i>Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В.</i> Современные подходы к подготовке статьи в научный журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины».....	5
--	---

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Микитиенко Д.А.</i> Коррекция эпигенетических нарушений ДНК: новая стратегия противоопухолевой терапии.....	9
<i>Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Калинин А.П., Ренета О.Р.</i> Медуллярный рак щитовидной железы.....	11

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Бахметьева О.С.</i> Модуляция активность CD38/АДФ-рибозилциклазы нейтрофилов периферической крови на фоне проведения системного тромболизиса.....	18
<i>Федичева Е.В., Гуревич К.Я., Дац А.В., Горбачева С.М.</i> Влияние клиничко-лабораторных показателей на исход острой почечной недостаточности у больных с синдромом полиорганной недостаточности.....	21
<i>Коваль Н.В., Татаркина Н.Д., Коваль В.Т.</i> Структурно-функциональные изменения и ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией.....	24
<i>Унжаков В.В., Ковалева В.В.</i> Нозокомиальные инфекции у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой в зависимости от вида проводимой седационной терапии.....	27
<i>Шпрах В.В., Файзулина Е.В.</i> Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений у больных ишемическим инсультом.....	30
<i>Тюкавин О.А., Куклин И.А., Дворниченко В.В., Манькова Т.Л., Курьянова М.Э.</i> Вероятность поражения сосковоареолярного комплекса у больных раком молочной железы.....	33
<i>Балабина Н.М.</i> Загрязнение атмосферного воздуха как фактор риска формирования железодефицитной анемии у взрослого городского населения.....	36
<i>Либердовская Е.Д., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Комарова М.А.</i> Фенотипическая характеристика больных с бронхиальной астмой.....	38
<i>Роголёва Т.Е., Белокрицкая Т.Е., Федосеева Т.А., Терешков П.П.</i> Роль иммунных механизмов в патогенезе перинатальный поражений центральной нервной системы у новорожденных от матерей с гестозами.....	40
<i>Остапенко Г.О., Лишов Е.В.</i> Хирургическое лечение перфораций грудного отдела пищевода, осложненных диффузным гнойным медиастинитом.....	43
<i>Абрамович С.Г., Михалевич И.М., Щербакова А.В., Холмогоров Н.А., Ларионова Е.М., Коровина Е.О., Бархатова Е.В.</i> Способ определения биологического возраста человека.....	46
<i>Белова Е.В., Манчук В.Т., Капустина Т.А., Маркина А.Н.</i> Хламидийное инфицирование верхних отделов дыхательных путей у детей, посещающих организованные коллективы.....	48
<i>Христенко И.В., Ковалев В.В., Добрынина Ю.В.</i> Основные проблемы интенсивной терапии травматических субарахноидальных кровоизлияний на догоспитальном этапе.....	50

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Гайдаров Г.М., Макаров С.В.</i> Применение социально-экономического районирования для изучения кадрового потенциала учреждений здравоохранения с позиций раннего выявления новообразований на территориях с низкой плотностью населения.....	53
<i>Зубков Р.А., Расулов Р.И.</i> Эпидемиология неорганными забрюшинными опухолями в Иркутской области.....	57

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

<i>Гладкая В.С., Егорова А.Т.</i> Особенности течения беременности и родов у женщин, проживающих в сельской местности Республики Хакасия.....	60
<i>Петухов В.П., Цоктоев Д.Б.</i> Комплексное лечение туберкулёза периферических лимфатических узлов.....	64
<i>Зобнин Ю.В., Дашеева Ц.Б., Третьякова М.А., Макарова Е.В., Серебренникова О.В.</i> Некоторые клиничко-лабораторные показатели у больных с токсическим гепатитом в процессе стационарного лечения.....	66
<i>Грачев И.Ф., Грачев Д.И., Арутюнов Д.С., Даллакян В.Ф., Харазян А.Э., Санодзе Д.О.</i> Социологические аспекты организации ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами в современных условиях (на примере Орловской области).....	68
<i>Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Баринбойм О.Н., Зур И.М., Докторовна Н.П.</i> Причины неэффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у лиц с единичными деструкциями.....	71
<i>Анганова Е.В., Курносов А.Д., Самойлова И.Ю., Савилов Е.Д.</i> Антибиотикорезистентность бактерий микробиоценозов водных объектов как показатель антропогенной нагрузки на водоем (на примере реки Лены).....	75

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

<i>Самбуева З.Г., Ажунова Т.А.</i> Влияние «Гепатона» на желчевыделительную и желчеобразовательную функции печени у белых крыс.....	77
<i>Мирович В.М., Коненкина Т.А., Федосеева Г.М.</i> Компонентный состав эфирного масла рододендронов Адамса и мелколистного, произрастающих в Восточной Сибири.....	79
<i>Манюк Е.С., Изатулин В.Г., Васильева Л.С., Иванова Л.А.</i> Коррекция экспериментального гипотиреоза растительным препаратом «Баякон».....	82
<i>Кахерская Ю.С., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М.</i> Сравнительная морфолого-анатомическая характеристика сырья ортилии однобокой и грушанки круглолистой.....	84

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Татжикова К.А.</i> Влияние полимагнитотерапии на качество жизни больных синдромом диабетической стопы с хронической артериальной недостаточностью.....	87
<i>Клименко И.Г.</i> Способ лечения деформирующего артроза коленного сустава (сообщение 2).....	89
<i>Петрова А.Г., Селезнева А.Г., Котова И.В., Абрамович Т.Г., Борисов В.А., Кузьмин А.А., Давыдова С.В., Пустогородская Н.Г., Батищева Т.И., Квашенкина И.А.</i> Клинический опыт диагностики и лечения токсоплазменного энцефалита у больного ВИЧ-инфекцией.....	91
<i>Емельянова А.Н., Витковский Ю.А., Кижло Л.Б., Сергеева Э.И., Калинина Э.Н.</i> Коррекция состояния иммунитета и гемостаза при рожистом воспалении.....	93
<i>Кукушкин В.Л., Кукушкина Е.А.</i> О топографии дополнительных каналов постоянных зубов.....	96
<i>Ананьев В.А., Неймарк А.И., Назаренко Н.В.</i> Патоморфологический анализ и патогенетические особенности хронического простатита у больных вибрационной болезнью.....	99
<i>Бушкова О.И., Лядова М.А.</i> Опыт применения комбинации препаратов лоратадин/буденосид (Ломилан/Тафен назаль) в лечении аллергического ринита.....	101

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Левента А.И.</i> К истории изучения тибетской медицины сотрудниками кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета.....	103
--	-----

## ЛЕКЦИИ

<i>Мартынович Н.Н., Прокопьева О.В.</i> Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей (лекция 2).....	106
<i>Калягин А.Н.</i> Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Применение антикоагулянтов и антиагрегантов (сообщение 13).....	109

## АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

<i>Коцкий И.В., Воропаев А.В., Губин Г.И., Исаев Ю.С., Онищук Ю.В.</i> Медико-правовые аспекты применения допинга в спорте.....	113
---	-----

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

<i>Колесниченко Лариса Станиславовна</i> (к 65-летию со дня рождения).....	116
--	-----

# ПЕРЕДОВАЯ

© МАЙБОРОДА А.А., КАЛЯГИН А.Н., ЗОБНИН Ю.В., ЩЕРБАТЫХ А.В. – 2008

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДГОТОВКЕ ОРИГИНАЛЬНОЙ СТАТЬИ В НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ В СВЕТЕ КОНЦЕПЦИИ «ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»

А.А. Майборода, А.Н. Калягин, Ю.В. Зобнин, А.В. Щербатых

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** В статье освещаются вопросы подготовки оригинальных научных статей в журналы медико-биологической направленности. Разбираются ключевые проблемы подготовки методической части публикации, а именно – описание обследованных групп людей или животных, примененных методов лабораторного или инструментального исследования, описание статистического аппарата. Рассматриваются важнейшие вопросы представления результатов исследования и оценки их корректности. Обращается внимание на ключевые ошибки при подготовке статьи по опыту редакционной коллегии «Сибирского медицинского журнала».

**Ключевые слова:** научная статья, оригинальная статья, правила подготовки, «Сибирский медицинский журнал».

*«Точное логическое определение понятий – главнейшее условия истинного знания».*  
Сократ

*«Наука строится из фактов, как дом строится из камней. Однако простой набор фактов напоминает науку не более, чем куча камней – дом».*  
Жан Анри Пуанкаре

В последние 10-15 лет в России особое значение приобретает концепция «доказательной медицины», под которой подразумевается процесс выбора лучших средств и технологий диагностики и лечения, оценку риска их применения для конкретного пациента, путей специального анализа обобщенных данных индивидуального клинического опыта, экспериментальных исследований и новейших разработок.

Понятие «Evidence-based Medicine» (ЕВМ), или «медицины, основанной на доказательствах» было предложено канадскими учеными из университета Мак Мэстера в Торонто (Канада) в 1988 году [6,8,11]. Вскоре это понятие распространилось и нашло сторонников в разных странах мира. Во многих государствах, в том числе и России, функционируют центры доказательной медицины, которые играют важную роль в работе национальных служб здравоохранения.

Доказательная медицина тесно соседствует с клинической эпидемиологией, базирующейся на следующих важнейших принципах [11]:

- в большинстве случаев диагноз, прогноз и результаты лечения для конкретного больного однозначно не определены, а потому должны быть выражены через вероятность;

- эти вероятности для конкретного больного лучше всего оцениваются на основе предыдущего опыта, накопленного в отношении групп аналогичных больных;

- поскольку клинические наблюдения проводятся на свободных в своем поведении больных, и делают эти наблюдения врачи с различной квалификацией и собственным мнением, результаты могут быть подвержены систематическим ошибкам, ведущим к неверным заключениям;

- любые наблюдения, и клинические в том числе, подвержены влиянию случайности;

- чтобы избежать неверных выводов, врачи должны полагаться на исследования, основанные на строгих научных принципах, с использованием методов минимизации систематических ошибок и учета случайных ошибок.

В свете этой концепции претерпели изменения подходы и требования к подготовке научных публикаций.

Теперь от них требуется совершенно новый уровень подготовки – четкость изложения материала, возможность для читателя объективно и тщательно оценить все важнейшие аспекты работы и удостовериться в приведенных выводах и следствиях. Это требует формирования знаний, умений, навыков и мировоззрения авторов научных публикаций. Этим вопросом активно занимаются редакционные коллегии многих научных изданий, в том числе и «Сибирского медицинского журнала». Данная статья – это попытка разобраться с ключевыми недостатками, выявляемыми при работе с присланными в наш адрес рукописями, она будет, несомненно, полезной для молодых ученых (студентов, клинических ординаторов, аспирантов) и специалистов со стажем.

Необходимость в медицине, основанной на доказательствах, возникла по ряду следующих причин:

- увеличение объема научной информации, в частности в области клинической фармакологии (ежегодно публикуется более 4 млн. научных статей в более чем 20 тыс. медицинских журналов);

- с каждым годом в клиническую практику внедряются все новые и новые лекарственные средства, они активно изучаются в многочисленных клинических исследованиях, результаты которых нередко оказываются неоднозначными, а иногда и прямо противоположными;

- увеличение доступности информации, требующей ее тщательного анализа и обобщения;

- потребность врачей в рекомендациях по использованию медикаментозных средств, которые обладают наиболее высокой эффективностью и лучшей переносимостью.

В настоящее время при оценке любой опубликованной работы читатель руководствуется следующими критериями качества:

- была ли контрольная группа?

- были ли проведены эксперименты на животных?

- были ли пациенты распределены случайно (рандомизированно)?

- были ли группы одинаковы в начале исследования?

- одинаковым ли было другое лечение в процессе

исследования?

- применялось ли плацебо?
- было ли исследование слепым (двойным)?
- достаточно ли долго наблюдались группы?
- что было конечной точкой?
- была ли применена правильная статистическая методика исследования?
- был ли эффект лечения статистически значимым?

На все эти вопросы читатель должен найти ответ в тексте научной статьи. Полнота, основательность и структурность изложения материала являются важнейшими требованиями для любой публикации. Только таким образом материал статьи может быть использован серьезными специалистами для формирования обоснованных выводов, обобщений и проведения мета-анализов. Авторы, которые не соблюдают этих принципов, мало цитируются и работы их относятся к низкой категории доказательности данных.

Основу для создания любой статьи должны составлять, разработанные Ванкуверской группой редакторов медицинских журналов, «Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals» («Общие требования к рукописям для биомедицинских журналов») [3,10].

Прежде всего, необходимо четко сформулировать название статьи. В ряде случаев названия несут общий характер и не показывают научной и практической ценности работы, дают отдаленное представление о сути предмета, который исследуется. Детально продуманное название позволяет заинтересовать читателя и максимально конкретизировать проблему. Например, одна из присланных в редакцию нашего журнала статей называлась «Эффективность электрофореза при хроническом бруцеллезе». Возникли вопросы: «Это обобщение данных литературы по проблеме?», «Где здесь научная новизна, если это оригинальная публикация?». После рецензирования статьи и обсуждения на редакционной коллегии было сформулировано другое название, которое позволило прояснить многие проблемы: «Эффективность электрофореза грязи озера «Учум» при локомоторной форме хронического бруцеллеза». В новом названии прояснялось, что впервые оценивается эффективность электрофореза грязи конкретного природного источника (озера «Учум») при одной из клинических форм хронического бруцеллеза.

Существенна проблема авторства. Ванкуверская группа так определяет требования к авторству [3,5,10]: 1) существенный вклад в разработку идеи и организацию исследования и сбора данных, или анализа и интерпретацию результатов; 2) написание черного варианта статьи или творческая переработка ее основных концепций; 3) окончательное одобрение версии перед публикацией. Необходимо отметить, что, соблюдая все три условия, каждый автор отвечает за работу целиком, в особенности за те части, которые подготовлены лично им или с его участием. При этом обязательно должен быть «главный автор» или «первый автор», который ответственен за синтез отдельных частей работы. Обычно необходимо указать данные этого автора для контактов с редакцией медико-биологического журнала.

Об уровне работы, статусе научного коллектива, ее подготовившего, свидетельствует название учреждения и подразделения, в которых работают авторы. В связи с этим в «Сибирском медицинском журнале» принято указывать не только название организации, из которой направлена работа, но и кафедры, отдела, отделения, лаборатории, в которых трудятся авторы. Немаловажно, что обязательно указывается и руководитель учреждения или подразделения. Это требование не связано с поощрением тщеславия, а показывает первых персон творческого научного коллектива, т.к. обычно они хорошо известны в научной среде и дополнительно демонстрируют статус исследований.

В разделе «введения» работы обычно рассматрива-

ются факты, подтверждающие актуальность организованного научного исследования. Это, например, высокая распространенность какой-то нозологической формы, дискутабельность конкретной проблемы в публикациях разных авторов, отсутствие однозначных суждений и т.д. Все пункты введения должны быть обоснованы конкретными литературными источниками.

После этого рационально указать научные гипотезы, проверка которых является целью данного исследования. К сожалению, формулировка целей проводится авторами не всегда. В ряде случаев они абсолютно упускают этот вопрос и только по выводам работы, косвенно удается определить для чего она собственно была организована. Иногда цели формулируются неверно. Например, «улучшение методики диагностики». В данном случае целью является оценка чувствительности и специфичности какой-то модификации диагностической процедуры, но автор неосознанно пытается переложить практическую проблему в теоретическую плоскость. Вполне закономерно, что он имел чисто практическую ситуацию, что при поиске какой-то патологии различными методами он получал разные результаты, при сравнении их с «золотым стандартом» диагностики часть из них оказывалась истинной, а часть — ложной. Потому, исследователь решил выбрать метод, который давал больше истинных результатов при минимальной интенсивности работы, но для этого он оценил именно чувствительность и специфичность.

Очень важное значение на сегодняшний день придается разделу «Материалы и методы». Его написано ценно с позиции воспроизводимости научных данных при организации подобного же исследования или обнаружения серьезных научных просчетов, которые были допущены авторами. Оба этих пункта чрезвычайно серьезны и при сохранении первичного материала исследования могут послужить основой для пересмотра выводов и их более обоснованной коррекции, или полного отказа от результатов исследования.

В данном разделе необходимо четко продемонстрировать объект исследования, это может быть человек или животное, которое страдает определенной нозологической формой, часть тела, орган и т.д. В случае больных, как объектов исследования, необходимо привести критерии, которые позволяют доказать наличие у них конкретной нозологической формы или ее отсутствие. Например, «диагноз ревматоидного артрита верифицирован по критериям Американской коллегии ревматологов (1987)». Целесообразно указать время начала и окончания сбора данных и почему оно было выбрано, тип учреждения (стационара, диспансера, амбулаторно-поликлинического подразделения), где осуществлялась работа.

Важно описать популяцию, из которой осуществлялась выборка объектов исследования, а также четко обозначить критерии включения и исключения из исследования. Это позволит судить о репрезентативности выборки. Если в ходе выполнения работы происходило изменение числа объектов исследования, то необходимо обозначить причины этого (ухудшение состояния, смерть, отказ и т.д.). При выбывании более 20% объектов исследования, по рекомендации группы CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), должно быть указано, не утрачена ли первоначальная сопоставимость групп [1].

Следует внимательно отнестись к описанию правил выделения различных групп исследований или методике рандомизации. Частая ошибка авторов, присылающих статьи в «Сибирский медицинский журнал», - неправильная нумерация групп. Например, если работа включает два исследования отличающейся направленности, в которых участвуют разные объекты исследования, то авторы могут назвать и в том и в другом исследовании «группы 1 и 2». В этих случаях читатель может не понять о какой конкретно группе идет речь. Правильно присваивать номера последовательно (1, 2, 3,

4...) или ставить в названии группы дополнительный буквенный индекс (1a, 1b, 2a, 2b...). Группы нужно сравнить по важнейшим признакам до начала исследования, чтобы показать их сопоставимость или однородность по исходным параметрам или, наоборот, – различия.

В методическом разделе подробно рассматриваются анализируемые параметры и методы их оценки. Это лабораторные и инструментальные критерии, опросники, классификации, шкалы и т.д. Желательно указывать названия конкретных методов и их модификаций, приводить источники или согласительные документы, которые рекомендуют их широкое применение. Для переведенных с иностранных языков шкал и опросников целесообразно указывать когда и кем производилась валидизация русских переводов. Важно оценить соответствие метода целям и задачам исследования.

Необходимо описать методы контроля качества, обеспечивающие полноту и точность сбора данных.

Учитывая, что клинические исследования могут существенно влиять на прогноз состояния здоровья конкретных лиц или животных в соответствии с российскими и международными документами необходимо решение соответствующего этического органа при учебном, научном или лечебно-профилактическом учреждении, одобряющее данную работу. Факт наличия такого решения должен быть отмечен в статье. Обычно, если объектом исследования являются больные, от них требуется информированное согласие, наличие которого тоже отмечается в этом разделе.

Особую важность приобретает описание методики статистического исследования. Прежде всего, необходимо указать, как представляются в рукописи статьи результаты. Это могут быть средние (M), средние квадратичные отклонения (s), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), процентильные интервалы и т.д. Затем целесообразно изложить проводилась ли проверка параметров выборки на нормальность распределения и каким методом это осуществлялось. Если в работе использовалось ограниченное число статистических критериев, то они должны быть указаны в данном разделе, если – значительное, то они указываются по ходу изложения результатов. Желательно коротко обосновать, почему были использованы конкретные методы (табл. 1) [2,4,7,9,12]. В практике работы редакционной коллегии «Сибирского медицинского журнала» часто встречаются такие описания статистической обработки: «результаты обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики», «использован критерий Фишера-Стьюдента» (на самом деле есть несколько разновидностей критерия Стьюдента и совершенно отдельный точный критерий Фишера).

Обычно в тексте рукописей ошибочно указывается «достоверность» различий, но правильно говорить о «статистической значимости» различий, т.к. термин «достоверность» в статистике имеет совершенно другой смысл. Необходимо обязательно указать величину статистической значимости, которая используется в данном исследовании. Обычно она принимается как 0,05, 0,01 или 0,001, т.е. допускаются альфа-ошибки в 5%, 1% или 0,1%. Традиционно для оценки значимости используется  $p$  – вероятности справедливости нулевой гипотезы. Обычно описание статистической методики исследования должны заканчиваться фразой: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ ». Кроме того, описываются статистические программные продукты, которые использовались для обработки результатов исследования (Statistica – StatSoft, USA, Primer of Biostatistics by S.A. Glantz, SPSS – SPSS Inc., USA, Statgraphics – Manugistic Inc., USA и др.). Совершенно не требуется указывать какой конкретно процессор стоял на персональном компьютере, на котором осуществлялась статистическая обработка.

В разделе «результаты и обсуждение» необходимо постараться максимально полно и объективно описать все полученные данные исследования. При описании результатов необходимо правильно выбирать способ представления. Высокой информативностью обладают таблицы и диаграммы. При их подготовке необходимо различными способами (выделение жирным, курсивом, заливкой и т.д.) показать наиболее важные данные и существенные факты. Иногда данные иллюстраций обладают большей информативностью чем текст. Желательно включать в таблицы и диаграммы примечания, которые указывают единицы измерения величин, статистические критерии которые применялись и значения  $p$ .

При представлении результатов исследования в тексте рукописи желательно указывать для нормального распределения средние арифметические, средние квадратичные отклонения, 95% ДИ, а для любых распределений признаков, особенно ненормальных, порядковых и ранговых – медиану и квантиль (перцентиль, перцентиль). Для оценки значимости конкретных статистических выводов приводится значение критерия, число степеней свободы ( $df$ ) и  $p$ , например, «критерии оценки качества жизни в 1 группе –  $50,3 \pm 2,1$  и во 2 группе –  $77,6 \pm 3,0$  соответственно ( $t$ -критерий 7,4,  $df=188$ ,  $p<0,001$ )».

Обсуждение полученных данных должно предусматривать их всестороннюю оценку с позиции здравого смысла, данных литературы и собственного опыта. Обсуждение необходимо проводить не только значимых

Таблица 1

Определение методов для статистического анализа [2]

Вид исследования	Признак			
	Количественное (при нормальном распределении)	Качественный	Порядковый	Выживаемость
Две группы	Критерий Стьюдента, дисперсионный анализ	Критерий хи-квадрат	Критерий Манна-Уитни	Критерий Гехана
Более двух групп	Дисперсионный анализ	Критерий хи-квадрат, критерий Z	Критерий Крускала-Уоллеса	Сравнение нескольких кривых выживаемости
Одна группа до и после лечения	Парный критерий Стьюдента	Критерий Мак-Нимара	Критерий Уилкоксона	-
Одна группа, несколько видов лечения	Дисперсионный анализ повторных измерений	Критерий Кокрена	Критерий Фридмана	-
Связь признаков	Линейная регрессия, корреляция или метод Блэнда-Алтмана	Коэффициент сопряженности	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	-

результатов, но и незначимых. Даже статистически незначимые результаты могут оказать существенное влияние при больших объемах выборки и для важных признаков в каких-то крупных клинических исследованиях. Одновременно с этим необходимо признать, что полученные статистически значимые данные могут не иметь никакого значения для реальной клинической практики [9]. К сожалению, нужно констатировать, что многие авторы недостаточно полно используют возможности обсуждения для осмысления полученных результатов, а иногда и просто недопонимают смысла этого раздела, приводя в нем только выводы работы.

Выводы или заключение должны содержать только наиболее важные положения. Причем эти положения могут исходить из статистически значимых и незначимых результатов. Допускается включать в выводы наиболее существенные числовые данные исследования, требующие внимания, осмысления и даже запоминания читателем.

После выводов обязательно указывается подробный список литературы, использованной в работе. Это могут быть публикации, содержание данные об актуальности и значимости темы, об использованных критериях диагностики, лабораторных и инструментальных методиках, шкалах и опросниках, редких методах статистического исследования. Список литературы оформляется по ГОСТу, утвержденному редакцией конкрет-

ного журнала. В «Сибирском медицинском журнале» со дня его основания используется ГОСТ 7.1-84 «Библиографическое описание документа», хотя в настоящее время введен Межгосударственный ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание» и есть Ванкуверские рекомендации редакторов международных журналов по оформлению библиографического списка. Связана такая приверженность к ГОСТу 1984 года его относительной экономичностью и простотой в представлении данных. Описание электронных ресурсов осуществляется в соответствии с методическими рекомендациями Российской государственной библиотеки «Библиографическое описание электронных ресурсов» (2001), которые созданы в соответствии с требованиями документов «Международное стандартное библиографическое описание электронных ресурсов» - ISBD (ER) и межгосударственного стандарта ГОСТ 7.82-2001 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления».

Следует подчеркнуть, что в данной работе мы коснулись особенностей подготовки лишь одного (хотя и наиболее важного) жанра научных публикаций — оригинальной статьи. Однако в действительности свои особенности, требующие основательного обсуждения, имеют «научные обзоры», «клинические наблюдения», «тезисы», «рецензии» и другие виды публикаций.

## MODERN APPROACHES TO PREPARATION OF ORIGINAL ARTICLE FOR SCIENTIFIC JOURNAL OF THE MEDICAL AND BIOLOGIC ORIENTATION IN A VIEW OF THE CONCEPT «EVIDENCE-BASED MEDICINE»

A.A. Majboroda, A.N. Kalyagin, Yu.V. Zobnin, A.V. Scherbatikh  
(Irkutsk State Medical University)

In article the questions of preparation of original scientific articles for journal of a medical and biologic orientation are considered. Key questions of preparation of a methodical part of the publication are discussed. Descriptions of the surveyed groups of people or the animals, the applied methods of laboratory or tool research, the description of the statistical device. The major questions of representation of results of research and an estimation of their correctness are considered. The attention to key mistakes of preparation of article by experience of an editorial board of «Sibirskij medicinskij zurnal» is paid.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Альтман Д.Г., Шульц К.Ф., Мохер Д. и др.* Пересмотренный вариант единых стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT): разъяснения и перспективы дальнейшего совершенствования // *Международный журнал медицинской практики.* — 2001. — №5. — С.5-34.
2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы. Международный комитет редакторов медицинских журналов // *Международный журнал медицинской практики.* — 1997. — №5. — С.53-64.
4. *Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И.* Прикладная медицинская статистика. — СПб.: Фолиант, 2003. — 432 с.
5. *Малышев Э.В.* Методология научного творчества в медицине: Практические аспекты. — Одесса: Астрапринт, 2006. — 120 с.
6. *Мелихов О.Г.* Клинические исследования. — 2-е изд. — М.: Атмосфера, 2007. — 200 с.
7. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 144 с.
8. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. Рабочая группа по доказательной медицине / Под ред. Г. Гайятта, Д. Ренни. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2003. — 382 с.
9. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
10. Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций: Сборник статей и документов / Под ред. С.Е. Башинского, В.В. Власова. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2006. — 464 с.
11. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
12. *Юнкеров В.И., Григорьев С.Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266 с.

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МИКИТЕНКО Д.А. – 2008

## КОРРЕКЦИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ДНК: НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Д.А. Микитенко

(Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев, директор – д.м.н., проф., академик НАН Украины В.Ф. Чехун)

**Резюме.** Злокачественные новообразования возникают вследствие как генетических, так и эпигенетических нарушений в клетках, приводящих к злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии. Эпигенетическая конформация ДНК является одним из ведущих регуляторов генной экспрессии. Ее нарушения в опухолевых клетках обуславливают развитие генетической и фенотипической нестабильности. Автор анализирует возможности и особенности коррекции эпигенетических нарушений с точки зрения патогенетических механизмов – влияние на уровень гомоцистеина в плазме крови больного – аминокислоты, вовлеченной в регуляцию важнейших биологических процессов в клетках. **Ключевые слова:** эпигенетические нарушения, рак, лекарственная резистентность, гомоцистеин, противоопухолевая терапия.

Проблема злокачественных новообразований – одна из наиболее острых и актуальных проблем человечества. По данным ВОЗ только в 2000 г. выявлено около 10 млн. онкологических больных, из которых 40% умерли на протяжении года после установления диагноза. Несмотря на значительные успехи в области экспериментальной онкологии, молекулярной биологии, инновационных диагностических и лечебных технологий, до сих пор остаются не развязанными проблемы, связанные с запоздалой диагностикой, природной и приобретенной устойчивостью опухолей к традиционным противоопухолевым препаратам [6]. Поэтому значительная часть больных остаются один на один в смертельном сражении со своим заболеванием.

За последнее время онкологическая наука получила неоспоримые данные, свидетельствующие о том, что причиной рака являются не только генетические, но и эпигенетические нарушения нормальных клеток [7]. Появление собственно генетических изменений (мутаций, рекомбинаций, анеуплоидии) в неопластических клетках значительным образом связано с возможностью возникновения именно эпигенетических изменений. Последние включают в себя ремоделирование структуры хроматина, обусловленные изменением метилирования цитозинов ДНК и связанного с ним ацетилирования гистоновых белков, а также функционирование молекул микро-РНК. Это и есть основной регулятор генной экспрессии, что и обуславливает необходимость формирования новой стратегии противоопухолевой терапии.

*Эпигенетические процессы как механизм регуляции активности генов*

Несмотря на распространенное утверждение, что потенциал кодирования генома содержится в пределах четырех нуклеотидов как основных его составляющих, существуют дополнительные изменения конформации ДНК, способные моделировать фенотип клетки и состоят в распределении в геноме модифицированной основы 5-метилцитозина. Такая форма сохранения информации достаточно гибкая, чтобы иметь возможность адаптации к различным типам соматических клеток, и достаточно стабильна, чтобы сохраняться в процессе митоза или мейоза. Она представляет собой и

модификацию генома, и эпигенетический процесс, поскольку при этом не нарушается целостность и последовательность нуклеотидов генома.

Метилирование ДНК – это энзиматическая модификация основы цитозина путем присоединения метильной группы к углероду, расположенному в 5'-положении к гуанозину в CpG-динуклеотиде, что приводит к образованию 5-метилцитозина. Функции метилирования в нормальной клетке заключаются в инактивации X хромосомы, родительском геномном импринтинге, выключении определенных аллелей генов, защите генома и его структурной целостности путем инактивации чужеродных и мобильных последовательностей ДНК, репрессии транскрипции генов. Метилирование промоторного участка генов приостанавливает транскрипцию последних и обуславливает модификацию структуры хроматина в виде его конденсации путем деацетилирования гистоновых белков [8,9].

В опухолевых клетках дефекты метилирования ДНК определяются в виде гипометилирования генома, возрастающего с увеличением степени малигнизации, а также aberrантного гиперметилирования CpG-островков в определенных сайтах генома. Наиболее вероятным следствием гипометилирования генома при канцерогенезе может быть усиление его нестабильности и повышение мутаторного потенциала клетки, что приводит к превращению проонкогенов в онкогены. При этом aberrантное гиперметилирование инактивирует гены, тормозящие клеточный рост, стимулирующие дифференцировку и отвечают за репарацию нарушений ДНК, создавая благоприятный фон для возникновения и дальнейшего прогрессирования опухолей (инвазии, метастазирования, развития лекарственной резистентности). К негативным регуляторам генной экспрессии относят и молекулы РНК некодирующей последовательности длиной 18-25 нуклеотидов, имеющие название микроРНК [10]. Появление же генетических нарушений в злокачественных клетках обусловлено возможностью возникновения именно эпигенетических альтераций. Этим и обусловлен интерес к коррекции нарушений метилирования как регулятора основных клеточных процессов на геномном уровне.

Следует отметить, что дисбаланс метилирования в

клетках определяется еще до появления их злокачественного фенотипа, а это дает возможность использовать маркеры метилирования ДНК с диагностической и прогностической целью как наиболее ранние и достоверные показатели.

*Коррекция эпигенетических нарушений*

Обратимость процесса метилирования ДНК, в отличие от генетических изменений, дает основание рассматривать его коррекцию как новую стратегию противопухоловой терапии, что позволит повысить эффективность лечения и выживаемости больных.

На сегодняшний день существует утверждение о целесообразности изучения эффектов использования деметилирующих агентов, способных активизировать гены, экспрессия которых была заблокирована метилированием их промоторной области. Это открывает возможности модуляции и регуляции уровня метилирования ДНК и реэкспрессии некоторых ключевых генов. Проводятся клинические исследования дериватов деоксицитидина (азациитидина (5-азациитидина), децитабина (5-аза-2'-деоксицитидина), фазарабина (1-β-D-арабинофуразонил-5-азацитозина), дигидро-5-азациитидини), зебуланина, противосмысловых олигонуклеотидов и ингибиторов гистоновых деацетилаз. Последние же не могут самостоятельно активизировать гиперметилированные гены и используются синергично с деметилирующими агентами для повышения их эффективности. Однако, следует подчеркнуть, что использование деметилирующих препаратов может иметь серьезные побочные эффекты и даже вызывать экспрессию генов, связанных со злокачественной трансформацией клеток [11].

Наиболее целесообразно необходимо сосредоточиться на исследовании физиологических механизмов регуляции системы метилирования ДНК с целью разработки новых патогенетических подходов к модуляции его уровня. Одним из возможных путей решения очерченной проблемы является коррекция уровня аминокислоты гомоцистеина (промежуточного продукта обмена аминокислот метионина и цистеина) – вещества, непосредственно вовлеченного в регуляцию важнейших биохимических процессов в клетках. Гипергомоцистеинемия сопровождается развитием злокачественных опухолей некоторых локализаций и развивается вследствие нарушения превращения гомоцистеина на указанные аминокислоты. В организме человека гомоцистеин метаболизируется двумя путями: транссульфирования и реметилюрования. Последний при нормальных условиях обеспечивает преобразование в метонин более 50% гомоцистеина. Этот процесс происходит при наличии донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолата, который образуется вследствие обмена фолиевой кислоты при участии фермента метионинсинтетазы и кофермента метилкобаламина, производного витамина В<sub>12</sub>. Альтернативный путь метилирования возможен в печени. Здесь донором метильной группы выступает бетаин. Процессы транссульфирования активизируются в условиях нарушения утилизации гомоцистеина путем реметилюрования, но не могут компенсировать его в полном объеме. Коферментом в реакциях транссульфирования выступает пиридоксальфосфат, производный витамина В<sub>6</sub>. При этом производные гомоцистеина S-аденозилгомоцистеин и S-аденозилме-

тионин являются мощными ингибиторами ДНК-метилтрансфераз и метилентетрагидрофолатредуктазы, соответственно, которые являются критически важными в регуляции обмена метильных групп в организме [12,13].

Вместе с тем, механизм действия гомоцистеина также связан с его окислительно-восстановительными свойствами, влиянием на некоторые Ca<sup>2+</sup>-зависимые сигнальные пути и эстроген-индуцированным гормональным канцерогенезом [1,2]. Окислительно-восстановительные свойства гомоцистеина связаны с наличием в его составе SH-групп, являющихся частью тиолдисульфидной системы антиоксидантной защиты клетки [3]. Изменение редокс-равновесия в этой системе носит фазовый разнонаправленный характер и большей частью определяется силой и длительностью действия фактора. Первоочередное изменение тиосульфидного соотношения характеризуется смещением в сторону восстановления, но в дальнейшем процесс может изменяться в сторону окисления, что рассматривается как активизация и истощение системы и свидетельствует об окислительном повреждении белковых молекул, и отображает общую динамику адаптивного ответа [4]. Прооксидантные свойства гомоцистеина проявляются их автоокислением (неферментативный путь) в присутствии ионов переходных металлов, восстановление которых является источником электронов во время образования активных форм кислорода [13] или ферментативным путем (NAD(P)H-опосредованным) [2].

Согласно одной из медицинских гипотез, патологические эффекты гипергомоцистеинемии во многом могут опосредоваться путем метаболического накопления внутриклеточного S-аденозилгомоцистеина, сильного ингибитора катехол-0-метилтрансфераза-опосредованного метилирования эндогенных и экзогенных катехолов (включая 2-гидроксиэстрадиол и 4-гидроксиэстрадиол). В свою очередь ингибирование метаболизма 2-гидроксиэстрадиола существенно снижает образование 2-метоксиэстрадиола (эндогенного противопухолового метаболита 17β-эстрадиола, а ингибирование метилирования 4-гидроксиэстрадиола приводит к накоплению этого гормонально-активного и сильного прокарциногенного метаболита эстрогена [5].

Согласно результатам многочисленных исследований, дефицит витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и бетаина непосредственно связан с нарушением обмена гомоцистеина, развитием гипергомоцистеинемии, что приводит к нарушению процессов метилирования и обуславливает гипометилюрование генома и дисрегуляцию экспрессии генов [8,12].

Коррекции обмена гомоцистеина как физиологического регулятора уровня метилирования посвящена серия современных экспериментальных и клинических исследований. Достоверно выяснено, что существенно влиять на уровень гомоцистеина можно, изменяя поступление некоторых витаминов (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты) в организм.

Таким образом, коррекция возникших эпигенетических нарушений злокачественных клеток (прежде всего метилирования ДНК и ацетилюрования гистонов) является перспективным направлением борьбы со злокачественными новообразованиями и преодоления резистентности опухолей к действию химиотерапевтических препаратов.

Исследование возможностей коррекции этих нарушений на уровне конкретных генов открывает широкие перспективы разработки индивидуальных эффективных схем лечения и создания новой генерации противоопухолевых препаратов. Такая терапия может быть сфокусированной и рациональной только при условии корректно определенного профиля метилирования и наличия лекарственных препаратов, способных влиять на конкретный ген.

Использование препаратов, модулирующих уровень эпигенетического дисбаланса злокачественных клеток, требует основательных дальнейших исследований и может окончательно определить рациональные пути терапии онкологических заболеваний с патогенетической точки зрения (коррекция уровня гомоцистеина в плазме крови больного). Такой подход даст возможность не только снизить дозу каждого препарата, но и

снизить побочные эффекты их использования. Терапевтическая же стратегия, базирующаяся на применении деметилирующих агентов, должна избавиться от внутренних противоречий, ведь описанные цитостатические и цитотоксические эффекты их использования могут быть связаны с развитием генетической нестабильности и дальнейшей прогрессии опухоли.

Посему, насущной потребностью клинической онкологии является разработка единой системы диагностических и прогностических критериев. Определение нарушений карты метилирования ДНК в конкретных случаях и систематизация полученных данных могут стать основой формирования научно обоснованной эффективной системы таких показателей, на которых будет полагаться патогенетический подход к коррекции эпигенетических нарушений как новой стратегии противоопухолевой терапии

## CORRECTION OF EPIGENETIC ALTERATION OF DNA AS A NEW STRATEGY OF ANTICANCER THERAPY

D.A. Mykytenko

(R.E. Kavetsky Institute for Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv)

The malignant neoplasms arise up because of both genetic, and epigenetic changes in cells resulting in malignant transformation and tumor progression. Epigenetic conformation of DNA is one of leading regulators of gene expression. Its alterations in tumor cells are led to development of genetic and phenotype instability. Author analyses possibilities and features of correction of epigenetic alterations from point of pathogenetic mechanisms, such as influence on the homocysteine level – the amino acid, involved in adjusting of major biological processes in cells.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Губський Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Суч. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С.20-27.
2. Пентюк О.О., Луцюк Б.М., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології // Укр. Біохім Ж. – 2003. – Vol. 75, № 1. – С.5-17.
3. Чехун В.Ф., Микитенко Д.О., Лук'янова Н.Ю., Погрібний І.П. Корекція порушень метилування ДНК як можливий шлях модуляції лікарської резистентності злоякісних клітин. // Укр. Біохім Ж. – 2006. – Т. 78, № 6. – С.5-14.
4. Чехун В.Ф., Шишова Ю.В. Современные взгляды на формирование лекарственной устойчивости опухолей // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С.11-15.
5. Шевченко О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №10. – С.25-31.
6. Alice L.S. Au, Seto S.W., Chan S.W., et al. Modulation by homocysteine of the iberiotoxin-sensitive, Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels of porcine coronary artery smooth muscle cells // Eur. J. of Pharmacol. – 2006. – Vol. 546, № 1-3. – P.109-119.
7. Bagnyukova T.V., Pogribny I.P., Chekhun V.F. MicroRNAs in Normal and Cancer Cells: a New Class of Gene Expression Regulators // Exp. Oncology. – 2006. – Vol. 28, № 4. – P.263-269.
8. Joseph F. Costello, Christoph Plass. Methylation matters // J Med Genet. – 2001. – Vol. 38. – P.285-303.
9. Levine R.L., Barlett B.S., Mozkowitz J., Mosoni L. Methionine residues may protect proteins from critical oxidative damage // Mech. Ageing and Develop. – 1999. – Vol. 107, № 3. – P.323-332.
10. Peter W.L. The power and the promise of DNA methylation markers // Nature Reviews Cancer. – 2003. – № 3. – P.253-266.
11. Sato N., Maehara N., Su G.H., et al. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on matrix metalloproteinase expression and pancreatic cancer cell invasiveness // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P.327-330.
12. Tyagi N., Moshal K. S., Ovechkin A.V., et al. Mitochondrial mechanism of oxidative stress and systemic hypertension in hyperhomocysteinemia // J. of Cell. Biochem. – 2005. – Vol. 96, № 4. – P.665-671.
13. Zhu B.T. Medical Hypothesis: Hyperhomocysteinemia is a Risk Factor for Estrogen-Induced hormonal cancer // Intern. J. of Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P.499-508.

© ПИНСКИЙ С.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В., КАЛИНИН А.П., РЕПЕТА О.Р. – 2008

## МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, А.П. Калинин, О.Р. Репета

(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; Иркутский институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, директор – член-корр. РАНН Г.А. Оноприенко)

**Резюме.** В обзоре приводятся современные данные о происхождении, частоте, клинике, диагностике и лечении медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Подчеркиваются особенности клинических проявлений и диагностики спорадических и семейных форм заболевания, в том числе в сочетании с синдромами множественной эндокринной неоплазии (МЭН 2). Приводятся современные клинико-морфологические, лабораторные, молекулярно-генетические исследования в ранней диагностике заболевания. Рассматриваются вопросы хирургического и комбинированного лечения МРЩЖ.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, спорадический и наследственный медуллярный рак, RET – мутации, тиреоидэктомия.

Среди различных морфологических форм злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) в последнее десятилетие остается предметом пристального внимания врачей различных специальностей (онкологов, хирургов, морфологов, генетиков, биохимиков) проблема диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), который является единственной опухолью ЩЖ, развивающейся из парафолликулярных С-клеток. МРЩЖ отличается от высокодифференцированных форм рака этой локализации особенностями происхождения, клиническими проявлениями, возможностями диагностики, более агрессивным течением и высокой склонностью к метастазированию в регионарные лимфатические узлы шеи. И до настоящего времени остаются актуальными проблемы диагностики МРЩЖ, особенно его наследственных форм, выбора объема оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге, показания к комбинированному лечению с применением лучевой и химиотерапии, критерии оценки результатов лечения.

Впервые эта опухоль как солидный рак ЩЖ с амилоидозом стромы была описана R.C. Horn в 1951 году. Термин «медуллярный рак щитовидной железы» впервые был предложен в 1959 г. J. Hazard и соавт., которые подробно описали особенности его гистологического строения. E. Williams (1965) установил, что МРЩЖ возникает из С-клеток ЩЖ. В отечественной литературе МРЩЖ как самостоятельную существующую опухоль впервые была описана в 1968 г. [16].

До настоящего времени морфогенез опухолей ЩЖ – процесс превращения исходной структуры в дефинитивную, остается одной из актуальных проблем в онкологии. Молекулярно-генетические исследования с широким применением иммуногистохимических и иммуноцитохимических методов, позволили выявить в ткани ЩЖ определенных антигенов. Известно, что в тиреоидном канцерогенезе участвуют различные факторы – тиреотропный гормон, факторы роста, интерлейкины, йод, онкогены и онкопротеины, гены-супрессоры опухолевого роста и др. Протоонкогены – нормальные гены клеток, участвующие в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки, активация которых (активированные протоонкогены называются клеточными онкогенами) может вызвать неопластическую трансформацию. В настоящее время выявлено значение протоонкогенов и генов-супрессоров в происхождении МРЩЖ. Этиологическим фактором семейного МРЩЖ являются наследуемые мутации в протоонкогене RET (RE-arranged during Transfection). Обнаружение мутаций RET-протоонкогена в 10-ой хромосоме у больных с наследственными формами МРЩЖ позволили существенно изменить стратегию диагностики и лечения этого заболевания. Ген RET в организме человека экспрессируется в нормальных и опухолевых тканях и является мембранно-ассоциированным рецептором тиразинкиназы (полипептиды из аминокислот), которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и/или дифференцировке клеток неврального гребня [71,82]. Показано, что ген RET состоит из 21 экзона. На основании молекулярно-генетических исследований установлено наличие патологических мутаций в экзонах 10, 11, 13, 14, 15, 16 RET-протоонкогена, вызывающих злокачественную трансформацию С-

клеток ЩЖ [42,58,71,72]. После идентификации RET-протоонкогена стала возможным ДНК-диагностика с целью верификации генетической диагностики и определения наследственной предрасположенности МРЩЖ. Программа генетического семейного скрининга предусматривает поиск специфичных мутаций в кодонах 609, 611, 618, 620 экзона 10, кодонах 634, 768, 804 экзонов 11, 13, 14 соответственно и кодонов 918, 919 экзона 16 RET-протоонкогена в 10-й хромосоме.

Различают спорадические и наследственные формы МРЩЖ. Спорадические формы, которые составляют около 70% МРЩЖ, не имеют четко выявленного генетического происхождения или характерного типа наследования. Наследственные формы, на которые приходится 20-30% всех случаев МРЩЖ, относятся к генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования. Известны 3 типа наследственных форм: изолированный семейный МРЩЖ и два семейных типа, которые являются компонентом классических синдромов множественной эндокринной неоплазии типа МЭН-2А (синдром Сиппла) в комбинации с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом и типа МЭН-2Б в сочетании с феохромоцитомой, невриномой слизистых оболочек, нейрофиброматозом, ганглионевромами желудочно-кишечного и урогенитального тракта. Семейные формы МРЩЖ могут быть изолированными без сочетания с другими эндокринопатиями. Установлено, что с синдромами МЭН-2А, 2Б и семейной медуллярной тиреоидной карциномой ассоциированы с точечными наследственными мутациями RET-онкогена. Соматические мутации гена RET обнаружены и при спорадических медуллярных карциномах, но не выявлены при других нейроэндокринных опухолях [14]. Показано, что соматические RET мутации задействованы в канцерогенезе 40-50% спорадического МРЩЖ [30].

С-клетки, являясь исходными для развития МРЩЖ, вырабатывают кальцитонин, а также различные полипептиды и биологически активные вещества (соматостатин, простогландины, серотонин, раковоэмбриональный антиген, меланин и др.) и принадлежат к АПУД-системе. Тиреокальцитонин является антагонистом паратгормона околощитовидной железы и оказывает гипокальциемическое действие. С-клетки чувствительны к концентрации кальция в крови и при длительной гиперкальциемии наблюдается их гиперплазия. С-клетки способны синтезировать тиреокальцитонин как в норме, так и при неоплазии. В связи с этим, определенное уровня кальцитонина в сыворотке периферической крови является специфичным показателем функциональной активности С-клеток и ценным диагностическим тестом МРЩЖ.

МРЩЖ встречается относительно редко и по данным ряда авторов составляет от 2 до 10% среди оперированных больных по поводу злокачественных опухолей ЩЖ [3,12,17,25,31,39]. Даже в клиниках, располагающих значительным опытом в хирургическом лечении злокачественных опухолей ЩЖ, данные о частоте медуллярного рака существенно отличаются. Так, среди оперированных больных по поводу рака ЩЖ В.А. Привалов и соавт. (2005) выявили МРЩЖ у 3,7% из 4828 больных, В.А. Гольбрайх и соавт. (2005) – у 5% из 367, А.Ф. Романчишен и соавт. (2006) – у 5% из 2395 больных. В клинике Мейо с 1940 по 2000 гг. среди 3048 боль-

ных с РЩЖ медуллярные карциномы составили 8% [47]. По данным Ю.Е. Демидчик (2003) среди 733 больных РЩЖ в возрасте до 15 лет медуллярный рак выявлен лишь в 3 случаях (0,4%).

Столь же значителен разброс приводимых данных о соотношении женщин и мужчин с МРЩЖ: от 1,3:1 до 4,3:1 [7,11,17,24,39,77]. Большинство авторов отмечают, что у мужчин, по сравнению с женщинами, МРЩЖ встречается чаще, чем при других формах злокачественных опухолей ЩЖ, при которых это соотношение находится в пределах 7:1 – 10:1.

МРЩЖ встречается в любом возрасте. Средний возраст по данным Е. Modigliani и соавт. (1998) составил 43,4 года, С.М. Черенько и соавт. (2002) – 46,5 лет, А.Ф. Романчишена и соавт. (2003) – 50,9 года, А. Machens и соавт. (2007) – 54,1 года при sporadической форме и 23,7 – при наследственной форме МРЩЖ. Все авторы подчеркивают, что sporadические формы чаще наблюдаются в возрасте старше 40-50 лет. Среди больных с семейной формой, связанной с синдромом МЭН-2А средний возраст составляет 20 лет, с синдромом МЭН-2Б встречается значительно раньше – до 10 летнего возраста [46]. Следует отметить, что синдром МЭН-2Б встречается в 5-6 раз реже, чем МЭН-2А. По данным А.А. Ильина и соавт. (2007), среди 228 детей и подростков со злокачественными опухолями ЩЖ у 12 (5,3%) диагностированы МРЩЖ, из них у 9 семейные и у 3 – sporadические формы. В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 30 лет среди 291 оперированных детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет по поводу рака ЩЖ у 15 (5,1%) был выявлен МРЩЖ, из них у 3 установлен синдром МЭН-2Б и у 2 – синдром МЭН-2А [36].

Заслуживают внимания приводимые в литературе данные о соотношении sporadических и семейных форм МРЩЖ. При этом данные зарубежных и отечественных авторов существенно отличаются, несмотря на примерно равную частоту выявления медуллярных карцином среди других форм рака ЩЖ. По данным авторов развитых зарубежных стран на семейные формы приходится 25-30% всех наблюдений МРЩЖ [49,56,57,60]. По данным сборной статистики в Германии среди 946 больных с МРЩЖ у 714 (75%) была sporadическая и у 232 (25%) семейная форма. Среди последних у 147 (63%) диагностирован синдром МЭН-2А, у 26 (11,2%) – МЭН-2Б [83]. А. Machens и соавт. (2007) у 126 из 232 больных диагностировали sporadическую и у 106 – наследственную формы МРЩЖ.

Во многих работах отечественных авторов или не выделяются семейные формы МРЩЖ, или приводимые данные существенно отличаются от показателей зарубежных авторов. Это объясняется недостаточным знакомством врачей с их диагностикой, отсутствием возможности проведения современных лабораторных и молекулярно-генетических исследований, в том числе семейного генетического скрининга носителей мутаций RET-протоонкогена, прямого тестирования ДНК, мониторинга базального и стимулированного кальцитонина, морфологической диагностики с иммуноцитохимическим определением кальцитонина и др.

Клинические проявления МРЩЖ мало чем отличаются от других форм рака ЩЖ и также обусловлены его размерами, локализацией и стадией процесса. За-

болевание протекает безболезненно, опухоль варьирует в размерах, отличается медленным темпом роста, обычно плотной консистенции, чаще неинкапсулирована. Типичной локализацией медуллярной карциномы является средняя треть доли ЩЖ, где в норме больше всего С-клеток [21]. Наряду с общими проявлениями, характерными для всех опухолей ЩЖ, у 1/3 больных отмечается диарея, обусловленная гормональной активностью медуллярной карциномы.

Sporadические формы чаще характеризуются однофокусным поражением одной доли ЩЖ. По данным О.К. Хмельницкого (2002) sporadические медуллярные карциномы в 20-30% являются двусторонними, а в 70-80% локализируются в одной из долей щитовидной железы. Подавляющее большинство наследственных медуллярных карцином представляет собой синхронно или несинхронно развивающиеся двусторонние поражения ЩЖ. А. Machens и соавт. (2007) среди 126 больных со sporadической формой МРЩЖ у 92% отметили монофокальное и только у 8% – мультифокальное, а среди 106 больных с наследственной формой – у 35% монофокальное и у 65% – мультифокальное поражение ЩЖ. О.С. Ларин и соавт. (2004) при sporadическом МРЩЖ в 73,7% случаев отметили однофокусное поражение ЩЖ, при наследственном медуллярном раке в 66,6% установлена многофокусность. По данным В.Ж. Бржезовского (2003) только у 8 из 98 больных sporadической формой выявлен мультицентрический (более одного очага рака в железе) характер роста новообразования, но отмечен у 100% больных с наследственной формой МРЩЖ.

Для МРЩЖ характерна высокая частота метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи и переднего средостения, которые выявляются в момент обследования у 50-74% больных [6,33,36,40,51]. Гематогенные отдаленные метастазы (в легкие, печень, кости) в виде инфильтратов, нередко кальцинированных, появляются сравнительно поздно и отмечаются у 10-20% больных [34,35]. Отмечена зависимость частоты метастазирования от объема и формы медуллярной карциномы. При многофокусном sporadическом медуллярном раке метастазы в лимфоузлах отмечены у 90%, а отдаленные – у 50% больных, а при монофокальном sporadическом – соответственно у 41% и у 18% больных; при многофокусном наследственном МРЩЖ – соответственно у 48% и 17%, при монофокальном – у 14% и 5% больных [72].

И до настоящего времени в широкой клинической практике дооперационная диагностика МРЩЖ остается трудной не только из-за отсутствия типичных клинических признаков, но и недостаточной информативностью обычно используемых и доступных методов исследований заболеваний ЩЖ.

Известно, что медуллярная опухоль не накапливает радиоактивный йод и технеций (пертехнитат), но при использовании современного радиофармпрепарата технетрила ( $^{99m}\text{Tc} - \text{MIBI}$ ) отмечено его накопление у 68,8% больных [6]. В настоящее время для скинтиграфической диагностики медуллярного рака, наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи и рецидива заболевания считается перспективным использованием меченых  $^{111}\text{In}$ -октреотида,  $^{131}\text{I}$ -мета-йодобензилгуанидина ( $^{131}\text{I}$ -mIBG), способных связываться с рецепторами соматостатина С-клеток [48,55,56,75,80].

Данные о диагностических возможностях при МРЩЖ современных ультразвукового и доплерографического исследований достаточно противоречивы [1,35]. При медулярном раке отмечается своеобразная эхографическая картина: солидное образование низкой эхогенности с гиперэхогенным фокусом (возможна акустическая тень) в центральной части. Данный фокус представляет собой скопление солей кальция и амилоида. Такой гиперэхогенный фокус возможен и в метастазах медулярного рака [35].

Цитологическое исследование пунктата ЩЖ является важнейшим и доступным морфологическим методом дооперационной диагностики. Несмотря на то, что этот метод признан достаточно надежным и эффективным в диагностике тиреоидной патологии, данные о его роли в определении гистологического варианта злокачественной опухоли ЩЖ остаются противоречивыми. Известно, что МРЩЖ, в отличие от других форм рака ЩЖ, помимо типичного строения, может иметь многочисленные гистологические варианты – солидный, фолликулярный, папиллярный, светлоклеточный, веретенчатый, плоскоклеточный, онкоцитарный и др. [21,23,46,79]. Многообразие вариантов МРЩЖ и особенности их строения обуславливают сложности при цитологической интерпретации исследуемого материала на светооптическом уровне и требуют применения современных электронно-микроскопических и иммуноморфологических методов [23]. Нередки случаи, когда мнения цитологов и патогистологов расходятся, что зависит не только от их опыта и квалификации, но и трудностей в трактовке и правильной оценке цитологического исследования пунктата. К. Paparaska и соавт. (2000) показали, что даже при пересмотре цитологических препаратов с гистологически доказанным МРЩЖ правильный диагноз был установлен только у 81 из 91 больного. По сводным литературным данным точность цитологической диагностики составляет от 50% до 86% [3,6,18]. По данным А.А. Ильина и соавт. (2004), при цитологическом исследовании пунктата у больных МРЩЖ рак заподозрен в 83%, но четко определить его гистологическую структуру до операции удалось только в 37% случаев. По данным Т.Т. Кондратьевой и соавт. (2005) в РОНЦ РАМН специфический цитологический диагноз медулярного РЩЖ был установлен у 86% больных. Проведенными авторами исследованиями было показано, что гистологические особенности строения различных вариантов медулярного рака находят свое отражение в цитологической картине, основными признаками которой являются вариабельность картины, многообразие видов клеток и наличие амилоида. Диагностические возможности тонкоигольной пункционной биопсии значительно повышаются при иммуноцитохимическом определении кальцитонина в препаратах ЩЖ [22]. Остается сложной и морфологическая дифференциальная диагностика МРЩЖ и наиболее четкая диагностика возможна при иммуногистохимическом исследовании на кальцитонин. В уточнении гистологической принадлежности рак щитовидной железы (РЩЖ) важным считается комплексная морфологическая (сочетание цитологического и гистологического методов исследования) оценка патологических изменений в ЩЖ.

Для первичной диагностики медулярного РЩЖ

специфическим маркером является высокий уровень кальцитонина (КТ) в сыворотке крови. Повышение уровня КТ обнаруживается уже на ранних стадиях МРЩЖ. Для диагностики определяют базальный уровень КТ и после проведения проб с пентагастрином или внутривенным введением кальция, что стимулирует выброс КТ. Зарубежные авторы и до настоящего времени считают определение базального КТ и проведение пробы со стимуляцией пентагастрином важнейшим диагностическим тестом МРЩЖ [50,66,81]. Показателем МРЩЖ являются значения базального КТ >30 пг/мл и/или стимулированного пентагастрином >200 пг/мл [64]. Повышенный уровень кальцитонина, особенно после стимуляции пентагастрином или кальцием, коррелирует с размерами опухоли и количеством метастазов [26,34,44,53].

Наряду с определением базального и стимулированного кальцитонина, важное значение придается определению раково-эмбрионального антигена (РЭА), хотя он является специфичным маркером не только для МРЩЖ, но и для других форм рака ЩЖ [19,29]. По мнению М. Braukhoff и соавт. (2004) в алгоритм обследования больных с узловым зобом должно входить определение КТ, повышение уровня которого позволяет прогнозировать МРЩЖ. Мониторинг уровней КТ и РЭА в сыворотке крови после радикального лечения позволяет судить о прогнозе заболевания.

Особое значение имеет дифференциальная диагностика спорадических и семейных форм МРЩЖ. Клинико-морфологическая диагностика семейного медулярного РЩЖ невозможна. В последнее десятилетие в мировой практике основой в диагностике наследственных форм МРЩЖ являются генетические исследования – обнаружение герминальной мутации гена RET в лимфоцитах периферической крови больных [19,30,41,58,59,65]. Для выявления наследственного МРЩЖ, генетические исследования (поиск мутации RET-протоонкогена) осуществляется и в семьях, где ранее были выявлены больные с МРЩЖ. В развитых странах созданы национальные регистры МРЩЖ и МЭН-синдрома, разработаны программы генетического семейного скрининга поиска специфичных мутаций в кодонах и экзонах RET-протоонкогена и при обнаружении RET-мутации у родственников им рекомендуется превентивная тиреоидэктомия [51,69,70,76].

В России генетический скрининг не входит в алгоритм диагностики МРЩЖ. Еще в начале этого столетия единственным методом выявления МЭН среди членов семей с наследственным МРЩЖ оставался биохимический скрининг с определением базального и стимулированного кальцитонина в сыворотке крови и только в последние годы появилась возможность (пока только в Москве) генетического тестирования на молекулярном уровне [4,19,28,30,42]. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН на основании комплексного клинико-генеалогического, генетико-биологического и молекулярно-генетического изучения семей с МРЩЖ разработаны фено- и генетические критерии, позволяющие идентифицировать наследственные варианты МРЩЖ. В группу риска относят родственников больных с наличием: 1) морфаноподобного фенотипа, феохромоцитомы или других эндокринопатий; 2) повышение содержания КТ и РЭА в сыворотке крови; 3) мутаций про-

тоонкогена RET. Такие исследования позволяют диагностировать у родственников предрасположенность к развитию МРЩЖ и включить их в «группы генетического риска» для динамического наблюдения и решения вопроса о профилактической тиреоидэктомии [7]. Такие же исследования выполняются в настоящее время в Медицинском радиологическом научном центре РАМН (Обнинск) совместно с Медико-генетическим научным центром РАМН, где впервые в нашей стране изучены клиничко-морфологические особенности наследственного МРЩЖ и зависимость его клинического течения от локализации и типа мутаций гена RET у больных и их родственников [17,19,42]. Установлена зависимость клинических проявлений от локализации мутаций: наибольшую агрессивность имели случаи с мутацией в экзонах 10 (кодонах 620 и 611) и 11 (кодон 634). При этом пенетрантность мутации гена RET составила 57% обследованных родственников.

В настоящее время, даже в условиях невозможности проведения современного генетического скрининга МРЩЖ и синдрома МЭН 2, использование клиничко-генеалогического метода, тщательный сбор семейного анамнеза, определение уровней кальцитонина, паратгормона, кальция в сыворотке крови, катехоламинов крови и мочи, повышение точности морфологической диагностики с помощью иммуноцитохимического определения кальцитонина позволят существенно улучшить эффективность диагностики МРЩЖ, верифицировать до операции семейные и спорадические формы заболевания, активно выявлять заболевание у родственников, своевременно выполнять радикальные вмешательства при медуллярном раке ЩЖ и синдроме МЭН 2 [9,26,45].

Основным методом лечения МРЩЖ является хирургический. Однако, и до настоящего времени продолжаются дискуссии в отношении выбора объема оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге. Большинство авторов, особенно зарубежных, считают необходимым во всех случаях МРЩЖ выполнять тотальную тиреоидэктомию с центральной лимфодиссекцией [3,27,50,51,68,74,81].

Ряд отечественных авторов считают возможным дифференцированный подход к объему хирургического вмешательства с учетом формы опухоли (спорадический или наследственный), ее локализации и размеров, наличия метастазов. При размерах опухолевого очага до 2 см с локализацией в одной доле рекомендуется органосохранительные (функционально-щадящие) операции — гемитиреоидэктомия с перешейком, при диаметре опухоли до 4 см — удаление пораженной доли с перешейком и субтотальная резекция противоположной доли, при интактных лимфатических узлах профилактическая лимфаденэктомия считается неоправданной. При размерах опухоли более 4 см, выходе ее за пределы железы, подозрении на мультицентрический рост с поражением обеих долей, наличии наследственных форм МРЩЖ рекомендуется тотальная тиреоидэктомия. При наличии клинически определяемых метастазов в регионарных лимфатических узлах производится шейная диссекция [7,11,39]. В.Ж. Бржезовский и соавт. (2003, 2007) показали, что проведение функционально-щадящих операций при ограниченных размерах первичного опухолевого очага не приводит к ухудшению

отдаленных результатов лечения. В детском возрасте во всех случаях рекомендуется тиреоидэктомия с одновременным проведением профилактической лимфодиссекции регионарных лимфоузлов [36,41]. Следует отметить, что и в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина только за последнее десятилетие прошли путь от стремления к выполнению органосохраняющих операций на ЩЖ, даже при распространенных опухолевых процессах, до более агрессивного — радикальной тиреоидэктомии при МРЩЖ [36]. Для оценки результатов операции при МРЩЖ может служить динамика уровней сывороточного КТ и РЭА. Их нормализация свидетельствует об адекватности объема операции и меньшей вероятности развития рецидива [6,18,29,45,61].

Особого внимания заслуживают рекомендации о проведении превентивных (профилактических) тиреоидэктомий у членов семей больных с наследственным МРЩЖ, особенно у детей, у которых при медико-генетическом обследовании выявлены мутации в гене RET. Рекомендуемый возраст зависит от сроков манифестации и агрессивности клинического течения заболевания. Большинство зарубежных авторов считают показанной эту операцию у детей в возрасте до 5-6 лет, а в семьях с синдромом МЭН (особенно с МЭН 2Б) — еще раньше [52,54,68,69,70,74,76]. В отечественной литературе появились первые сообщения о выполнении профилактической тиреоидэктомии у 7 больных (в том числе у 4 детей) на доклинической стадии из семей с риском развития синдрома МЭН [19,36,42].

В настоящее время не является общепризнанным использование лучевой терапии в лечении МРЩЖ. В.Ж. Бржезовский и В.Л. Любаев (2007) считают показанной лучевую терапию при: 1) сомнительной радикальности операции; 2) неоперабельных формах рака; 3) отдаленных метастазах с паллиативной и симптоматической целью. В.Г. Полякова и соавт. (2005) считают, что всем детям с МРЩЖ после операции показано проведение лучевой терапии. В РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина лучевую терапию в лечении МРЩЖ использовали в трех режимах: 1) в качестве предоперационной лучевой терапии; 2) в послеоперационном периоде; 3) с паллиативной целью при неоперабельных формах опухоли. При этом отмечено, что 5-летние результаты лечения без признаков рецидива заболевания оказались сопоставимы в группах больных, получивших только хирургическое лечение, хирургическое с предоперационной и хирургическое с послеоперационной лучевой терапией и составили 60,9%, 61,5% и 57,75 соответственно [9,18]. Появились сообщения о возможности использования в качестве метода радиотерапии при МРЩЖ  $^{111}\text{In}$  окреотида и  $^{131}\text{I}$ -мета-йод-бензилгуанидина [26,48,75].

Современные противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия при МРЩЖ. Химиотерапию считают показанной при неоперабельных формах опухоли и отдаленном метастазировании. Использовались различные комбинации препаратов с включением адриабластина, цис-платина, 5-фторурацила, блеомицина, циклофосфана, но без положительного эффекта [9]. Вместе с тем, признается необходимость поиска новых схем химиотерапии.

Заслуживает внимания появившееся сообщение

(Н.Н.Семенов, 2007) об использовании при МРЩЖ нексаваре – нового препарата таргетной терапии. С появлением таргетных препаратов появилась возможность воздействия на передачу сигналов в клетке и тем самым влиять на опухолевый рост. Эффективность терапии нексаваром оценена у 5 больных МРЩЖ, которым ранее была выполнена тиреоидэктомия и лимфодиссекция лимфоузлов. У всех больных отмечено исчезновение симптомов, обусловленных гиперфункцией кальцитонина, и стабилизация болезни, полная (1) или частичная ремиссия (1), полное купирование болевого синдрома (2).

Известно, что МРЩЖ не поглощает йод, поэтому он не может быть использован в его лечении [3,26,50]. Однако, продолжаются исследования по изучению эффективности использования с лечебной целью таких радиофармпрепаратов, как <sup>111</sup>In-креотид и <sup>131</sup>I-метил-одбензилгуанидин [48,75].

Выживаемость больных МРЩЖ зависит от размеров опухоли, адекватности операции, наличия или отсутствия регионарных и отдаленных метастазов. Клиническими факторами плохого прогноза считаются пожилой возраст, мужской пол, распространенная местная инвазия и отдаленные метастазы. Гистологическими факторами плохого прогноза считают некроз опухоли, плоскоклеточную метаплазию, наличие менее 50% Са-экспрессирующих клеток, иммунореактив-

ность к СЭА при отсутствии кальция [21]. По данным американских исследователей 5- и 10-летняя выживаемость при МРЩЖ составила 83,2% и 73,7% соответственно [21]. По данным А.Ф. Романчишена и соавт. (2003) пятилетняя выживаемость всех больных МРЩЖ составила 78,8%. В.Ж. Бржезовский и соавт. (2002) отметили 5-летнюю выживаемость в 75%, а 10-летнюю – в 50%. По данным Н.И. Бойко и М.П. Павловского (2003) на протяжении 5 лет после операции по поводу МРЩЖ умерли 21,9% от метастазов в легкие, головной мозг, печень. А.А. Ильин и соавт. (2004) отметили, что при органосохраняющих операциях десятилетняя выживаемость не превысила 59%, после тиреоидэктомии с регионарной лимфодиссекцией она составила 79%, а при отдаленных метастазах ни один больной не пережил 10 лет.

После проведенного лечения больные нуждаются в пожизненной заместительной гормональной терапии, динамическом наблюдении у онколога и эндокринолога с контролем уровня кальцитонина в крови.

В заключение следует отметить, что перспективные направления в диагностике и лечении МРЩЖ связаны с широким внедрением в клиническую практику медико-генетического консультирования с целью раннего выявления у родственников предрасположенности к развитию заболевания, а также поиски новых радиофарм- и химиопрепаратов, тропных к С-клеткам.

## MEDULLARY THYROID CANCER

S.B. Pinsky, V.V. Dvornichenko, A.P. Kalinin, O.R. Repeta

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Institute for Medical Advanced Studies, Moscow Regional Scientific Research Clinic named after M.F. Vladimirovsky)

In the review the modern data about the origin, frequency, clinical features, diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer (MTC) are cited. The peculiarities of clinical symptoms and diagnosis of sporadic and inherited thyroid cancer including combinations with multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN 2) are emphasized. Modern clinic morphological, laboratory and molecular genetic testing in early diagnosis of the disease are cited. The issues of surgical and combined treatment of MTC are considered.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю.К., Сенга А.Н., Патрунов Ю.Н., Агапатов Ю.Н. Допплеровские методики ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.12-14.
2. Архипенко В.И., Федченко Н.П., Гербицкий Л.В. Морфогенез медулярного рака щитовидной железы // Экспериментальная онкология. – 1982. – Т. 4, № 1. – С.14-17.
3. Бойко Н.И., Павловский М.П. Медулярный рак щитовидной железы (клиника, диагностика, лечение) // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – Т. 1. – С.34-36.
4. Бржезовский В.Ж., Шенталь В.В., Гарькавецова В.В., Самасундарам С. Алгоритм диагностики и лечения медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.72-74.
5. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Пачес А.И., Самасундарам С. К вопросу об объеме операции на первичном опухолевом очаге при медулярном раке щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – Т. 1. – С.42-44.
6. Бржезовский В.Ж. Клиника, диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы // Рак щитовидной железы. CAN ESO RED SQUARE SEMINAR, Moscow, 2004. – С.1-8.
7. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Пачес А.И. и др. Лечение медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С.62-65.
8. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Лучевой и лекарственный методы в лечении медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С.34-36.
9. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С.29-34.
10. Буторин А.С., Привалов В.А., Сергийко С.В. Отдаленные результаты органосохраняющих операций многофокусного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С.69-72.
11. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы (2-ое изд.). – СПб.: Питер, 2001. – 416 с.
12. Володченко Н.П., Калашиникова Е.Э., Дублич Т.Г., Старкова Ю.Н. О зобной эндемии в Амурской области // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.76-77.
13. Гольбрайх В.А., Ребров В.В., Кухтенко Ю.В. и др. Рак щитовидной железы по материалам Волгоградской областной клинической больницы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С.111-113.
14. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С.22-30.
15. Демидчик Ю.Е. Рак щитовидной железы у детей // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – Т. 1. – С.33-45.
16. Заридзе Д.Г., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы с амиллоидом стромы // Вопросы онкологии. – 1968. – № 10. – С.9-13.
17. Ильин А.А., Румянцев П.О., Исаев П.А. и др. Спорадический и семейный варианты медулярного рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 5. – С.45-47.
18. Ильин А.А., Исаев П.А., Медведев В.С. и др. К вопросу об операциях по поводу лечения медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.118-119.
19. Ильин А.А., Румянцев П.О., Васильев Е.В. и др. Резуль-

- таты генетического скрининга наследственных форм медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.153-154.
20. Ильин А.А., Румянцев П.О., Медведев В.С. и др. Рак щитовидной железы у детей и подростков // Материалы IУ Всероссийского тиреоидологического конгресса. — М., 2007. — С.62-63.
  21. Казанцева И.А. Современная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы и вопросы их дифференциальной диагностики // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.95-98.
  22. Кондратьева Т.Т. Возможности цитологического метода в диагностике нетипичных вариантов рака щитовидной железы // Рак щитовидной железы. ESO RED SQUARE SEMINAR, Moscow, 2004. — С.29-31.
  23. Кондратьева Т.Т., Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Самсундарам С. Цитологический метод в диагностике медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.184-187.
  24. Комарова-Исабекян О.А., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы у мужчин // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.25.
  25. Куликов Е.П., Забарева Т.П., Головкин Е.Ю., Мерцалов С.А. Заболеваемость, диагностика и результаты лечения рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.203-205.
  26. Ларин О.С., Черенко С.М., Горобейко М.Б. и др. Диагностика, хирургическое и комбинированное лечение, мониторинг больных раком щитовидной железы: Методические рекомендации. — Киев, 2004. — С.44.
  27. Ли С.А. Узловой зоб: клиническое обследование и лечение в США // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.90-99.
  28. Лиснянская И.Е., Гарьковцева Р.Ф., Трофимов Е.И., Казубский С.Е. Генетические аспекты рака щитовидной железы в клинической практике // Мед. консультация. — 2004. — № 4. — С.9-16.
  29. Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Станьякана Е.С. и др. Комплексная диагностика рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.213-216.
  30. Любченко Л.Н., Амосенко Ф.А., Матякин Е.Г., Романчишен А.Ф. Некоторые аспекты генетического консультирования при медулярном раке щитовидной железы // Материалы IV Всероссийского тиреоидологического конгресса. — М., 2007. — С.95-96.
  31. Маланьина К.С., Сухая Н.С., Юрганова Е.А. Частота рака щитовидной железы у пациентов с узловым зобом // Материалы IV Всероссийского тиреоидологического конгресса. — М., 2007. — С.100.
  32. Нечай О.П., Ларин О.С., Черенко С.М. Роль скрининговых исследований в диагностике и лечении больных медулярным раком щитовидной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.31-33.
  33. Пачес А.И., Любаев В.Л., Шенталь В.В. и др. Современное состояние проблемы лечения рака щитовидной железы // Вопросы онкологии. — 1998. — № 5. — С.562-565.
  34. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. и др. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. — Иркутск, 1999. — 207 с.
  35. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.
  36. Поляков В.Г., Шишков Р.В., Павловская А.И., Козлов В.М. 30 летний опыт лечения медулярного рака щитовидной железы у детей и подростков в НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.254-356.
  37. Привалов В.А., Яйцев С.В. Влияние техногенных факторов на заболеваемость раком щитовидной железы // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.122-129.
  38. Привалов В.А., Кулеев И.А., Сергийко С.В. и др. Клинико-анатомические особенности рака щитовидной железы. 35 летний опыт хирургического лечения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.274-280.
  39. Романчишен А.Ф., Лисовский О.В., Колосюк В.А. Медулярный рак щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.201-203.
  40. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Карпатский И.В. Направление изменений тактики хирургического лечения больных раком щитовидной железы: анализ 30-летнего опыта одного коллектива // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.14-15.
  41. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы у детей и подростков // Диагностика и лечение узлового зоба. Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса. — М., 2004. — С.49-60.
  42. Румянцева У.В., Ильин А.А., Румянцев П.О. и др. Новые подходы к диагностике и лечению наследственных форм медулярного рака щитовидной железы // Российский онкологический журнал. — 2007. — № 4. — С.4-7.
  43. Семенов Н.Н. Нексавар — новый эффективный препарат таргетной терапии // Фарматека. — 2007. — № 18. — С.42-46.
  44. Черенко С.М., Ларин А.С., Нечай А.П. Медулярный рак щитовидной железы: современное состояние проблемы и результаты собственных исследований // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 1. — С.10-15.
  45. Черенко С.М., Ларин А.С., Нечай А.П. Медулярный рак щитовидной железы: перспективы контроля над патологией и реалии современного состояния диагностики и лечения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С.419-421.
  46. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2003. — 288 с.
  47. Хэй Я.Д. Папиллярный рак щитовидной железы: клинические проявления, рецидивы и прогноз // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.190-196.
  48. Arslan N., Ilgan S., Yuksel D., et al. Comparison of In-111 octreotide and Tc 99 m DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor marked after surgery // Clin.Nucl.Med. — 2001. — Vol. 26, № 8. — P.683-688.
  49. Bergholm V., Birstrom R., Ekblom A. Long-term follow-up of Patients with medullary carcinoma of the thyroid // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P.132-138.
  50. Brauckhoff M., Lorenz K., Vkkat J., et al. Medullary thyroid carcinoma // Scand. J. Surg. — 2004. — Vol. 93, № 4. — P.249-260.
  51. Clarc O.H. Surgical management of medullary thyroid carcinoma // Eur. Surg. — 2003. — Vol. 35, № 1. — P.49-50.
  52. Dackiw A.P.B., Kuerer H.M., Clark O.H. Current National Health Insurance Policies for Thyroid Cancer Prophylactic Surgery in the United States // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26, № 8. — P.903-906.
  53. Dottorini M.E., Assi A., Sironi M., et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P.1556-1565.
  54. Dralle H., Gimm O., Simon D., et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience // World. J. Surgery. — 1998. — Vol. 22. — P.744-751.
  55. Feine V., Lietzenmayer R., Hanke J.P., et al. 18 FDG whole body PET differentiated thyroid carcinoma // Nucl. Med. — 2000. — Vol. 34. — P.127-134.
  56. Frankraue K., Hoppner W., Buhr H., et al. Mutation of ret-proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma // Dtsch. Med. Wschr. — 2002. — Vol. 22. — P.143-149.
  57. Frilling A., Roher H.D., Ponder B.A. Presymptomatic screening neoplasia type 2a // World. J. Surg. — 1994. — Vol. 18. — P.577-582.
  58. Fitze G. Management of patients with hereditary medullary thyroid carcinoma // Eur. J. Pediat. Surg. — 2004. — Vol. 14, № 6. — P.375-383.
  59. Fugazzola L., Cerutti N., Mannavola D., et al. Multigeneration familial medullary thyroid cancer ( FMTC); Evidence for FMTC phenocopies and association with papillary thyroid cancer // Clin. Endocrinol. — 2002. — Vol. 56, № 1. — P.53-63.
  60. Gimm O., Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma // Onkologie. — 1997. — Vol. 3. — P.32-37.
  61. Hanna F.W.F., Cunningham R.T., Ardill J.E.S., et al. Prognostic factors in medullary carcinoma of the thyroid // Endocr. Relat. Cfncer. — 1998. — Vol. 5, № 1. — P.49-53.
  62. Hazard J.B., Hank W.A., Crile G.I. Medullary (solid) carcinoma at the thyroid; a clinicopathologic entity // J.Clin. Endocrinol. Metab. — 1959. — Vol. 19. — P.152-161.
  63. Horn R.C. Carcinoma at the thyroid Description of a distinctive morphological variant of a distinctive morphological variant and report of 7 cases // Cancer. — 1951. — Vol. 4. — P.697-707.
  64. Jacobone M., Niccoli-Sire P., Sebag F., et al. Can sporadic Medullary Thyroid Carcinoma be Biochemically Predicted? Prospective Analysis of 66 Operated Patients with Elevated Serum Calcitonin Levels // World.J.Surg. — 2002. — Vol. 26, № 8. — P.886-890.
  65. Kameyama K., Okinega H., Takami H. Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma // Biomed. Pharmacjther. — 2004. — Vol. 58, № 6-7. — P.348-350.

66. *Karanikas G., Moamtni A., Poetri C., et al.* Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic an nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects // *J.Clin. Endocrinol. and Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 2. — P.515-519.
67. *Kaserer K., Scheuba C., Neuhold N., et al.* Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients // *Am.J. Surg. Pathol.* — 2001. — Vol. 25. — P.1245-1251.
68. *Kebelew E., Clarc O.H.* Medullary thyroid cancer // *Oncol.* — 2000. — Vol. 1, №4. — P.359-369.
69. *Koch C.A.* Molecular pathogenesis of MEN-2 asociated tumors // *Familial Cancer.* — 2005. — Vol. 4, № 1. — P.3-7.
70. *Leary D.L., Gosnell J., Elston M.S., et al.* Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 A kindreds with RET codon 804 mutations // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 63, № 6. — P.636-641.
71. *Machens A., Nicoli-Sire P., Hoegel J., et al.* Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P.1517-1525.
72. *Machens A., Hauptmann S., Dralle H.* Increased Risk of Lymph Node Metastasis in Multifocal Hereditary and Sporadic Medullary Thyroid Cancer // *Wjuld. J. Surg.* — 2007. — Vol. 31, № 10. — P.1960-1965.
73. *Maio M., Coral S., Sigalotti L., et al.* Analysis of cancer testis antigens in sporadic medullary thyroid carcinoma: Expression and humoral response to NY-ESO-1 // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 2. — P.748-754.
74. *Moley T.F., Dilley W.G., De Benedetti M.K.* Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* — 1997. — Vol. 225, № 6. — P.734-743.
75. *Mukherjee J.J., Kaltsas G.A., Islam N., et al.* Treatment of metastatic carcinoid tumors, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid with (131) I-meta-iodo-benzylguanidine (131) I-MIBG // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 55, № 1. — P.47-60.
76. *Mc Nally D., Campbell W.J., Sloan J.M., et al.* Thyroidectomy for medullary carcinoma as the sole indicator for surgery // *Vlster Med. J.* — 1997. — Vol. 66, №2. — P.134-135.
77. *Modigliani E., Cohen R., Campos J., et al.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patient // *G. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 48, № 3. — P.265-273.
78. *Papaparaskeva K., Nagel H., Droese M.* Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland // *Diagn. Cytopathol.* — 2000. — Vol. 22, № 6. — P.351-358.
79. *Rosei J., Carcangiu M., De Lelis R.A.* Tumors of the thyroid gland // Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1992. — 343 p.
80. *Rubello D., Piotto A., Pogette C., et al.* 99m Tc-MIBI radioguided surgery for recurrent thyroid carcinoma: technical feasibility and procedure, and preliminary clinical results // *Euurup. J.Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29. — P.1201-1205.
81. *Schuetz M., Behesthi M., Oczer S., et al.* Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimotos thyroiditis // *Anticancer Res.* — 2006. — Vol. 26, № 1. — P.723-728.
82. *Takahashi M., Buma Y., Iwamoto T., et al.* Cloning and expression of the RET proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains // *Oncogene.* — 1988. — Vol. 3. — P.571-578.
83. *Winter J., Raue F.* Surgical therapy and prognostic factors in medullary thyroid carcinoma // *Onkologic.* — 1994. — Vol. 17. — P.594-599.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© БАХМЕТЬЕВА О.С. — 2008

### МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТЬ CD38/АДФ-РИБОЗИЛЦИКЛАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОГО ТРОМБОЛИЗИСА

О.С. Бахметьева

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, кафедра биохимии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, кафедра поликлинической и семейной медицины с курсом ПО, зав. — д.м.н., проф. М.М. Петрова)

**Резюме.** В статье рассматривается изменение экспрессии и активности CD38/АДФ-рибозилциклазы нейтрофилов периферической крови у больных с острым инфарктом миокарда. Исследовали экспрессию фермента CD38 нейтрофилами периферической крови и его роль в развитии эндотелиальной дисфункции при остром инфаркте миокарда. Обнаружили увеличение экспрессии CD38 нейтрофилами периферической крови на фоне уменьшения активности АДФ-рибозилциклазы у больных с острым инфарктом миокарда, и модуляцию экспрессии/активности фермента при системном тромболитическом лечении.

**Ключевые слова:** CD38, АДФ-рибозилциклаза, нейтрофил, острый инфаркт миокарда.

Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих компонентов патогенеза ишемической болезни сердца. В 1980 году Furchgott и Zawadzki опубликовали статью о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса. В норме эндотелий сосудов контролирует процесс пролиферации гладкомышечных клеток, обеспечивает адекватную вазодилатацию, угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, участвует в процессах гомеостаза и препятствует воспалительным процессам [1, 4]. Эти эффекты реализуются с участием факторов дилатации: фактор гиперплазии эндотелия, простагландин I<sub>2</sub>, монооксид азота, натрийуретический пептид С типа, аденомедуллин, и факторами констрикции: эндотелин, тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландин F<sub>2</sub>,

эндопероксида и другие [7]. При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как сохраняется или даже увеличивается образование сосудосуживающих факторов; ухудшается функционирование брадикининовых рецепторов, то есть формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия.

Накопились данные экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие, что воспалительный процесс, характеризующийся активацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток, образованием воспалительных медиаторов, таких как окисленные липопротеиды низкой плотности, провоспалительные

цитокины, играет важную роль в развитии дисфункции эндотелия, являющейся ключевым звеном в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда. В качестве доступной модели изучения степени выраженности эндотелиальной дисфункции, можно рассматривать нейтрофилы периферической крови, популяция которых обладает динамичностью в связи с относительно непродолжительным пребыванием их в системном кровотоке [4,7].

Нейтрофилы принадлежат к числу центральных участников воспаления. Поскольку в последние годы атеросклероз рассматривают как проявление системного воспалительного процесса, роль этих клеток при ишемической болезни сердца (ИБС) представляется весьма существенной [1,4]. Нейтрофилы чрезвычайно чувствительны к стимулирующим воздействиям и быстро мигрируют в очаг воспаления. Так, при остром инфаркте миокарда нейтрофилы уже к концу первых суток накапливаются на периферии некроза и мигрируют к центру. Локальная деструкция тканей в результате повреждения ведет к локальному протеолизу белков и появлению пептидов, являющихся хемоаттрактантами для нейтрофилов. Их скопления образуют демаркационную зону между живой и погибшей тканью [7].

Один из механизмов активации нейтрофилов во время респираторного взрыва и, потенциально, в процессе их направленной миграции осуществляется при участии трансмембранного гликопротеина CD38. Это бифункциональный фермент, который, с одной стороны, участвует в формировании циклической АДФ-рибозы, участвующей в регуляции уровня внутриклеточного кальция, а с другой стороны, отвечает за гидролиз этой молекулы, представляя, таким образом, суммарную НАД<sup>+</sup>-гидролазную активность [2,3,8]. Гидролиз циклической АДФ-рибозы превалирует над ее синтезом [6].

Молекула CD38 представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 46 кД, активирующийся АДФ-рибозилциклазой, НАД-гидролазой и являющийся вторичным посредником переноса Ca<sup>2+</sup>. Хорошо обоснована роль Ca<sup>2+</sup> в контроле таких фундаментальных процессов физиологии клетки, как секреция, сокращение, дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Предложено возможное участие CD38/АДФ-рибозилциклазной системы в регуляции этих событий.

Поскольку АДФ-рибозилциклаза получена при участии CD38 на внешней поверхности многих клеток, а CD38 действует внутриклеточно, все большее внимание привлекается к этому топологическому парадоксу. Для объяснения эффекта внутриклеточного проникновения мембранной цАДФ-рибозы обсуждается эндоцитоз как один из возможных механизмов перемещения ферментативной активности в клетку.

В последние годы появились данные о роли фермента в регуляции функциональной активности ряда клеток, в том числе, нейтрофилов, однако данные об

особенностях экспрессии и проявления активности CD38/АДФ-рибозилциклазы в этих клетках при остром инфаркте миокарда отсутствуют.

Мы представляем результаты пилотного исследования влияния тромболитической терапии на экспрессию и активность фермента у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

#### Материалы и методы

Объектом исследования явились больные с ОИМ в период госпитализации, не страдающие тяжелой хронической или острой сопутствующей патологией (бронхиальная астма, пиелонефрит, почечная недостаточность и др.). Средний возраст больных составлял 57,0±0,01 лет.

Опытную группу I составили 30 больных ОИМ, 20 мужчины и 10 женщин, получавшие стандартную медикаментозную терапию, но без тромболитической терапии стрептокиназой.

Контрольную группу составили 10 здоровых человек, 5 мужчин и 5 женщин, без сердечно-сосудистой патологии.

Опытная группа II представлена пятью больными, 4 мужчины и 1 женщина, получавшие стандартную медикаментозную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-блокаторы, мочегонные препараты, антикоагулянты, дезагреганты, нитраты) и дополнительно – тромболитическую терапию стрептокиназой дозой 150000 ЕД (группа ТЛТ).

Забор венозной крови производился натощак на первые и 14 сутки развития ОИМ. Нейтрофилы выделяли из цельной гепаринизированной периферической крови с использованием многоступенчатого градиента плотности фиколл-верографин. Плотности верхнего и нижнего градиентов составляли 1,142 и 1,062 г/см<sup>3</sup>, соответственно. Экспрессию CD38 на нейтрофилах периферической крови определяли иммуноцитохимическим методом, путем инкубации фиксированного препарата, содержащего 100 мкл суспензии нейтрофилов в концентрации 1×10<sup>6</sup> клеток/мл, с моноклональными FITC-мечеными антителами (anti-CD38, Caltag, США). Визуализация осуществлялась методом флуоресцентной микроскопии, определяли относительное количество CD38<sup>+</sup> клеток в препарате.

Активность АДФ-рибозилциклазы оценивалась методом флуориметрического анализа, основанного на измерении флуоресценции продукта каталитической конверсии никотинамидгуанидинуклеотида по стандартному протоколу. Белок определялся методом Лоури.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, AnalystSoft StatPlus, McGraw Hill BioStat, с использованием непараметрического теста Мана-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05.

#### Результаты и обсуждение

Мы обнаружили высокий уровень экспрессии CD38<sup>+</sup> на нейтрофилах периферической крови у больных с ОИМ на 1 и 14 сутки заболевания по сравнению с контрольной группой (p<0,05), при этом активность

Таблица 1

Экспрессия и активность CD38/АДФ-рибозилциклазы нейтрофилов у больных с острым инфарктом миокарда

Группа и сроки наблюдения, сутки	Величины и показатели в исследуемых группах	
	Количество CD38 <sup>+</sup> нейтрофилов, %	Активность АДФ-рибозилциклазы, ед/мин/мг белка
Опытная группа I:		
первые (n=30)	25,4±0,49	0,475±0,14
четырнадцатые сутки (n=30)	18,5±0,69	0,254±0,08
Опытная группа II (группа ТЛТ):		
первые (n=5)	23,4±1,6#	0,070±0,01#
четырнадцатые (n=5)	16,0 ±1,38#	0,233±0,05#
Контрольная группа:		
первые (n=10)	6,5±0,73*	0,432±0,08*
четырнадцатые (n=10)	6,5±0,73*	0,431±0,08*

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

фермента на 1 сутки развития инфаркта миокарда составила  $0,475 \pm 0,14$  ед/мин/мг белка, а на 14 – уменьшилась в 2 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Интересно, что активность фермента после введения стрептокиназы на 1 сутки развития ОИМ была в 6 раз ниже, чем в группе I без применения тромболитической терапии ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Обращает на себя внимание факт смещения пика максимальной активности фермента *in vitro*: в опытной группе II –  $0,2 \pm 0,0001$  мин. после начала инкубации компонентов реакции, на первые сутки развития инфаркта миокарда –  $0,7 \pm 0,004$  мин. ( $p < 0,05$ ), на 14 сутки заболевания –  $0,18 \pm 0,0001$  мин. ( $p < 0,05$ ), что, по нашему мнению, может быть связано с конформационными изменениями в молекуле фермента [5], определяющими изменение доступности активного центра для субстрата.

Поскольку АДФ-рибозилциклазная активность получена при участии CD38 на внешней поверхности нейтрофилов, а CD38 действует внутриклеточно, все большее внимание привлекается к этому топологическому парадоксу. Для объяснения эффекта внутриклеточного проникновения мембранного компонента CD38 обсуждается эндоцитоз как один из возможных механизмов перемещения ферментативной активности в клетку. Недавно выяснено, что CD38 подвергается выборочной и обширной интернализации через эндоцитозные пузырьки; при инкубации CD38<sup>+</sup> позитивных клеток и НАД<sup>+</sup> или тиоловых компонентов эти эндоцитозные пузырьки могут преобразовать цитозольный НАД<sup>+</sup> в АДФ-рибозилциклазу, несмотря на неблагоприятную

асимметричную ориентацию, которая делает активный центр CD38 внутривезикулярным [5,8]. АДФ-рибозилциклазная активность приводит к длительному увеличению свободной концентрации внутриклеточного кальция в различных клетках, что в свою очередь приводит к образованию НАД<sup>+</sup>. Это влияние, CD38 интернализации, на уровень внутриклеточного кальция, включает двухступенчатый механизм. Во-первых, вход цитозольного НАД<sup>+</sup> в эндоцитозные везикулы, опосредованный неизвестной до настоящего времени транспортной динуклеотидной системой, которая является двунаправленной и характеризуется недостаточной специфичностью, низким сродством, но высокой производительностью [5].

А во-вторых, внутривезикулярная катализируемая CD38 конверсия, сопровождаемая втягиванием циклического нуклеотида в цитозоль с последующим выпуском кальция из тапсигарин-чувствительных запасов.

Интересным остается факт достоверного снижения активности фермента под влиянием тромболитической терапии у больных с инфарктом миокарда, что позволяет на наш взгляд, по-новому оценить механизмы активации нейтрофилов, сопровождающие системный тромболитический процесс, регулирующих активность нейтрофилов при этом патологическом состоянии.

Таким образом, нами впервые зарегистрированы изменения экспрессии и активности АДФ-рибозилциклазы нейтрофилов периферической крови у больных с острым инфарктом миокарда, что, вероятно, обусловлено активацией клеток, мигрирующих в очаг воспаления.

## EXPRESSION AND ACTIVITY OF CD38/ADP-RIBOSYL CYCLASE IN PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: PILOT STUDY

O.S. Bakhmetieva

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The paper contains results of study of CD38/ADP-ribosyl cyclase in patients with acute myocardial infarction (MI). We assessed expression and activity of CD38/ADP-ribosyl cyclase in peripheral blood neutrophils in patients with MI in order to elucidate its role in progression of endothelial dysfunction. We found elevation of CD38 expression and decreased activity of ADP-ribosyl cyclase, and their modulation under systemic thrombolysis.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Маянский Д.Н., Маянская С.Д.* Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // *Тер. арх.* – 2001. – № 12. – С.84-88.
2. *Dewitt S., Laffafian I., Hallett M.B.* Does neutrophil CD38 have a role in Ca<sup>++</sup> signaling triggered by integrin? // *Nature Med.* – 2002. – Vol. 307, № 8. – P.1201-1214.
3. *Graeff R., Munshi C., Aarhus R.* A single residue at the active site of CD38 determines its NAD cyclizing and hydrolyzing activities // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P.12169-12173.
4. *Link B., Schwerdt H., Berg G., et al.* Neutrophil adhesion and activation during systemic thrombolysis in acute myocardial infarction – neutrophil activation, peripheral leukocyte responses, and myocardial injury // *Thrombosis Res.* – 1999. – Vol. 91, № 4. – P.183-190.
5. *Liu Q., Kriksunov I.A., Graeff R., et al.* Structural basis for the mechanistic understanding of human CD38-controlled multiple catalysis // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P.32861-32869.
6. *Munshi C., Thiel D.J., Mathews I.I.* Characterization of the active site of ADP-ribosyl cyclase // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P.30770-30777.
7. *Naruko T., Ueda M., Haze K.* Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes // *J. Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P.2894-2900.
8. *Salmina A., Olovyannikova R., Noda M., Higashida H.* NAD<sup>+</sup> metabolism and ADP-ribosyl cyclase as targets for central nervous system therapy // *Current Medicinal Chemistry.* – 2006. – Vol. 6. – P.193-210.

## ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ИСХОД ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е.В. Федичева, К.Я. Гуревич, А.В. Дац, С.М. Горбачева

(Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, и.о. ректора – д.м.н., проф. О.Г. Хурцилава, кафедра нефрологии и эфферентной терапии, зав. – д.м.н., проф. К.Я. Гуревич; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра скорой медицинской помощи и медицины катастроф, зав. – д.м.н., проф. С.М. Горбачева)

**Резюме.** Целью данного исследования являлась разработка системы мониторинга и выявление взаимосвязей основных клинико-лабораторных показателей с исходом острой почечной недостаточности (ОПН). Проведенный анализ показал, что предикторами восстановления функции почек при ОПН являются количество пораженных систем и органов, особенно вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, длительность стадии олигоанурии, сроки начала заместительной почечной терапии, уровень натрия и фибриногена в плазме крови, количество тромбоцитов, а так же повышенное содержание белка в моче. Путем дискриминантного анализа исхода ОПН с доминирующими клинико-лабораторными показателями получена формула, позволяющая прогнозировать восстановление почечной функции у конкретного обследуемого больного с синдромом полиорганной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, заместительная почечная терапия, функция почек, дискриминантный анализ.

Проблема критических состояний остается одной из актуальных и динамичных в современной реаниматологии. Наиболее тяжелой категорией больных являются больные с синдромом полиорганной недостаточности, включая ОПН. В настоящее время для проведения клинических исследований и выбора методов лечения у данной категории больных используется многокомпонентная система оценки исхода основного патологического процесса и риска госпитальной летальности [1,2].

Целью данного исследования являлась разработка системы мониторинга, выявление взаимосвязей основных клинико-лабораторных показателей и их влияние на исход острой почечной недостаточности.

### Материалы и методы

В клиническое исследование были включены 150 больных, отбор которых для анализа и сопоставления материала осуществляли по следующим критериям:

- выставление диагноза острой почечной недостаточности в сочетании с дисфункцией других органов и систем, составляющих синдром полиорганной недостаточности;
- проведение больному операций заместительной почечной терапии силами выездной бригады гравитационной хирургии крови г. Санкт-Петербурга;
- пребывание больного на лечении в палате интенсивной терапии и реанимации;
- длительность наблюдения не менее одиннадцати су-

ток при благоприятном исходе.

Проведено исследование больных с синдромом полиорганной недостаточности, включая ОПН в возрасте от 15 до 83 (44,15) лет на протяжении 11-ти суток с момента поступления в стационар при проведении операций заместительной почечной терапии (рис. 1). Подавляющее большинство 130 (86,7%) составили лица трудоспособного (20-60 лет) возраста, причем 110 (73,3%) из них было мужчин, а 40 (26,7%) – женщин.



Рис. 2. Распределение больных по причине возникновения острой почечной недостаточности.

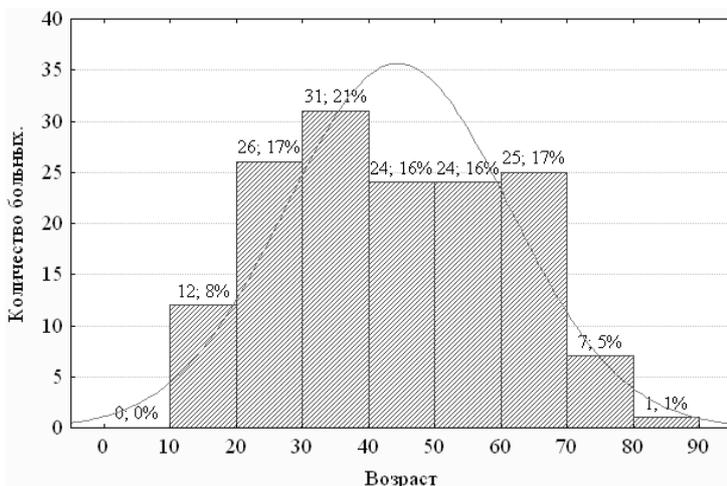


Рис. 1. Распределение больных по возрасту.

Исследуемые больные находились на лечении в палате интенсивной терапии и реанимации многопрофильных стационаров г. Санкт-Петербурга, получали базовую этиологическую, патогенетическую и симптоматическую терапию. Также всем больным с момента госпитализации проводились операции заместительной почечной терапии в ежедневном режиме силами выездной бригады гравитационной хирургии крови. Кратность и продолжительность процедур определялась динамикой клинического состояния, лабораторным контролем гемограммы, биохимических показателей крови, кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса. Процедуры гемодиализа проводились 109 (72,7%) больным; 25 (16,7%) – выполнялась гемофильтрация; у 16 (10,6%) больных в лечении применялось сочетание методов гемодиализа и гемофильтрации.

Гемофильтрация проводилась больным, клиническое состояние которых расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое, с поражением четырех и более систем органов.

В зависимости от основной причины возник-

Общие клинические показатели

Показатели	Группы больных		Значимость
	функция почек восстановлена	функция почек не восстановлена	
Возраст	43,06±16,39	45,43±17,25	$p_t > 0,05$
Сепсис	24	28	$p_x^2 = 0,16$
ОДН	74	66	$p_x^2 = 0,29$
ОССН	32	51	$p_x^2 = 0,000015$
ОПечН	23	18	$p_x^2 = 0,75$
Парез кишечника	42	40	$p_x^2 = 0,45$
Кома	44	54	$p_x^2 = 0,002$
СПОН – количество пораженных органов и систем	3,63±1,12	4,26±1,12	$p_t = 0,000768$
Сутки течения заболевания на момент начала ЗПТ	4,28±3,54	5,99±5,79	$p_t = 0,028940$
Общее количество операций ЗПТ	5,31±5,41	4,64±5,97	$p_t > 0,05$
Длительность стадии олигоанурии	3,6±2,84	4,79±4,44	$p_t = 0,048848$

новения острой почечной недостаточности, сочетающейся с дисфункцией других органов и систем, больные были распределены на пять групп.

Первую группу составили 26 больных, перенесших кардиохирургические операции, страдающих бактериальным эндокардитом, больные с острой сердечно-сосудистой патологией и кардиогенным шоком. Во вторую группу вошли 55 больных, перенесших экстренные хирургические вмешательства на органах грудной клетки, брюшной полости, а также с политравмой. Третья группа – 18 больных с панкреонекрозом, осложненным разлитым перитонитом. Четвертую группу составили 25

больных с острыми отравлениями. В пятую группу вошли 26 больных с сепсисом (рис. 2).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Statistica» 6.0. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), качественные – в виде частот. Критерий Шапиро-Уилка применен для проверки гипотезы о нормальности распределения. Сравнение качественных признаков осуществлено критерием хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), а количественных – критерием Стьюдента ( $t$ ). За уровень статистической значимости принято  $p < 0,05$ . Для создания модели прогноза – восстановления функции почек при полиорганной недостаточности использован дискриминантный анализ.

#### Результаты и обсуждение

Летальность больных с сердечно-сосудистой патологией составила 20 (76,9%) больных. В группе больных, перенесших экстренные полостные операции и политравму, летальность составила 42 (76,4%). У больных с панкреонекрозом уровень летальности – 14 (77,8%), в группах больных с сепсисом и острыми отравлениями равнялся 18 (69,2%) и 12 (48%) соответственно. Общая летальность составила 106 (70,7%) больных.

На фоне проводимой терапии восстановление функции почек отмечалось у 81 (54%) больного, из них умерло 37. У 69 (46%) больных не удалось добиться восстановления почечной функции (табл. 1).

Исход ОПН при полиорганной недостаточности

Количество систем	Группы больных				
	Умершие		Выжившие	Всего	
	функция почек не восстановлена	функция почек восстановлена		абс.	%
2	7	2	12	21	14
3	7	12	14	33	22
4	24	11	9	44	29
5	23	12	6	41	27
6	8	-	3	11	7
Всего	69	37	44	150	100

Проведенный анализ показал, что на прогноз летальности, влияют такие критерии, как количество задействованных органов и систем, тяжесть состояния больного, нарушение гемодинамики, уровень сознания,

исходы восстановления функции почек. В связи с этим нами проведено дополнительное исследование, посвященное анализу влияния прогностических клинико-лабораторных признаков на исходы ОПН.

Все клинико-лабораторные критерии были классифицированы по трем показателям: общие клинические (табл. 2), клинико-биохимические (табл. 3), показатели общего анализа мочи и суточного диуреза (табл. 4).

У больных с синдромом полиорганной недостаточности на исход ОПН влияет количество пораженных систем и органов, особенно вовлечение в патологический процесс сердечнососудистой и центральной нервной системы, а так же длительность стадии олигоанурии и сроки начала заместительной почечной терапии.

В группах, стратифицированных по восстановлению функции почек, калий, мочевины и креатинин не имели статистически значимых отличий, так как при достижении критических величин данных показателей начиналось проведение операций заместительной почечной терапии. По результатам проведенного исследования на исход ОПН оказывает достоверное влияние уровень натрия и фибриногена в плазме крови, а так же количество тромбоцитов.

Таблица 1

Проведенный анализ показал, что статистически значимо на исход ОПН влияет количество пораженных систем и органов, особенно вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, длительность стадии олигоанурии, сроки начала заместитель-

ной почечной терапии, уровень натрия в плазме крови, количество тромбоцитов, фибриноген, а так же повышенное содержание белка в моче. Однако, несмотря на то, что отдельные клинические и лабораторные призна-

Таблица 3

## Клинико-биохимические показатели

Показатели	Группы больных		Значимость
	функция почек восстановлена M±SD	функция почек не восстановлена M±SD	
Эритроциты, 10 <sup>6</sup> мм <sup>3</sup>	3,24±0,76	3,12±0,75	p > 0,05
Гемоглобин, г/л	100,3±26,23	97,29±21,75	p > 0,05
Лейкоциты, мм <sup>3</sup>	16,05±8,43	14,78±7,58	p > 0,05
ЛИИ	11,21±11,28	13,33±12,91	p > 0,05
Тромбоциты, мм <sup>3</sup>	153,27±85,64	117,9±62,09	p = 0,004985
Фибриноген, мг/л	5,2±1,96	4,6±1,29	p = 0,031481
СОЭ, мм/ч	47,01±11,8	46,15±14,59	p > 0,05
Гематокрит	27,89±5,29	27,15±5,44	p > 0,05
Общий белок, г/л	53,77±6,39	54,49±9,9	p > 0,05
Глюкоза, ммоль/л	7,87±3,63	7,89±3,73	p > 0,05
Билирубин, мкмоль/л	46,96±71,31	30,99±46,51	p > 0,05
АЛТ, ммоль/(ч л)	196,76±430,23	304,57±561,74	p > 0,05
АСТ, ммоль/(ч л)	381,49±517,68	489,33±898,83	p > 0,05
Мочевина, ммоль/л	38,82±18,95	35,56±16,46	p > 0,05
Креатинин, ммоль/л	0,64±0,34	0,62±0,31	p > 0,05
Амилаза, мг/(ч л)	247,42±251,29	259,21±253,03	p > 0,05
Суточный прирост креатинина, ммоль/л	0,115±0,12	0,124±0,13	p > 0,05
Суточный прирост мочевины, ммоль/л	8,06±6,02	6,21±6,2	p > 0,05
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	135,79±11,68	141,07±11,38	p = 0,006426
K <sup>+</sup> , ммоль/л	5,82±1,31	5,85±1,54	p > 0,05

числовые значения, где:

$x_1$  – сердечно-сосудистая недостаточность: 1-наличие, 2-отсутствие;

$x_2$  – угнетение сознания до уровня комы: 1-да; 2-нет;

$x_3$  – количество пораженных систем и органов;

$x_4$  – количество тромбоцитов;

$x_5$  – фибриноген;

$x_6$  – уровень Na<sup>+</sup> в плазме крови;

$x_7$  – содержание белка в моче;

$x_8$  – длительность стадии олигоанурии, выраженная в днях.

Прогностические значения  $F_1$  (группа больных без восстановления почечной функции) и  $F_2$  (группа больных с восстановленной почечной функцией) определялись по формулам:

$$F_1 = -1,46639 - 1,24875 * x_1 - 0,58526 * x_2 - 0,21574 * x_3 - 0,54771 * x_4 - 0,36735 * x_5 +$$

$$0,16489 * x_6 + 0,33159 * x_7 + 0,26914 * x_8;$$

$$F_2 = -1,11679 + 1,06375 * x_1 + 0,49856 * x_2 + 0,18378 * x_3 + 0,46657 * x_4 + 0,31293 * x_5 - 0,14046 * x_6 - 0,28246 * x_7 - 0,22927 * x_8.$$

Таблица 4

## Показатели общего анализа мочи и суточного диуреза

Показатели	Группы больных		Значимость
	функция почек восстановлена M±SD	функция почек не восстановлена M±SD	
Удельный вес мочи	1016,47±7,25	1016,94±6,96	p > 0,05
Белок, г/л	0,561±0,63	0,968±1,7	p = 0,000000
Суточный диурез	433,83±531,28	474,93±705,39	p > 0,05

Нами построена модель, позволяющая прогнозировать восстановление почечной функции с помощью дискриминантного анализа. Для каждой группы больных (с восстановленной и невосстановленной почечной функцией) в отдельности определялась линейная дискриминантная функция (F), обобщающая все включенные в модель показатели:

$$F = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + \dots + a_k * x_k,$$

где F – линейная дискриминантная функция;  $a_0$  – константа;  $a_1, a_2, a_k$  – коэффициенты для показателей, полученные путем дискриминантного анализа;  $x_1, x_2, x_k$  – возможные значения клинико-лабораторных показателей.

Выявленным клинико-лабораторным показателям, достоверно влияющим на исход ОПН, были определены градации и установлены их стандартизированные

Использование предлагаемого технического решения позволяет осуществить прогноз исхода ОПН у конкретного обследуемого больного. При этом точность прогноза восстановления почечной функции у больных с синдромом полиорганной недостаточности составляет 85,3%. Таким образом, мы применили комплекс современных высокоинформативных методов исследования, которые обеспечивают не только достоверность полученных данных, но и позволяют выявить новые возможности для правильной оценки и трактовки совокупности клинико-лабораторных показателей, определяющих исход ОПН, и дают возможность сформировать новые подходы к разработке эффективной системы прогнозирования восстановления почечной функции у больных с синдромом полиорганной недостаточности.

## INFLUENCE OF CLINICAL-LABORATORY PARAMETERS ON OUTCOME OF ACUTE RENAL INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH SYNDROME OF POLYORGANIC INSUFFICIENCY

E.V. Fedicheva, K.J. Gurevich, A.V. Dats, S.M. Gorbachev

(St.-Petersburg Medical Academy After Diploma Education, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

The purpose of the given research was system engineering of monitoring and revealing of interrelations of the basic clinical and laboratory parameters with an outcome of acute renal failure (ARF). The analysis has shown, that the quantity of the struck systems and bodies influences, especially the injury of cardiovascular and central nervous system, duration of the oligoanuria stage, terms of the beginning renal replacement therapy, a level of sodium, trombocyte and fibrinogen in the blood are significant to the prognosis of outcome of acute renal failure. By the discriminant analysis of outcome of ARF with dominating clinical and laboratory parameters the formula is received, allowing to predict restoration renal functions in the concrete surveyed patient with a syndrome of the polyorgan insufficiency.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Wang I.K., Wang S.T., Chang H.Y., et al. Prognostic value of acute physiology and chronic health evaluation II and organ system failure in patients with acute renal failure requiring dialysis // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 46, № 6. – P.1038-1048.
2. Schiff H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients // Nephrol. Dial Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P.1248-1252.

© КОВАЛЬ Н.В., ТАТАРКИНА Н.Д., КОВАЛЬ В.Т. – 2008

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.В. Коваль, Н.Д. Татаркина, В.Т. Коваль

(Владивостокский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.Д. Шуматов, кафедра факультетской терапии и ультразвуковой диагностики, зав. – д.м.н., проф. Н.Д. Татаркина)

**Резюме.** Изучены эхокардиографические (ЭхоКГ) и доплерографические показатели у больных гипертонической болезнью и почечной артериальной гипертензией. Выявлены структурно-функциональные изменения, нарушения систолической и диастолической функции сердца и ремоделирование миокарда, которые зависят от длительности артериальной гипертензии и основного заболевания.

**Ключевые слова:** системная гемодинамика, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, эхокардиография.

Артериальная гипертензия составляет важнейший начальный элемент кардиологического континуума, в ходе развития которого формируются ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность [1,6].

Многие исследователи [1,3,5] обращают внимание на необходимость одновременного изучения состояния органов-мишеней (в частности, сердца, почек) у больных с синдромом артериальной гипертензии (АГ), так как имеет место их участие в патогенезе гипертонической болезни (ГБ) и почечных АГ.

Развитие ГБ первоначально является следствием функциональных нарушений регуляции кровообращения, к которым впоследствии присоединяются процессы ремоделирования сердца, сосудов и почек, приводящие к стабилизации повышенного артериального давления (АД) и дальнейшему прогрессированию заболевания. В их формировании важную роль играет нарушение взаимодействия двух групп нейрогуморальных систем, регулирующих гемодинамический режим в организме: сосудосуживающих, антинатрийуретических, вызывающих при избыточной стимуляции пролиферацию клеток и ремоделирование органов, и сосудорасширяющих, натрийуретических, препятствующих этим негативным клеточным процессам. Дисбаланс этих систем, нарастающий у больных по мере прогрессирования АГ, оказывает весьма неблагоприятное

влияние на почки, которые в результате прямо вовлекаются в патологический процесс [1,3,6].

Распространенность ГБ и рост тяжелых острых и хронических осложнений со стороны жизненно важных органов и систем организма определяют интерес к изучению патогенеза заболевания.

### Материалы и методы

Проведено наблюдение 180 больных артериальной гипертензией, которым проводилось обследование и лечение в Военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота (2003-2006 гг.). Изучены следующие группы лиц: по 30 обследованных с гипертонической болезнью I, II, III стадий (1, 2, 3 группы соответственно), 30 больных с острым гломерулонефритом (ОГН) – 4 группа, 30 – с хроническим гломерулонефритом (ХГН) – 5 группа, 30 – с хроническим пиелонефритом (ПНхр) – 6 группа. Все больные были мужского пола. Распределение по возрасту было следующим: 1 группа – 36,3±2,3 лет; 2 – 50,9±2,1; 3 – 55,1±1,3; 4 – 22,9±1,3; 5 – 34,6±2,3; 6 – 45,4±3,2 лет. Продолжительность АГ в 1 группе составила 4,9±0,5 лет, во 2 – 11,2±1,2, в 3 – 13,6±1,0, в 4 – 0,2±0,03 года, в 5 – 7,6±1,2 лет, в 6 – 10,7±1,3 лет. Показатели среднего уровня артериального давления у обследованных больных: 1 группа – 146,1±2,1 / 94,2±1,2 мм рт.ст., 2 – 174,0±1,4 / 104,0±1,4 мм рт.ст., 3 – 181,3±1,0 / 114,0±1,1 мм рт.ст., 4 – 163,0±1,2 / 104,0±1,1 мм рт.ст., 5 – 172,2±1,8 / 103,3±1,3 мм рт.ст., 6 – 162,2±2,2 / 103,7±1,3 мм рт.ст.

Контрольную группу составили 30 военнослужащих в возрасте 32±5 лет, прошедших военно-врачебную комиссию с диагнозом «Здоров». Средний уровень АД в контрольной группе составил 120±5 / 80±3 мм рт.ст.

Для оценки состояния внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) применяли метод эхокардиографии и доплер-ЭхоКГ по стандартной методике [4] на ультразвуковых системах

«TOSHIBA-NEMIO» (Япония) и «LOGIQ-400» (США) с использованием секторально-го датчика частотой 3,75 МГц в режимах М- и В-сканирования. В качестве ЭхоКГ критерия ГЛЖ в исследовании использована величина ИММЛЖ более 134 г/м<sup>2</sup> у мужчин [4]. Для выделения типов геометрии ЛЖ использовали рекомендации A.Ganau и соавт. [7], для чего рассчитывали относительную толщину стенок миокарда ЛЖ.

Уровень суточной микроальбуминурии (МАУ) определяли с помощью диагностической системы BIOSYSTEM A(25) по методике Брекфорда (краска по Масси и G-250).

Полученные результаты обрабатывались на персональном компьютере IBM PC, работающем по Windows-XP с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 6.0 («StatSoft Inc.», США). Анализ характера распределения выбранных параметров выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Для каждого показателя в группах наблюдения рассчитывали среднюю арифметическую (М) и среднеквадратичное отклонение (σ); результаты представлены в виде М±σ. Сравнение двух независимых групп с нормальным распределением количественных признаков производили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для статистического анализа данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Исследование взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков проводилось с использованием параметрического корреляционного анализа Пирсона. Для изучения взаимосвязи ненормально распределенных признаков применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Статистически значимыми считались показатели с  $p < 0,05$ .

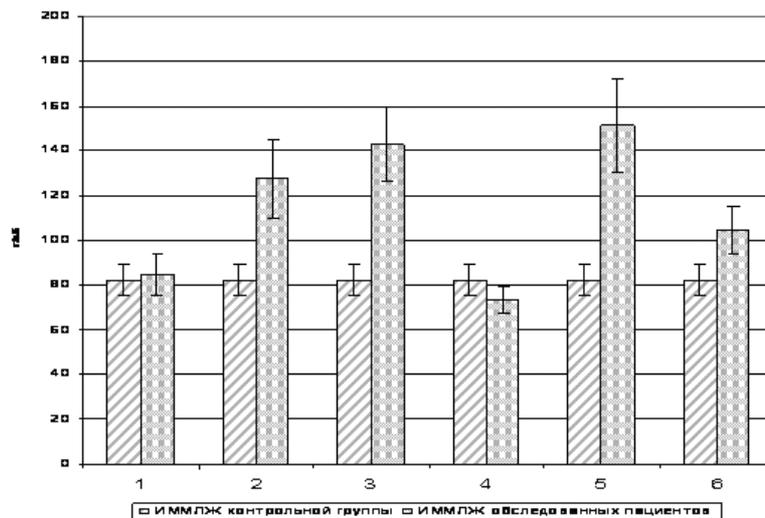
#### Результаты и обсуждение

Проанализированы структурно-функциональные изменения миокарда у больных АГ. В группе больных с ГБ отмечено нарушение диастолической функции ЛЖ. Так, при ГБ I ст. наблюдалась тенденция к снижению отношения Е/А ( $1,66 \pm 0,04$ ), при ГБ II ст. коэффициент был достоверно снижен ( $0,83 \pm 0,07$ , контроль  $1,76 \pm 0,03$ ,  $p = 0,01$ ), самый низкий показатель имел место при ГБ III ст. ( $0,62 \pm 0,05$ , контроль  $1,76 \pm 0,03$ ,  $p < 0,001$ ). Это может свидетельствовать о характерном для ГБ типе «замедленной релаксации».

Масса миокарда ЛЖ нарастала уже при ГБ I ст. (недостоверно) и увеличивалась при ГБ II ст. ( $196,46 \pm 22,06$  гр., контроль  $135,90 \pm 13,31$  гр.,  $p < 0,01$ ) и ГБ III ст. ( $204,51 \pm 29,15$  гр., контроль  $135,90 \pm 13,31$  гр.,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о раннем формировании гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ГБ (рис. 1).

Систолическую функцию ЛЖ характеризовали нормальные показатели УО во всех группах лиц с ГБ и снижение ФВ при ГБ III ст. ( $59,73 \pm 5,05$  %, контроль  $65,63 \pm 2,89$  %,  $p < 0,05$ ); увеличение КСР ЛЖ ( $37,42 \pm 2,46$  мм., контроль  $34,63 \pm 2,62$  мм.,  $p = 0,04$ ) и КСОЛЖ ( $48,83 \pm 8,00$  мл, контроль  $40,80 \pm 6,32$  мл,  $p < 0,05$ ).

Отмечено (рис. 2) снижение значений функционального индекса соответствия (ФИС – функциональный индекс соответствия определяли, как отношение УО к массе миокарда ЛЖ [2]):  $\text{ФИС} = \text{УО} / \text{ММЛЖ}$  (у.е.) при ГБ II ст. ( $0,80 \pm 0,07$ , контроль  $1,10 \pm 0,05$ ,  $p = 0,02$ ) и ГБ III ст. ( $0,78 \pm 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о нарушении систолической функции у больных данных групп.

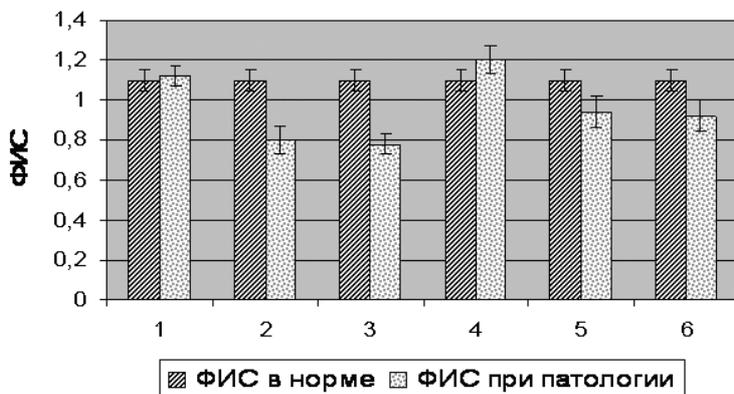


Примечания: 1 – больные с ГБ I ст., 2 – больные с ГБ II ст., 3 – больные с ГБ III ст., 4 – больные с ОГН, 5 – ХГН, 6 – ПНХр.

Рис. 1. Показатели индекса массы миокарда левого желудочка у обследованных групп больных.

Значения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) повышались уже при ГБ I ст. и нарастали по мере увеличения степени гипертонии. Толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) была увеличена при всех стадиях ГБ. Это может свидетельствовать о ремоделировании миокарда уже на ранних стадиях ГБ. Отмечено увеличение диаметра левого предсердия (ЛП) при ГБ II ст. ( $38,97 \pm 2,86$  мм, контроль  $32,61 \pm 0,88$  мм,  $p < 0,01$ ) и ГБ III ст. ( $40,26 \pm 2,55$  мм,  $p < 0,01$ ).

У больных с почечной АГ нами также выявлен ряд структурно-функциональных изменений миокарда. Отмечено нарушение диастолической функции миокарда: при ХГН коэффициент Е/А уменьшен до



Примечания: 1 – больные с ГБ I ст., 2 – больные с ГБ II ст., 3 – больные с ГБ III ст., 4 – больные с ОГН, 5 – ХГН, 6 – ПНХр.

Рис. 2. Показатели функционального индекса соответствия у больных артериальной гипертензией.

$1,01 \pm 0,05$ , контроль  $1,76 \pm 0,03$ ,  $p = 0,003$ , при ПНХр.  $1,05 \pm 0,37$ ,  $p = 0,008$ .

Увеличение массы миокарда ЛЖ отмечено при ПНХр. ( $167,63 \pm 28,07$  гр., контроль  $135,92 \pm 13,31$  гр.,  $p = 0,001$ ). При ХГН отмечена лишь тенденция к увеличению ММЛЖ (рис. 1). Толщина МЖП и ЗСЛЖ увеличена при хронических формах почечной патологии, в наибольшей степени при ПНХр. (ЗСЛЖ  $11,23 \pm 1,47$  мм, контроль  $9,20 \pm 0,87$  мм,  $p < 0,01$ ; МЖП  $11,90 \pm 1,36$  мм, контроль  $9,61 \pm 0,71$  мм,  $p < 0,01$ ).

Из показателей систолической функции миокарда

выявлено (рис. 2) снижение ФИС у больных с ХГН ( $0,94 \pm 0,08$ , контроль  $1,10 \pm 0,05$ ,  $p=0,05$ ) и ПНхр. ( $0,92 \pm 0,08$ ,  $p=0,02$ ). Значения ударного объема, фракции выброса находились в пределах нормальных величин.

При хронических почечных АГ выявлено увеличение размеров ЛП: при ХГН –  $36,1 \pm 2,97$  мм (контроль  $32,6 \pm 0,88$  мм,  $p=0,02$ ), при ПНхр. –  $35,9 \pm 2,72$  мм,  $p=0,02$ , что свидетельствует о вовлечении левого предсердия (увеличения доли преднагрузки) в патогенез гипертонии. Это подтверждается наличием корреляционных связей между диаметром ЛП и толщиной МЖП при ХГН ( $r=0,47$ ,  $p=0,009$ ), диаметром ЛП и толщиной ЗСЛЖ: при ГБ III ст. ( $r=0,42$ ,  $p=0,02$ ), при ХГН ( $r=0,53$ ,  $p=0,03$ ).

Нами отмечено, что структурно-функциональные изменения миокарда при хронической почечной АГ имеют меньшую степень выраженности, чем у больных с ГБ II и III ст. При ОГН значимых изменений структурно-функционального характера сердца не выявлено.

Ремоделирование сердца наблюдается во всех группах больных с ГБ и при хронических заболеваниях почек с синдромом АГ. Наибольшие изменения миокарда выявлены при ГБ II ст. и III ст. Концентрическая гипертрофия ЛЖ отмечена у 70% больных ГБ II ст., у 50% – ГБ III ст., эксцентрическая – у 20% лиц ГБ III ст. У больных с почечной АГ гипертрофия миокарда выявлена в меньшей степени: концентрическая гипертрофия у 20% при ХГН и у 23% при ПНхр., эксцентрическая – у 7% при ХГН.

Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ при ГБ III ст. и ХГН имела место при присоединении ХСН. Нарушение диастолической функции ЛЖ нарастало по мере увеличения массы миокарда ЛЖ, что подтверждалось корреляционными связями между коэффициентом Е/А и ММЛЖ: при ГБ II ст.,  $r= -0,38$ ,  $p<0,05$ ; при ГБ III ст.  $r= -0,61$ ,  $p<0,01$ ; при ПНхр.  $r= -0,42$ ,  $p<0,05$ .

Преобладающим типом диастолической дисфункции у больных с ГБ и почечной АГ, по данным нашего исследования, был первый – с нарушенной релаксацией. Наиболее выраженные нарушения диастолической функции отмечены у больных ГБ III ст. (73%) и у больных с ХГН (57%). У больных с ГБ II ст. и ПНхр. диастолическая дисфункция с нарушенной релаксацией встречались в равной доле (по 47%).

Существует гипотеза, что МАУ представляет собой проявление генерализованного нарушения проницаемости эндотелия и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5,8]. Последнее возрастает прямо пропорционально увеличению МАУ. Существование связи между МАУ и гипертрофией ЛЖ получило подтверждение в ряде исследований (HARVEST, LIFE [9,10]).

По данным нашего исследования, выявлены корреляционные связи между уровнем нормоальбуминурии и ММЛЖ при ХГН ( $r=0,37$ ,  $p=0,04$ ), при ОГН ( $r= -0,46$ ,  $p=0,01$ ). Повышенный уровень МАУ выявлен у 6 больных с ГБ II ст., у 14 – с ГБ III ст., у 15 – с ОГН, у 22 – с ХГН, у 7 больных – с ПНхр.

Проведенный анализ корреляционных зависимостей между показателями центрального кровообращения и структурно-геометрическими параметрами ЛЖ выявил следующее. Параметры наполнения ЛЖ (Е/А) были связаны со структурным состоянием миокарда ЛЖ: Е/А – ИММЛж при ГБ II ст.  $r= -0,38$ ,  $p<0,05$ ; при ГБ III ст.  $r= -0,61$ ,  $p<0,01$ ; при ПНхр.  $r= -0,42$ ,  $p<0,05$ . Отмечены прямые корреляционные связи при ХГН между диаметром ЛП и толщиной МЖП диаст. ( $r=0,47$ ,  $p=0,009$ ); САД и ММЛЖ ( $r=0,54$ ,  $p=0,002$ ); а также между диаметром ЛП и толщиной ЗСЛЖ при ГБ III ст. ( $r=0,42$ ,  $p=0,02$ ), при ХГН ( $r=0,53$ ,  $p=0,003$ ).

Таким образом, при прогрессировании ГБ отмечено снижение сократительной функции сердца, нарушение диастолической функции ЛЖ. При хронической почечной АГ также отмечена тенденция к снижению насосной и сократительной функций сердца, нарушение диастолической функции ЛЖ. Ремоделирование миокарда ЛЖ при ГБ проявляется концентрическим типом гипертрофии с утолщением стенок ЛЖ, без дилатации его полости. Прогрессирование АГ характеризуется формированием дезадаптивного эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ. У больных с хроническими почечными АГ ремоделирование миокарда проявляется концентрическим типом гипертрофии. Нарушение систолического, диастолического компонентов кровообращения и изменение структурно-геометрических показателей ЛЖ наиболее выражены у больных с ГБ III ст., ХГН и ПНхр. Состояние систолической и диастолической функций сердца тесно связано со структурно-геометрическими параметрами ЛЖ.

## STRUCTURE–AND–FUNCTIONAL MYOCARDIUM CHANGES AND REMODELING IN HYPERTONIC PATIENTS

N.V. Koval, N.D. Tatarkina, V.T. Koval  
(Vladivostok State Medical University)

The echocardiography and dopplerography data of hypertonic patients and patients with renal arterial hypertension have been studied. The investigation data showed that revealed structure–and–functional heart changes, systolic and diastolic heart functions disturbances and myocardium remodeling depend on duration of arterial hypertension and underlying disease.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и мозаика симптоматических гипертензий // Терапевт. арх. – 2001. – № 9. – С.5-8.
2. Коваль В.Т. Функциональный индекс соответствия, как показатель степени тяжести ИБС // Тезисы национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С.57.
3. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. – СПб.: Сотис, 1995. – 311 с.
4. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М: Видар, 1996. – Т. 1. – 336 с.
5. Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В. и др. Значение ульт-

- развучковой диагностики в исследовании кардиоренальных взаимоотношений при гипертонической болезни // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 1. – С.76-82.
6. Шулушко Б.И. Гипертоническая болезнь и другие формы артериальных гипертензий. – СПб.: Ренкор, 1998. – 200 с.
7. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P.1559-1560.
8. Jensen J.S., Feldt-Rasmussen B., et al. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease // Ну-

- pertension. — 2000. — Vol. 35. — P.898-903.
9. *Palatini P., Graniero G.R., Mormino P., et al.* Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) // *Am. J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 9. — P.334-341.
10. *Wachtell K., Olsen M.H., Dahlof B., et al.* Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 20. — P.353-355.

© УНЖАКОВ В.В., КОВАЛЕВ В.В. — 2008

## НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ПРОВОДИМОЙ СЕДАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В.В. Унжаков, В.В. Ковалев

(Краевая клиническая больница № 2, гл. врач — К.Е. Пошатаев, отделение анестезиологии и реанимации, г.Хабаровск; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. - д.м.н., проф. В.И. Горбачев)

**Резюме.** Целью работы явилось исследование частоты возникновения нозокомиальных инфекций (НКИ) в зависимости от вида седационной терапии у больных с черепно-мозговой травмой (ТЧМТ). В работе исследовано 132 больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой. В результате проведенного исследования было показано, что профилактическое назначение антибиотиков не предупреждает развитие нозокомиальных инфекций у больных с ТЧМТ. При проведении микробиологического мониторинга выделены следующие возбудители в порядке их значимости: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Candida*. При проведении больным с острой тяжелой черепно-мозговой травмой седационной терапии пропифолом НКИ развивались в меньшем числе случаев, в сравнении с оксibuтиратом натрия и тиопенталом, используемыми для этой же цели.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, нозокомиальные инфекции, оксibuтират натрия, тиопентал натрия, пропифол.

Нозокомиальные инфекции (НКИ) продолжают оставаться одними из наиболее частых осложнений у госпитализированных больных [1]. Они являются четвертой по частоте причиной летальности в США после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов [5]. Анализ литературных данных показывает, что существуют немногочисленные работы, в которых авторы показывают эффективность различных видов антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [2,3].

В тоже время практически отсутствуют работы по оценке эффективности профилактической антибиотикотерапии, нет данных о развитии НКИ в зависимости от вида седационной терапии у данной категории больных.

Целью работы явилось исследование частоты возникновения нозокомиальной инфекции в зависимости от вида седационной терапии у больных с черепно-мозговой травмой.

### Материалы и методы

Для достижения указанной цели обследованы 132 пострадавших с острой тяжелой черепно-мозговой травмой. В зависимости от вида седационной терапии, проводившейся в посттравматическом периоде, все больные были разделены на три группы. В I группу (60 чел.) вошли больные, которым с целью седации использовался оксibuтират натрия (ОН), во 2 (38 чел.) вошли больные, которым применяли тиопентал натрия (ТН) и в третьей группе больных использовался пропифол (Пр). Возраст больных составил от 15 до 70 лет и старше, большинство больных пришлось на возраст 20-50 лет. Пострадавшие в группах были сопоставимы по возрасту, полу и по наличию сопутствующей патологии. Анализировались варианты назначений различных комбинаций антибиотиков, проводилось исследование бактериологического профиля, а также изучалась частота возникновения нозокомиальной инфекции в зависимости от проводимой седационной терапии.

В работе проводился статистический анализ полученных результатов посредством обработки статистической программой Statistica 6.0 [4]. Использовался критерий

Мана-Уитни. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследуемых группах больных с острой тяжелой ЧМТ проводилась интенсивная терапия в условиях реанимационного отделения по общепринятым стандартам [1]. Всем больным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). С целью профилактики НКИ у исследуемых больных проводились противоэпидемиологические мероприятия согласно действующим нормативам и правилам, назначались антибиотики в общепринятых дозах (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что у больных с тяжелой ЧМТ в остром периоде с наибольшей частотой назначались антибиотики пенициллинового ряда, которые назначались как в виде монотерапии, так и в различных соче-

Таблица 1

Частота назначений антибиотиков в различных группах больных

Назначаемые антибиотики	Группы больных		
	I (ОН) (n=60)	II (ТН) (n=38)	III (Пр) (n=34)
Пенициллин, аминогликозиды	23 (17,4%)	16 (12,1%)	15 (11,4%)
Пенициллин	3 (2,3%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Ампициллин, аминогликозиды	11 (8,3%)	6 (4,5%)	5 (3,8%)
Ампициллин	3 (2,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Пенициллины, цефалоспорины, в комбинации с другими антибиотиками	11 (8,3%)	8 (6,1%)	6 (4,5%)
Другие комбинации антибиотиков	9 (6,8%)	5 (3,8%)	5 (3,8%)
Итого:	60 (45,5%)	38 (28,8%)	34 (25,8%)

тениях. Различия в назначении антибиотиков в группах не отмечалось.

В ближайшее время после поступления больным проводился микробиологический мониторинг с определением чувствительности флоры к антибиотикам для

повышения эффективности антибиотикотерапии. Проведено 132 посева у больных с НКИ на фоне ТЧМТ. Локализация НКИ и выделенная микрофлора представ-

множественной резистентностью к большому спектру антибактериальных препаратов. В таблице 4 показана антибиотикорезистентность наиболее часто высеваемых микроорганизмов.

Таблица 2

## Локализация инфекции

Локализация инфекции	Группы больных		
	I (ОН)	II (ТН)	III (Пр)
Нижние дыхательные пути	55 (41,7%)	34 (25,8%)	34 (25,8%)
Центральный венозный катетер	-	1 (0,8%)	-
Ликвор	1 (0,8%)	-	-
Пролежни кожных покровов	4 (3,0%)	3 (2,3%)	-
Итого	60 (45,8%)	38 (28,9%)	34 (25,8%)

лена в таблицах 2 и 3.

При анализе полученных результатов выяснилось, что монокультуры высевались в 39 случаях, в остальных случаях высевались различные ассоциации микро-

В единичных случаях отмечались менингит и тромбофлебит центральной вены. Кроме того, частота гнойного бронхита и пневмонии была достоверно выше в первых двух группах больных (табл. 5).

Таблица 3

## Частота встречаемости выделенной микрофлоры

Выделенная флора	Группы больных		
	I (ОН)	II (ТН)	III (Пр)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (8,6%)	14 (6,7%)	18 (8,6%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (8,6%)	12 (5,7%)	16 (7,6%)
<i>Acinetobacter</i>	12 (5,7%)	11 (5,2%)	10 (4,8%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 (5,2%)	12 (5,7%)	8 (3,8%)
<i>Candida</i>	5 (2,4%)	9 (4,3%)	6 (2,9%)
<i>St. aureus</i>	7 (3,3%)	5 (2,4%)	4 (1,7%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0,5%)	3 (1,4%)	1 (0,5%)
<i>Str. epidermidis</i>	2 (1,0%)	1 (0,5%)	-
<i>E. coli</i>	-	1 (0,5%)	-
<i>Citrobacter</i>	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
<i>Str. viridans</i>	-	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Итого	75 (36,7%)	70 (34,3%)	65 (31,4%)

организмов.

Выделенные микроорганизмы характеризовались

оказалось, что вышеперечисленные микроорганизмы оказались высокорезистентными к таким антибиотикам

Таблица 4

## Антибиотикорезистентность микроорганизмов (%)

Антибиотик	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Карбенициллин	91	100	100 (38)	-
Тобрамицин	100	36	100	69
Гентамицин	86	89	100	69
Цефоперазон	47,6 (33)	84 (32)	100 (13)	(39)
Цефуросим	81	84	93 (13)	85 (15)
Полимиксин	0	-	0	-
Ципрофлоксацин	48	37	80	85
Пефлоксацин	76	36	75	69
Меропенем	62 (9,5)	5	86	-
Цефоперазон + сульбактам	33,3 (24)	(16)	0	-
Амикацин	0	89	93	-
Ампициллин	-	100	-	0
Ванкомицин	-	-	-	8
Доксициклин	-	-	-	62
Рифампицин	-	-	-	69
Амоксициллина клавуланат	-	-	-	0

Примечание: данные в скобках - умеренная резистентность.

как цефуросим – 81%, пефлоксацин – 76%, меропенем – 62% (*Pseudomonas aeruginosa*), цефоперазон – 84%, цефуросим – 84% (*Klebsiella pneumoniae*), цефоперазон – 100%, ципрофлоксацин – 80% и меропенем – 86% (*Acinetobacter*), цефуросим – 85%, ципрофлоксацин – 69%, пефлоксацин – 69% (*Enterococcus faecalis*). Кроме того, результаты посева показали, что в большинстве случаев встречаются ассоциации различных микроорганизмов.

При получении результатов микробиологического исследования назначались антибиотики с высокой вирулентностью к микроорганизмам.

Помимо положительных результатов посевов в диагностике НКИ использовались

Таблица 5

## Частота возникновения НКИ в исследуемых группах.

Нозокомиальные инфекции	Группы больных		
	I (ОН) (n=60)	II (ТН) (n=38)	III (Пр) (n=34)
Гнойный обструктивный бронхит	11 (8,3)	14 (10,6)***	7 (5,3)
Пневмонии + гнойный обструктивный бронхит	10 (7,6)*	7 (5,3)	3 (2,3)
Менингит + гнойный обструктивный бронхит	1 (0,8)	-	-
Тромбофлебит центральной вены + гнойный обструктивный бронхит	-	1 (0,8)	-
Пролежни кожных покровов + гнойный обструктивный бронхит	4 (3,0)	3 (2,3)	-
Итого	26 (32,6)**	25 (29,5)**	10 (18,9)

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

клинико-лабораторные показатели, т.к. положительный результат посева еще не говорил в пользу НКИ.

В подавляющем большинстве случаев НКИ составили инфекции системы дыхания – бронхиты и пневмонии. В меньшем числе случаев НКИ были представлены пролежнями кожных покровов, менингитом и тромбофлебитом центральной вены. Поскольку все больные находились на ИВЛ, то ИВЛ являлась фактором, способствующим возникновению так называемых ИВЛ-ассоциированных пневмоний. Также было выявлено, что НКИ развивались в меньшем числе случаев в группе больных, где для седационной терапии использовался пропофол. В данной работе мы не ставили цели ответить на вопрос, с чем это было связано, но, учитывая фармакологические свойства анестетика, можно лишь предположить, что пропофол способствовал более раннему переводу больных на спонтанное дыхание,

сохранению двигательной активности во время седации, в меньшей степени угнетал кашлевой рефлекс.

Итак, учитывая относительно меньший процент возникновения НКИ в группе больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой, которым для седационной терапии использовался пропофол, можно сделать предположение о предпочтительном его назначении.

Таким образом, профилактическое назначение ан-

тибиотиков не предупреждает развитие НКИ у больных с ТЧМТ. При проведении микробиологического мониторинга выделены следующие возбудители в порядке их значимости: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Candida*. В подавляющем большинстве случаев выделялись микробные ассоциации. Выделенные возбудители обладали множественной антибиотикорезистентностью. В условиях возможности проведения микробиологического мониторинга выбор антибиотиков для профилактики и лечения НКИ должен опираться на данные о локальной антибиотикорезистентности. При проведении седационной терапии больным с острой тяжелой черепно-мозговой травмой пропофолом, НКИ развивалась в меньшем числе случаев, в сравнении с оксидбутиратом натрия и тиопенталом, используемыми для этой же цели.

## NOSOCOMIAL INFECTION IN PATIENTS WITH ACUTE SEVERE BRAIN INJURY TRAUMA DEPENDING ON A TYPE OF SEDATION THERAPY

V.V. Unzhakov, V.V. Kovalev

(Regional clinical hospital № 2, Khabarovsk; Government Institute of Medical Postgraduate education, Irkutsk)

The purpose of this investigation was research of occurrence of frequency of nosocomial infection (NCI) depending on a type of sedation therapy in patients with acute severe brain injury trauma (BTI). In work 132 patients with BTI are investigated. As a result of carried out research it has been shown, that preventive indication of antibiotics does not prevent development NCI in patients with BTI. At carrying out of microbiological monitoring following activators by way of their importance are allocated: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Candida*. At carrying out sedation therapies propofol to patients with acute heavy BTI, NCI developed in less number of cases, in comparison with sodium oxybutirate and thiopentone used for same aim.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьев А.Н., Ивченко И.М. Анестезия и интенсивная терапия травмы центральной нервной системы. – СПб.: Мед. изд-во, 2002. – 128 с.
2. Старченко А.А. Клиническая нейроанестезиология: Справочное руководство / Под ред. акад. РАМН В.А. Хилько. – СПб.: Мед. изд-во, 2002. – 666 с.
3. Царенко С.В. Нейроанестезиология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. – М.: Медицина, 2005. – 352 с.
4. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: Изд-во ВМА, 2002. – 267 с.
5. Craven D.E., Steger K.A. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease // Chest. – 2005. – Vol. 108. – Suppl. 1. – P.16-21.

## ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГКИХ И УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

В.В. Шпрах, Е.В. Файзулина

(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)

**Резюме.** Для оценки эффективности экстракта гинкго билоба и этилметилгидроксипиридина сукцинат у больных ишемическим инсультом с легкими и умеренными когнитивными нарушениями обследовано 40 больных. Методом случайной выборки больные были разделены на 2 группы: больные первой группы получали этилметилгидроксипиридина сукцинат, второй – экстракт гинкго билоба. По данным результатов нейропсихологического обследования установлено, что экстракт гинкго билоба может применяться в лечении как легких, так и умеренных когнитивных нарушений у больных ишемическим инсультом, в то время как этилметилгидроксипиридина сукцинат предпочтительнее использовать у этих больных при легком когнитивном дефиците.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, когнитивные нарушения, лечение.

Среди заболеваний нервной системы, приводящих к стойкой утрате трудоспособности, сосудистые церебральные нарушения занимают первое место [8]. Исходом этих заболеваний часто являются когнитивные нарушения, включающие дефицит внимания и неспособность быстрой ориентации в меняющейся обстановке, снижение памяти, особенно на текущие события, замедленность мышления, быструю истощаемость при напряженной умственной работе, а как следствие и снижение качества жизни больных [5].

В течение двух последних десятилетий наблюдается интенсивная активизация исследований, касающихся разработки диагностических критериев, этиологии, патогенеза и лечения когнитивных расстройств. Это направление является одним из наиболее активно развивающихся в неврологии. Данное обстоятельство связано с возрастанием продолжительности жизни людей, особенно в экономически развитых странах, и обусловленным этим увеличением распространенности когнитивных нарушений; использованием новых технологий прижизненных и посмертных исследований функциональных и структурных характеристик головного мозга; внедрением в клиническую практику и перспективами создания новых лекарственных средств, направленных на лечение и профилактику когнитивных расстройств [11].

Большое место в проблеме когнитивных нарушений занимает вопрос об их связи с мозговым инсультом. Значимость его определяется большой частотой развития деменции у больных, перенесших инсульт, которая, по данным разных авторов, колеблется от 10 до 28,9% [16-18].

В подавляющем большинстве случаев деменция развивается постепенно, при этом тяжелым когнитивным нарушениям предшествуют менее выраженные расстройства. Когнитивные нарушения сосудистого генеза, не достигающие степени деменции, обозначаются как сосудистые умеренные когнитивные нарушения (англ. mild cognitive impairment, MCI). Использовать данный термин в 1997 г. предложил американский невролог R. Petersen. Умеренные когнитивные нарушения представляют собой недостаточность одной или нескольких когнитивных функций, выходящих за пределы возрастной нормы, но не ограничивающих повседневную активность, т.е. не вызывающих деменции. Умеренные когнитивные нарушения являются клинически очерченным синдромом. При нем когнитивные расстройства вызывают беспокойства самого больного и

обращают на себя внимание окружающих. Наряду с деменцией и умеренными когнитивными нарушениями целесообразно выделять также легкие когнитивные нарушения, когда последние выражены минимально и их объективизация требует применения весьма чувствительных нейропсихологических методик. Чаще всего легкие когнитивные нарушения проявляются снижением концентрации внимания и нарушениями кратковременной памяти. Несмотря на незначительную выраженность, легкие когнитивные нарушения могут вызывать беспокойство больного и снижение качества жизни. В последнее время проблема когнитивных нарушений на предметных стадиях привлекает все большее внимание [4]. Подчеркивается значительная распространенность этих нарушений в популяции. При этом выделение легких и умеренных сосудистых когнитивных нарушений крайне важно с практической точки зрения, поскольку на этой стадии цереброваскулярной недостаточности терапевтические мероприятия могут быть наиболее эффективными.

Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений преследует следующие цели: профилактика деменции, замедление темпа прогрессирования когнитивных расстройств, уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений для улучшения качества жизни больных и их родственников. Поэтому препаратами первого выбора являются лекарственные средства с нейропротективным эффектом. Такой эффект предполагается у так называемых сосудистых и метаболических препаратов [3].

При наличии когнитивных расстройств у больных с ишемическим инсультом может быть использован натуральный поливалентный церебропротектор экстракт гинкго билоба, обладающий антиоксидантными свойствами, способностью активировать метаболизм нейронов, улучшать реологические свойства крови и нормализовывать сосудистый тонус [12]. В основе ноотропного эффекта экстракта гинкго билоба, выявленного нейропсихологическими методами исследования, предположительно, лежат два основных механизма действия препарата. Во-первых, гемореологическая активность экстракта гинкго билоба приводит к увеличению концентрации глюкозы в коре головного мозга [12,15]. Во-вторых, препарат обладает холинергической активностью, увеличивая высвобождение ацетилхолина [13,14,15]. Оба эти механизма, возможно, и обуславливают характерный профиль действия экстракта гинкго билоба.

Также при наличии легких и умеренных когнитив-

ных расстройств у больных с ишемическим инсультом может быть использован этилметилгидроксипиридина сукцинат – препарат комбинированного действия. Этилметилгидроксипиридина сукцинат относится к группе антигипоксантов с ноотропными, анксиолитическими и антигипоксантными свойствами [6]. Механизм действия этилметилгидроксипиридина сукцината определяется его способностью стабилизировать биологические мембраны плазматических клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу в пределах определенных структур мозга [7]. Положительное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината при разных формах патологии установлено во многих исследованиях [1,2,9,10].

Целью нашего исследования была оценка эффективности экстракт гинкго билоба и этилметилгидроксипиридина сукцината у больных ишемическим инсультом с легкими и умеренными когнитивными нарушениями.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 40 больных (19 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 29 до 74 лет (средний возраст – 55,7 лет) с впервые развившимся ишемическим инсультом, без грубого неврологического дефицита и без афатических нарушений. В процессе расширенного нейropsychологического исследования использовались следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов, батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), проба Шульте, пробы на речевую активность (тест литеральных и категориальных ассоциаций). Для диагностики эмоциональных нарушений использовалась шкала тревоги Спилбергера, с помощью которой оценивались два типа тревоги: тревожность как черта личности и ситуационная тревога как переходящее клиническое состояние. Также оценивалась субъективная симптоматика: головная боль, головокружение, шум в ушах, общая слабость, снижение памяти (забывчивость, рассеянность), внутреннее напряжение (раздражительность, тревожность). Все больные методом случайной выборки были разделены на две клинические группы: 1 группа – 20 больных (9 мужчин и 11 женщин, средний возраст – 56,0 лет), из них у 11 (55%) больных были выявлены умеренные когнитивные нарушения (УКН), у 9 (45%) – легкие когнитивные нарушения (ЛКН); 2 группа – 20 больных (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст – 55,0 лет), из них у 11 (55%) больных были выявлены УКН,

у 9 (45%) – ЛКН.

В комплексе с базовой антигипертензивной терапией больные 1 группы получали этилметилгидроксипиридина сукцинат в таблетках по 125 мг 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев, больные 2- группы – экстракт гинкго билоба в таблетках по 40 мг 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев. В ходе исследования больные были дважды осмотрены врачом – до начала лечения и на 90-й день лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с определением средних величин и средней ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

После курса лечения 72% больных первой группы, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат, отметили значительное улучшение состояния, 18% – умеренное и 10% – незначительное. Из всех больных, ранее предъявлявших жалобы на какие-либо нарушения памяти, 38% после курса лечения жалоб не предъявляли, 34% – отмечали значительное улучшение в когнитивной сфере и 28% каких-либо изменений со стороны нарушений памяти не отметили; головная боль практически полностью перестала беспокоить 47% больных, имевших эту жалобу, у 6% жалобы на головную боль сохранялись и у оставшихся 47% больных отмечалось умеренное уменьшение цефалгии; головокружение и шум в ушах прекратились у 67% больных, имевших эту жалобу, у 33% данные симптомы значительно уменьшились.

Результаты нейропсихологического тестирования у больных, принимавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, показали объективное улучшение когнитивных функций. Достоверно увеличился средний балл ( $p < 0,001$ ) по краткой шкале оценки психического статуса у больных с легкими когнитивными нарушениями, уменьшилось среднее время выполнения ими пробы Шульте, также отмечалась положительная динамика при проведении теста рисования часов. У больных с легкими когнитивными нарушениями значительно улучшились показатели при проведении батареи тестов лобной дисфункции ( $p < 0,05$ ), зафиксировано достоверное увеличение речевой активности больных: увеличилось количество слов при выполнении пробы на ассоциации. У больных с умеренными когнитивными на-

Таблица 1

Результаты нейропсихологического исследования у больных ишемическим инсультом с легкими и умеренными когнитивными нарушениями на фоне лечения этилметилгидроксипиридина сукцинатом

Нейропсихологические тесты	УКН (n=20)		ЛКН (n=20)	
	до лечения	через 90 дней лечения	до лечения	через 90 дней лечения
	КШОПС (баллы)	24,7±1,009	25,5±1,13	27,2±0,67
Тест рисования часов (баллы)	6±1,55	6,8±1,99	8,6±0,73	9,7±0,71**
Литеральные ассоциации (кол-во слов)	4,6±1,57	5,3±1,62	8,4±1,33	9,6±1,59
Семантические категориальные ассоциации (кол-во слов)	10,6±0,69	11±0,77	12,7±1,17	13,6±1,3*
БТЛД (баллы)	14,09±1,58	14,36±1,8	17,1±0,93	17,8±0,67*
Опросник тревожности Спилбергера, ситуационная тревожность (баллы)	46,3±3,93	42,5±2,38*	45,1±4,6	40,6±3,4**
Опросник тревожности Спилбергера, личностная тревожность (баллы)	48,6±4,63	44,9±4,9**	44,1±5,58	39,2±5,33*
Тест Шульте (сек.)	118,3±23,3	102,3±22,1*	69,4±18,5	45,3±12,9**

Примечание для табл. 1 и 2: звездочками обозначены статистически достоверные различия показателей «через 90 дней лечения» с показателями «до лечения»: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ .

рушениями результаты нейропсихологического исследования были несколько ниже по сравнению с таковыми у больных с легкими когнитивными нарушениями: достоверные различия ( $p < 0,001$ ) отмечались лишь при выполнении пробы Шульте (табл. 1).

У 89% больных второй группы, принимавших экстракт гинкго билоба, констатировали значительное улучшение самочувствия и общего состояния, 11% больных отметили умеренное улучшение. Значимое улучшение в когнитивной сфере отметило чуть больше половины (56%) пролеченных больных, отметивших, что ранее беспокоящие их нарушения практически исчезли полностью, у 31% больных сохранились незначительные изменения, а 13% больных значимого улучшения памяти не отметили. Положительную динамику отметили больные, предъявлявшие жалобы на головную боль: у 57% она практически исчезла полностью, а у 43% стала менее выраженной и уменьшилась частота ее возникновения. Головокружение, шум в ушах по оценке самих больных перестали беспокоить 65% из них.

их группах уменьшилась выраженность не только когнитивных, но и эмоциональных расстройств. Так, в первой группе из всех больных, ранее предъявлявших жалобы на чувство тревоги, страха, боязни чего-либо, 48% больных отметили выраженное улучшение состояния, т.е. данные симптомы прошли полностью или стали намного менее выраженными, 34% больных охарактеризовали улучшение своего внутреннего состояния как умеренное и 18% больных сочли какие-либо изменения незначительными. При анализе динамики данных жалоб у больных второй группы были зафиксированы аналогичные результаты: у 50% – значительное улучшение, у 33% – умеренное и 17% – незначительное улучшение. У больных в обеих группах зафиксировано достоверно значимое улучшение показателей тревожности по шкале Спилбергера (табл. 1, 2).

Таким образом, в результате проведенного исследования была выявлена эффективность экстракта гинкго билоба и этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении больных ишемическим инсультом с когнитив-

Таблица 2

Результаты нейропсихологического исследования у больных ишемическим инсультом с легкими и умеренными когнитивными нарушениями на фоне лечения экстрактом гинкго билоба

Нейропсихологические тесты	УКН (n=20)		ЛКН (n=20)	
	до лечения	через 90 дней лечения	до лечения	через 90 дней лечения
	КШОПС (баллы)	24,7±0,9	26±1,34**	26,9±0,79
Тест рисования часов (баллы)	6,3±1,5	8,1±1,64**	8,4±1,01	9,8±0,44**
Литеральные ассоциации (количество слов)	5,2±2,23	7,6±2,43**	9,1±0,6	11,6±0,53**
Семантические категориальные ассоциации (количество слов)	9,7±0,8	12,1±1,14**	11,6±0,88	14,2±1,3**
БТЛД (баллы)	14,8±1,54	15,7±1,63**	17,6±0,73	18
Опросник тревожности Спилбергера, ситуационная тревожность (баллы)	46,7±4,92	42,8±6,52**	46±4,87	41,1±3,3*
Опросник тревожности Спилбергера, личностная тревожность (баллы)	46,7±6,08	43,5±6,07**	45,6±7,88	40,4±4,78*
Тест Шульте (сек.)	147,3±21,8	122,7±28,3**	87,2±47,7	56,2±34,6*

При сравнении результатов нейропсихологического тестирования до и после лечения у больных, получавших экстракт гинкго билоба, были зафиксированы достоверно значимые результаты ( $p < 0,001$ ) как у больных с легкими когнитивными нарушениями, так и с умеренными когнитивными нарушениями. Выраженная положительная динамика отмечалась при выполнении краткой шкалы оценки психического статуса, теста рисования часов, уменьшилось время выполнения пробы Шульте (достоверно – у больных с умеренными когнитивными нарушениями), а также улучшились показатели речевой активности (табл. 2).

После курса лечения у большинства больных в обе-

ними нарушениями легкой и умеренной степени выраженности. По данным субъективной оценки своего состояния самими больными, значимых различий в эффективности экстракта гинкго билоба и этилметилгидроксипиридина сукцината выявлено не было. По данным результатов нейропсихологического тестирования, отмечено практически одинаковое положительное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината и экстракта гинкго билоба на когнитивные процессы у больных с легкими когнитивными нарушениями, в то время как при умеренных когнитивных нарушениях эффективность экстракта гинкго билоба была выражена в большей степени.

## TREATMENT OF LIGHT AND MODERATE COGNITIVE INFRINGEMENTS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC INSULT

V.V. Shprah, E.V. Fajzulina  
(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

For an estimation of efficiency ginkgo biloba and mexidoli in patients with an ischemic insult with light and moderate cognitive infringements 40 patients were survived. Patients have been divided by a method of casual sample into 2 groups: patients of the first group received mexidoli, the second group – ginkgo biloba. According to results neuropsychological inspections it is established, that ginkgo biloba can be applied in treatment both light, and moderate cognitive infringements in patients with an ischemic insult, while mexidoli is more preferable to use in these patients in light cognitive deficiency.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В. и др. Применение мексидола при тревожных расстройствах // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». — М., 1997. — С.242.
2. Давыдова И.А., Телешова Е.С., Стоняков С.А. и др. Результаты клинического исследования ноотропного компонента действия мексидола // Симпозиум «Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека»: Материалы. — Тюмень, 1997. — С.166-167.
3. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — Т. 3, № 4. — С.69-75.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 160 с.
5. Дамулин И.В. Сосудистые легкие когнитивные нарушения // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, №5. — С.10-11.
6. Кадин И.М. Применение препарата «Мексидол» для лечения больных, перенесших инсульт // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Приложение 1. — С.28-31.
7. Косенко В.Г., Карагезян Е.А., Лулева Л.В., Смоленко Л.Ф. Применение мексидола в психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2006. — № 6. — С.38-41.
8. Лазода О.В. Лечение нарушений памяти у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 22. — С.1259-1262.
9. Пятницкий А.Н., Телешова Е.С., Яковлева О.Б. Использование мексидола в лечении осложнений психофармакотерапии у больных позднего возраста // Бюллетень Всесоюзного Центра по безопасности активных веществ. Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксицина и мексидола. — М., 1992. — С.58-60.
10. Стоняков С.А., Телешова Е.С., Давыдова И.А. Применение мексидола при лечении больных с тревожными расстройствами // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». — М., 1997. — С.297.
11. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. — 2006. — Приложение №1. — С.4-12.
12. Chung K.F., Deni G., McCusker M., et al. Effect of ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P.248-251.
13. DeFeudis F.G. Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications. — Paris: Editions Scientifiques Elsevier, 1991. — P.68-73.
14. Kanowsky S. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract (Egb 761) in outpatients suffering from primary degenerative dementia of the Alzheimer's type and multi-infarct dementia // Adv. in Ginkgo Biloba Extract Res. — Paris, 1995. — Vol. 4. — P.149-158.
15. Klejen J., Knipschild P. Ginkgo biloba // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P.1136-1139.
16. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., Kaste M. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study (SAM) cohort // Stroke. — 1997. — № 28. — P.785-792.
17. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski P., et al. Clinical determinants of poststroke dementia // Stroke. — 1998. — № 29. — P.75-81.
18. Tatemichi T.K., Foulkes M.A., Mohr J.P., et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort: prevalence, incidence, risk factors, and computed tomography findings // Stroke. — 1990. — № 21. — P.858-866.

© ТЮКАВИН О.А., КУКЛИН И.А., ДВОРНИЧЕНКО В.В., МАНЬКОВА Т.Л., КУРЬЯНОВА М.Э. — 2008

## ВЕРОЯТНОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ СОСКОВОАРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.А. Тюкавин, И.А. Куклин, В.В. Дворниченко, Т.Л. Манькова, М.Э. Курьянова

(Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор — д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

**Резюме.** Проведен морфологический анализ сосковоареолярного комплекса (САК) у больных раком молочной железы. Вероятность поражения САК при раке молочной железы — 3,9%. Факторами, от которых зависит вовлечение САК в опухолевый процесс, являются: объем опухоли, определяемый клинически, и расстояние от ее края до ареолы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, сосковоареолярный комплекс, кожноберегающая мастэктомия.

Лечение рака молочной железы (РМЖ) является сложной и многофакторной задачей, стоящей перед современной онкологией. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном интенсивном росте заболеваемости и смертности от этой патологии в разных странах. В России ежегодно регистрируется более 46 тыс. новых случаев РМЖ, что в структуре онкологической заболеваемости женского населения составляет 19%.

Общее число умерших от РМЖ увеличилось с 12,5 тыс. в 1983 г. до 22,7 тыс. чел. в 2003 г., т.е. прирост составил 10,2 тыс. чел. (85%) [4].

Благодаря совершенствованию методов лекарственной и лучевой терапии появилась возможность выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств. В случае, когда выполнение радикальной резекции противопоказано, больной производится радикальная мастэктомия, что является для женщины серьезной психологической травмой. Подкожная мастэктомия в сочетании с одномоментной реконструкцией молочной железы в значительной мере позволяет нивелировать физический и моральный дефект.

Все это заставляет пересматривать, казалось бы, ус-

тоявшиеся каноны. Одним из них является отношение к соску, как наиболее опасному месту в рецидивировании болезни. При мастэктомии по поводу рака удаленные сосковоареолярного комплекса (САК) считаются необходимым. Основанием для этого является указание на существование лимфатического дренажа от ткани молочной железы к соску и далее в субареолярное сплетение Саппея [13]. Указанный автор изучал лимфооток на лактирующих молочных железах. Более поздними работами установлено, что лимфатический дренаж в молочных железах, не находящихся в состоянии лактации, осуществляется в направлении к глубокому грудному лимфатическому сплетению, минуя сосок [7,14].

Сохранение сосковоареолярного комплекса значительно улучшает эстетические результаты реконструкции молочной железы. Вид реконструированных сосков в настоящее время значительно уступает естественным [9]. Со временем размеры созданного соска уменьшаются, либо он вовсе исчезает [6].

Транспортируемая, или татуированная ареола часто пигментируется [10].

Определены степени вовлеченности САК в опухо-

левый процесс и возможности его сохранения при оперативном лечении по поводу рака молочной железы предпринимались многими исследователями, причем единого мнения на показания для этого нет.

R.G. Parry и соавт. (1977) у 200 больных обнаружил в 8% поражение САК опухолевым процессом [12]. M.W. Kissen, A.E. Kark (1987) при ретроспективном гистологическом анализе 100 случаев операбельного РМЖ не нашли микроскопических включений в САК, если опухоль располагалась далее 2 см от края ареолы. Вовлечение САК найдено в 16 случаях, в каждом из этих случаев опухоль локализовалась в центральном квадранте. Из этого исследования выявлено, что сохранение САК может быть предпринято при мастэктомии, если опухоль маленькая и находится на периферии, при макроскопически неизменном соске и если срочный гистологический анализ подсосковой зоны показывает отсутствие опухолевой инвазии. Используя эти критерии, САК были сохранены у 20 из 60 больных. После наблюдения в среднем в течение 50,4 мес., сохранение соска не связано с каким-нибудь проявлением местных рецидивов [8].

S.C.R. Bishop и соавт. (1990) выполнил мастэктомию с сохранением соска и одномоментной реконструкцией молочной железы торакодорзальным лоскутом (ТДЛ) и силиконовым имплантатом у 87 женщин. Пальпируемая опухоль была дальше, чем 3 см от соска. Отсутствие рецидива в соске в течение 3,9 лет отмечалось у 63 женщин. Рецидив в соске был выявлен за это время у 3 (9, 18, 37 мес. после операции) больных с мультицентричной формой болезни [5].

S. Ouga и соавт. (1994) и W. Zuo и соавт. (1997) считают, что мастэктомия с сохранением соска может являться стандартной операцией при 1-2 стадиях РМЖ [11,15].

Цель нашего исследования: определить показания и противопоказания для сохранения сосковоареолярного комплекса при подкожной мастэктомии.

#### Материалы и методы

В отделении маммологии Иркутского областного онкологического диспансера с 2000 по 2001 годы проведено морфологическое исследование 258 препаратов молочных желез, удаленных по поводу рака, на предмет выявления опухолевых клеток в соске. Возраст больных от 32 до 81 года. Определялись размеры опухоли, ее локализация, гистологический тип, степень злокачественности или патоморфоза, расстояние от края опухоли до соска, число пораженных метастазами лимфоузлов. Кроме того, в статистический анализ были включены возраст больных на момент операции, наличие или отсутствие предоперационной лучевой и химиотерапии, условный объем опухоли (перемножение трех максимальных ее размеров), условная площадь ее проекции на кожу (перемножение двух ее размеров, определяемых клинически).

Опухоли Педжета в исследование не включались.

Распределение препаратов по стадиям рака молочной железы показано на таблице 1.

В 34 случаях опухоль локализовалась в центральном квадранте. В 172 (66,6%) случаях отмечалась инфильтративно-протоковая форма опухоли. У 157 (60,9%) поражение лимфатических узлов не было отмечено, у 49 (19,0%) больных найден метастаз в 1 лимфоузле, у 23 (8,9%) – в 2, у 29 (11,2%) – в 3 и больше. 142 (55,0%) больные получали дооперационную химио- или лучевую терапию.

Методы морфологического исследования и математического анализа

Гистологически определялся факт вовлечения или не вовлечения соска в опухоль. Для этого через сосок проводились параллельные сагиттальные разрезы через 0,3 мм, таким образом, обеспечивалось исследование большинства протоков соска. Окраска препаратов выполнялась по стандартной методике с гематоксилин – эозином [1].

Таблица 1

#### Распределение исследованных препаратов по стадиям РМЖ

Стадии РМЖ	Количество препаратов, шт (%)
T1N0M0	28 (10,8)
T1N1M0	8 (3,1)
T1N2M0	1 (0,4)
T2N0M0	106 (41)
T2N1M0	61 (23,6)
T2N2M0	3 (1,2)
T3N0M0	10 (3,9)
T3N1M0	15 (5,8)
T3N2M0	4 (1,6)
T4N0M0	5 (2,0)
T4N1M0	12 (4,6)
T4N2M0	5 (2,0)
ИТОГО	258 (100)

Анализируются следующие признаки: локализация опухоли по квадрантам, гистологический тип опухоли, степень злокачественности, условная площадь проекции опухоли, геометрическая величина проекции опухоли на кожу, условный объем опухоли, геометрическая величина, аппроксимирующая опухоль куба, расстояние от края ареолы до края опухоли, количество лимфоузлов, вовлеченных в опухолевый процесс, вовлечение в опухолевый процесс САК, предоперационная лучевая и химиотерапия, лечебный патоморфоз опухоли, возраст больных на период операционного вмешательства.

Для анализа исходных данных был применен корреляционный анализ [2,3]. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В 10 (3,9%) случаях был обнаружен рост опухоли в соске. В стадиях рака молочной железы однообразия не отмечалось: T1N0M0 – 1, T2N0M0 – 2, T2N1M0 – 3, T3N0M0 – 1, T3N1M0 – 2, T4N2M0 – 1.

Инфильтративно-протоковая форма опухоли встретилась в семи случаях, по одному – дольковый, слизистый и сочетание протокового с дольковым раком. У шести больных была предоперационная лучевая и химиотерапия. Все опухоли располагались или под соском или в непосредственной близости от него, максимальное расстояние от края опухоли до соска – 1,5 см.

Анализ показал, что существует связь вовлечения САК в опухолевый процесс только от величины расстояния края опухоли до края ареолы и от условных площади и объема опухоли. Все прочие анализируемые признаки не коррелируются с вовлечением САК напрямую, однако, нельзя отрицать, что они вносят свой вклад за счет собственной корреляции с напрямую связанными признаками. Можно привести схему корреляционной связи (рис. 1).

Как видно из схемы, практически все анализируемые признаки коррелируют с вовлечением САК в опухолевый процесс. Однако их вклад будет контролироваться тремя признаками, коррелирующими напрямую, что позволяет использовать в дальнейшем анализе закономерности вовлечения САК в наблюдаемый опухолевой процесс только значения этих признаков.

Из трех признаков, напрямую связанных с вероятностью вовлечения САК в опухолевый процесс, два (площадь и объем) имеют одинаковую природу и взаимосвязаны между собой.

Нам остается найти зависимость

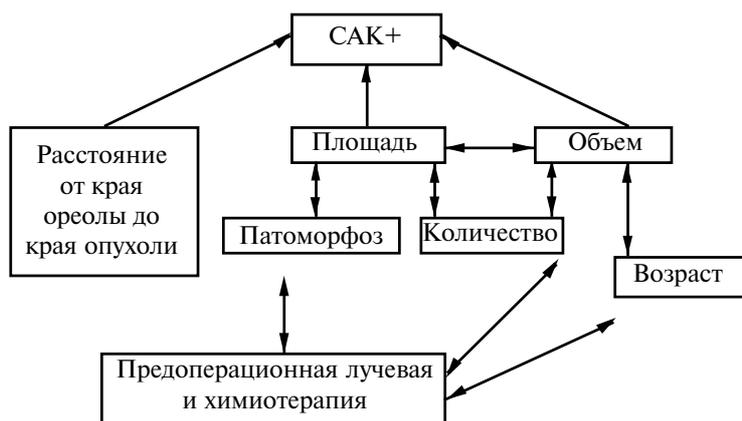


Рис. 1. Схема корреляционной связи анализируемых признаков.

$$p(\text{CAK}) = f(R_c, S_{on}), \quad (1)$$

где  $p(\text{CAK})$  – вероятность вовлечения САК в опухолевый процесс;  $R_c$  – расстояние от края ареолы до края опухоли;  $S_{on}$  – площадь опухоли.

Необходимо сохранить размерность признаков. Так как вероятность появления события – безразмерная величина, изменяемая в пределах от 0 до 1, то и искомым функционал желательно перевести в безразмерные величины. Для этого достаточно вместо площади опухоли в формуле использовать корень ее величины. Тогда в качестве функционала мы будем иметь также безразмерную величину в интервале от 0 до некоторого конечного значения

$$p(\text{CAK}) = f\left(\frac{R}{\sqrt{S}}\right),$$

## THE PROBABILITY OF DAMAGE OF NIPPLE AREOLA COMPLEX IN BREAST CANCER PATIENTS BY RESULTS OF MORPHOLOGICAL TESTS

O.A. Tukavin, I.A. Kuklin, V.V. Dvornichenko, T.L. Mankova, M.A. Kurianova  
(Irkutsk Regional Oncological Center)

The morphological analysis of the nipple-areola complex (NAC) is organized beside in the patient with the cancer of the mammary gland. The factors from which depends the involvement of NAC in the tumored process are a conditional size of the tumor and the distance from its edge before the areola.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. – М.: Медицина, 1994. – 510 с.
2. Ефремов А.Ф., Ярыгина В.А. Применение статистики при обработке клинических и экспериментальных данных. – Киров: Волго-Вятское книж. изд-во, 1966. – 83 с.
3. Зельдович Я.Б., Мышкис А.Д. Элементы прикладной математики. – М.: Наука, 1972. – 592 с.
4. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 13 с.
5. Bishop C.C.R., Singh S., Nash A.G. Mastectomy and breast reconstruction preserving the nipple // Annals of Royal College of Surgeons of England. – 1990. – Vol. 72. – P.87-89.
6. Bostwick J. Breast reconstruction: a comprehensive approach // Br. J. Surg. – 1979. – Vol. 6. – P.143-145.
7. Handley R.S. The early spread of breast carcinoma and its bearing on operative treatment // Br. J. Surg. – 1964. – № 51. – P.206-208.
8. Kissen M.W., Kark A.E. Nipple preservation during mastectomy // Br. J. Surg. – 1987. – Vol. 74. – P.58-61.
9. Lemperle G., Exner K. Verschiedene Möglichkeiten der Mamillenrekonstruktion // Chirurg. – 1989. – Vol. 60, № 9. – P.627-630.
10. Nakagawa T., Yano K., Hosokawa K. Cryopreserved autologous nipple-areola complex transfer to the reconstructed breast // Plast. Rec. Surg. – 2003. – Vol. 111, № 1. – P.141-148.
11. Oura S., Sakurai T., Yoshimura G., et al. Nipple-preserved mastectomy as a standard operation for p-stage I, II breast cancer // Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi. – 1994. – Vol. 95, № 12. – P.887-892.
12. Parry R.G., Cochran T.C., Wolford F.G. When is there nipple involvement in carcinoma of the breast? // Plast. Rec. Surgery. – 1977. – Vol. 59, № 4. – P.535-537.
13. Sappey P.C. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considere chez l'homme et les vertebres. – Paris: Lecosnier, 1885. – P.85-101.
14. Turner – Warwick R.T. The lymphatics of the breast // Br. J. Surg. – 1958. – № 46. – P.574-582.
15. Zuo-W., Yi-L., Wang-Y. Clinical research of nipple-areola preserved mastectomy and one-stage breast reconstruction with rectus abdominis musculocutaneous flaps // Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih. – 1997. – Vol. 77, № 7. – P.491-493.

где  $p(\text{CAK})$  – зависимость вероятности вовлечения САК в опухолевый процесс,  $R$  – расстояние от края ареолы до края опухоли и  $S$  – условная площадь опухоли.

Суть формулы сводится к следующему: если после подстановки значений получается число менее 0,33 – то существует большая вероятность вовлечения соска в опухоль, если же выходит число более 0,33 – то вовлечение соска в опухоль не происходит никогда.

Данные для формулы берутся достаточно просто, с помощью обычной измерительной ленты или рулетки. Измеряются два размера опухоли ( $a$  и  $b$ ), их произведение дает условную площадь опухоли –  $S$ . Определяется расстояние от края опухоли до края ареолы –  $R$ . Данные подставляются в формулу.

Таким образом, частота вовлечения сосковоареолярного комплекса в опухолевый процесс при современном состоянии радикального лечения рака молочной железы составляет 4%. Существует прямая корреляционная связь вовлечения САК в опухолевый процесс с величиной расстояния от края опухоли до края ареолы и с геометрическими размерами опухоли. При проведении подкожной мастэктомии предложена математическая модель безопасности сохранения САК. Согласно ее, при отношении расстояния от края опухоли до края ареолы к площади опухоли как 1:9 вероятность вовлечения САК в опухоль равна 0.

## ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА КАК ФАКТОР РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ВЗРОСЛОГО ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Н.М. Балабина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Балабина)

**Резюме.** Статья посвящена исследованию взаимосвязи между уровнем антропогенного загрязнения атмосферного воздуха и состоянием первичной заболеваемости взрослого городского населения железодефицитными анемиями. Установлено, что техногенное загрязнение атмосферного воздуха служит этиологическим фактором, способствующим снижению фагоцитарной активности лейкоцитов и увеличению первичной заболеваемости железодефицитной анемией.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, загрязнение атмосферного воздуха

Известно, что на здоровье населения оказывают воздействие многочисленные факторы как эндогенного, так и экзогенного происхождения [5,6]. В частности, загрязнение атмосферного воздуха вызывают ухудшение здоровья населения [1,2]. При этом эколого-зависимая патология может проявляться как в виде специфических ответов на воздействие конкретных вредных факторов среды обитания, так и в виде роста неспецифических заболеваний [7,10]. Развитие неспецифических патологических процессов, как правило, связано с субпороговым и пороговым действием химических факторов техногенного загрязнения [9,11]. К «болезням риска» относятся новообразования, заболевания нервной системы и органов чувств, верхних дыхательных путей, органов пищеварения, мочеполовой системы, кожи и подкожной клетчатки [7,13]. Многие из этих «болезней риска» могут обуславливать развитие дефицита железа у взрослых горожан. Поэтому проведение гигиенического исследования антропогенного загрязнения атмосферного воздуха с учетом его возможного влияния на формирование первичной заболеваемости взрослого городского населения железодефицитной анемией (ЖДА), установлением распространенности ЖДА в районе интенсивного загрязнения, на наш взгляд, поможет расшифровать причинно-следственные связи между уровнем загрязнения атмосферного воздуха и первичной заболеваемостью ЖДА взрослых горожан Сибири.

В связи с вышесказанным нами поставлена следующая цель исследования: дать гигиеническую оценку антропогенного загрязнения атмосферного воздуха, как фактора способствующего развитию железодефицитных анемий среди взрослого городского населения Сибири (на примере г. Иркутска).

### Материалы и методы

Для характеристики загрязнения атмосферного воздуха городской среды были использованы отчетные материалы территориального управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды и Центра Госсанэпиднадзора в г. Иркутске за период с 1999 по 2005 годы. Степень загрязнения атмосферного воздуха комплексом вредных примесей оценивалась по суммарному показателю загрязнения, учитывающему класс опасности вредных веществ и эффект суммации [3]. Гигиеническая оценка различий районов города была проведена с помощью метода эколого-гигиенического ранжирования территорий по комплексным показателям загрязнения атмосферного воздуха и здоровья населения. Анализ состояния здоровья популяции взрослых горожан проводился по общепринятым методикам, рекомендованным Минздравом РФ и рядом авторов [4].

Оценка состояния здоровья производилась по отноше-

нию суммарного показателя первичной заболеваемости на территории города Иркутска к областному показателю, на территории района – к региональному показателю города.

С целью установления взаимосвязи между показателем антропогенного загрязнения атмосферного воздуха и первичной заболеваемости ЖДА и ее причинными болезнями проведен корреляционный анализ, исследованы показатели фагоцитоза.

С целью установления распространенности ЖДА в районах с различным уровнем антропогенного загрязнения атмосферного воздуха проведено эпидемиологическое исследование (скрининговое анкетирование по унифицированной карте для выявления железодефицитных состояний у 59.649 человек в возрасте от 18 до 70 лет; средний возраст обследованных составлял  $49,1 \pm 3,4$  года). Одновременно исследовался показатель гемоглобина, а при наличии сидеропенической симптоматики или сниженного уровня гемоглобина и показателей обмена железа. Формирование выборки, т.е. выбор контингентов среди населения в обследуемых районах (Октябрьском, Кировском, Куйбышевском, Свердловском и Ленинском) составлял 7-10% от общего количества населения, что позволяло в последующем провести необходимую экстраполяцию результатов наблюдения на население, проживающее в данных условиях [8]. Данные представлялись в виде средних (M) и стандартных отклонений (SD). Использовались t-критерий Стьюдента и корреляционный анализ по Спирмену. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Установлено, что с 1999 по 2005 годы отмечалось увеличение уровня загрязнения атмосферного воздуха Иркутска по пяти веществам (диоксид серы, оксид углерода, диоксид азота, формальдегид). Суммарный показатель загрязнения атмосферного воздуха по 7 веществам (взвешенные вещества, диоксид серы, диоксид азота, оксид углерода, оксид азота, сульфаты, формальдегид) оставался в течение всего периода наблюдения стабильно высоким. Анализ экологической ситуации в 5 районах города показал, что контрастными по уровню значений гигиенических рангов (рассчитанных по показателям загрязнения атмосферного воздуха, первичной заболеваемости и показателю здоровья взрослого городского населения) районами оказались Октябрьский («условно чистый») и Свердловский («условно грязный») районы ( $p < 0,05$ ).

По данным эпидемиологического исследования распространенность ЖДА среди взрослых горожан, проживающих в районе интенсивного загрязнения (Свердловского), была в 2 раза соответственно выше распространенности ЖДА среди аналогичного населения «условно чистого» (Октябрьского) района (159,9 против 76,5 на 1000,0 взрослого населения соответственно).

Установлена умеренная корреляционная связь между показателем первичной заболеваемости ЖДА и уровнем суммарного загрязнения атмосферного воздуха как

в «условно» грязном, так и «условно» чистом районах ( $r=0,59$  и  $r=0,50$  соответственно). В «условно» грязном районе также наблюдалась выраженная корреляционная связь между уровнем первичной заболеваемости ЖДА и концентрацией в атмосферном воздухе диоксида азота ( $r=0,72$ ) как одного из показателей суммарного загрязнения атмосферного воздуха продуктами сгорания топлива.

Средние показатели сывороточного железа и КНТ у лиц с ЖДА, проживающих в «условно грязном» районе были достоверно ( $p<0,05$ ) ниже по сравнению с больными ЖДА, проживающими в «условно чистом» районе. При этом количество больных с ЖДА легкой, средней и тяжелой степени в обоих районах достоверно не отличалось друг от друга ( $p>0,05$ ). Обнаружена обратная корреляционная зависимость между показателем суммарного загрязнения атмосферного воздуха и уровнем сывороточного железа ( $r=-0,62$ ,  $p<0,01$ ). Таким образом, чем выше была степень суммарного загрязнения атмосферного воздуха, тем больше истощались запасы железа у взрослых горожан.

Одним из возможных патогенетических механизмов развития дефицита железа при существующем уровне антропогенного загрязнения может быть угнетение фагоцитарного звена иммунитета. Проведено исследование показателей фагоцитоза у 206 больных с дефицитом железа и 157 взрослых горожан без дефицита железа, из которых 193 человека проживало в «условно грязном» и 170 — в «условно чистом» районах.

У здоровых горожан, проживающих на территории «условно чистого» района, показатели фагоцитоза не имели достоверных отличий от нормативных показателей ( $p>0,05$ ).

У здоровых жителей «условно грязного» района про-

цент фагоцитоза снижался до  $55,3\pm 4,2$ , фагоцитарное число — до  $4,6\pm 0,6$ , пик спонтанной и индуцированной хемилуминисценции — до  $2,3\pm 0,1$  и  $29,6\pm 4,1$  соответственно ( $p<0,05$ ). Наблюдалась выраженная обратная корреляция между суммарным загрязнением атмосферного воздуха и процентом фагоцитоза ( $r=-0,70$ ).

У лиц с ЖДА независимо от района проживания отмечалось достоверное снижение показателей фагоцитарной активности, что могло быть связано с дефицитом железа. Снижение показателей фагоцитоза оказалось достоверно более выраженным у больных с ЖДА, проживавших в «условно грязном» районе ( $p<0,05$ ). Как известно, иммунная система является одной из важнейших систем организма и во многом определяет степень здоровья человека и его адаптационные возможности [12]. Это подтверждалось не только более высоким уровнем распространенности ЖДС, но и более высоким показателем первичной заболеваемости респираторными заболеваниями лиц с ЖДА, проживающими в районе интенсивного загрязнения (899,3 на 1000,0 против 516,5 на 1000,0 взрослого населения «условно чистого» района) ( $p<0,001$ ).

Таким образом, установленная обратная корреляционная зависимость между показателем суммарного загрязнения атмосферного воздуха и уровнем сывороточного железа взрослых горожан ( $r=-0,62$ ) позволяет рассматривать антропогенное загрязнение атмосферного воздуха как универсальный фактор, способствующий развитию ЖДА. Распространенность железодефицитных состояний в районе интенсивного загрязнения в 2,5 раза выше по сравнению с районом менее интенсивного загрязнения, что связано с угнетением фагоцитарного звена иммунитета у взрослых горожан этого района и вследствие этого высоким уровнем первичной заболеваемости причинными болезнями ЖДА.

## POLLUTION OF ATMOSPHERIC AIR AS A RISK FACTOR OF FORMATION IRON DEFICIENCY ANEMIAS IN ADULT URBAN POPULATION

N.M. Balabina

(Irkutsk State Medical University)

The work is devoted to research of interrelation between a level of anthropogenous pollution of atmospheric air and a condition of primary morbidity of adult urban population with iron deficiency anemia. It is established, that technogenic pollution of atmospheric air serves as the factor promoting decrease of fagocitatorial activity of leukocytes and increase in primary morbidity with chronic iron deficiency anemia.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Большаков А.М., Большаков А.М., Осипова В.Н. и др.* Оценка риска влияния загрязнения атмосферного воздуха бензолом на здоровье населения // Гигиена и санитария. — 2006. — № 6. — С.24-27.
2. *Бонашевская Т.И., Фельдман Ю.Г., Шестакова Л.А. и др.* Комплексный подход к оценке состояния здоровья детей Москвы в районах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха (методологические, гигиенические и клинические аспекты) // Гигиена и санитария. — 1992. — № 11-12. — С.24-27.
3. *Буштуева К.А.* Выбор зон наблюдения в крупных промышленных городах для выявления влияния атмосферных загрязнений на здоровье населения // Гигиена и санитария. — 1985. — № 1. — С.4-6.
4. *Буштуева К.А., Случанко И.С.* Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды. — М.: Медицина, 1979. — 160 с.
5. *Даутов Ф.Ф., Тагиров Ш.Х., Галлиев Р.Х.* Заболеваемость населения пиелонефритом на территориях с разным уровнем антропогенной нагрузки // Гигиена и санитария. — 2002. — № 1. — С.25-27.
6. *Зайкова З.А.* Гигиеническая оценка городской среды в Сибири и ее влияние на здоровье населения (на примере города Иркутска): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1999. — 20с.
7. *Кучма Р.В.* Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье детей и подростков // Гигиена и санитария. — 2002. — № 6. — С.51-53.
8. *Лисицын Ю.П.* От социальной гигиены к социальной медицине // Здравоохранение Российской Федерации. — 1993. — № 11. — С.24-28.
9. *Литвинцев А.Н., Лысак Л.И., Гаськова Н.П.* Влияние загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость детей // Сибирский медицинский журнал. — 1995. — № 3. — С.31-37.
10. *Нагорный С.В., Маймулов В.Г., Олейников Е.В. и др.* Гигиеническая диагностика экологически обусловленных неинфекционных болезней // Гигиена и санитария. — 2002. — № 6. — С.53-57.
11. *Непомнящих Н.П.* Влияние загрязнения атмосферного воздуха и фактического питания на заболеваемость детей г. Иркутска // Состояние здоровья населения города Иркутска в связи с техногенным загрязнением окружающей среды. — Иркутск, 2000. — 33 с.
12. *Степанова Н.В.* Иммунный статус у детей в условиях загрязнения крупного города тяжелыми металлами // Гигиена и санитария. — 2003. — № 5. — С.42-46.
13. *Шешунов И.В., Гильмиярова Ф.Н., Гергель Н.И. и др.* Зависимость заболеваемости населения от специфических промышленных выбросов // Гигиена и санитария. — 2005. — № 3. — С.5-9.

## ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.Д. Либердовская, И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, М.А. Комарова

(Красноярская государственная медицинская академия им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Аргюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д.м.н., проф. В.А. Шульман)

**Резюме.** Целью исследования явился поиск простых и легко распознаваемых характеристик телосложения, достоверно чаще встречающихся у больных с бронхиальной астмой (БА). Проведено семейное обследование 52 больных с бронхиальной астмой различной степени тяжести и этиологии. Из них 15 мужчин и 37 женщин (1-я группа). Во 2-ю группу вошли 152 их родственника первой, второй и третьей степени родства обоего пола. В контрольную группу вошли 89 пробандов обоего пола без клинических признаков БА и 192 их родственника первой и второй степени родства (3-я группа). По результатам исследования среди больных астмой мужчин и их здоровых родственников достоверно преобладали лица с астеническим типом конституции. Среди женщин, больных БА, и их здоровых родственников достоверно преобладал стенопластический тип конституции. В целом можно предположить, что несбалансированность стенопластического типа для женщин и астенического для мужчин является фактором, предрасполагающим к развитию бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** соматотип, бронхиальная астма.

Бронхиальная астма (БА) занимает в структуре патологии человека одно из ведущих мест. По современным эпидемиологическим данным ее распространенность в большинстве стран мира среди взрослого населения составляет 5-7%, в детской популяции до 10%. В нашей стране БА страдают около 7 миллионов человек (по экспертной оценке А.Г. Чучалина) [4,5].

Бронхиальная астма – одна из самых актуальных медико-социальных проблем не только по распространенности, но и по тяжести течения, нередко инвалидизирующего характера и низкого качества жизни у многих больных. По сложности диагностики и терапии, затратам на лечение, данная нозология занимает ведущее место среди других хронических неинфекционных заболеваний [4,5,8,9].

Развитие БА является результатом воздействия генетических факторов и условий внешней среды. БА – заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью. Пониманию этого способствовали результаты исследований в молекулярной биологии, генетике и эпидемиологии [3,11-13].

Современный этап развития медицинской науки характеризуется постоянно нарастающим интересом к проблеме конституции в оценке уровня здоровья как населения, так и отдельных индивидов. Интерес к этой проблеме связан с пониманием необходимости внедрения ее принципов в клиническую медицину. Актуальным является изучение влияния соматотипологических особенностей человека на развитие и течение заболеваний. Соматотип (соматическая конституция) обусловлен генетически и является постоянной его характеристикой от рождения и до смерти [1]. Возрастные изменения, различные болезни, усиленная физическая нагрузка изменяют размеры, очертания тела, но не соматотип. Соматотип, определяемый на основании антропометрических измерений (соматотипирования), генотипически обусловленный, конституционный тип, характеризующийся уровнем и особенностью обмена веществ. Оценивается преимущественное формирование мышечной, жировой или костной ткани, что может быть маркером определенных заболеваний, а также психофизиологических отличий. В литературе имеются данные о соматотипологических особенностях при болезнях органов сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, но при БА у взрослых такие отсут-

ствуют [6,7,12-14].

Цель исследования состояла в поиске простых и легко распознаваемых характеристик соматотипа, достоверно чаще встречающихся у больных с бронхиальной астмой.

### Материалы и методы

Проведено семейное обследование 52 пробандов с бронхиальной астмой обоего пола в возрасте от 16 до 68 (ср. возраст  $49,04 \pm 7,00$ ) лет – 1 группа и 152 их родственника первой, второй и третьей степени родства, разнополых в возрасте от 13 до 74 (ср. возраст  $31,14 \pm 5,95$ ) лет – 2-я. В контрольную группу вошли 89 пробандов без клинических признаков БА и 192 их родственника первой и второй степени родства разного пола в возрасте от 6 до 84 (ср. возраст  $35,95 \pm 5,58$ ) лет – 3 группа.

Всем обследованным, помимо клинического осмотра, проводились: измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ), спирография (СПГ) с пробой на обратимость, развернутый анализ крови (РАК), соматометрическое исследование по методике В.В. Бунака и И.Б. Галанта в модификации В.П. Чтецова и соавт. [1,2,10,11]. Определяли 29 соматометрических показателей, из которых путем пересчета вычисляли массу жирового, мышечного и костного компонентов массы тела. Для определения конституционально-морфологического типа использовали метод перевода указанных выше компонентов в конституционально-морфологические типы по В.П. Чтецову и соавт. [10,11] с помощью компьютерной программы «Соти», составленной совместно с математиками Красноярского государственного университета.

При обработке данных использовали методы вариационной статистики и корреляционного анализа. Для исключения из дисперсии анализируемых показателей той части, которая обусловлена влиянием другой переменной (в частности, влияние возраста на анализируемый признак), использовали ковариационный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Обследовано 52 пробанда с БА различной этиологии. По степени тяжести больные БА разделились: легкая – у 13 (25,01%), среднетяжелая – у 23 (44,23%), тяжелая – у 16 (30,76%). Обследованы также 153 родственника пробандов I, II, III степени родства, из них была выявлена у 17 (10,03%) больных БА, у 54 (35,52%) – полиноз, крапивница и атопический дерматит. Такая большая частота одноименных заболеваний среди родственников больных пробандов свидетельствует о накоплении болезни в семьях. Семейная агрегация заболевания (БА) составляет 10,03%, что значительно превышает распространенность заболевания в популяции. Эти данные свидетельствуют о наследственной детерминированности данной патологии.

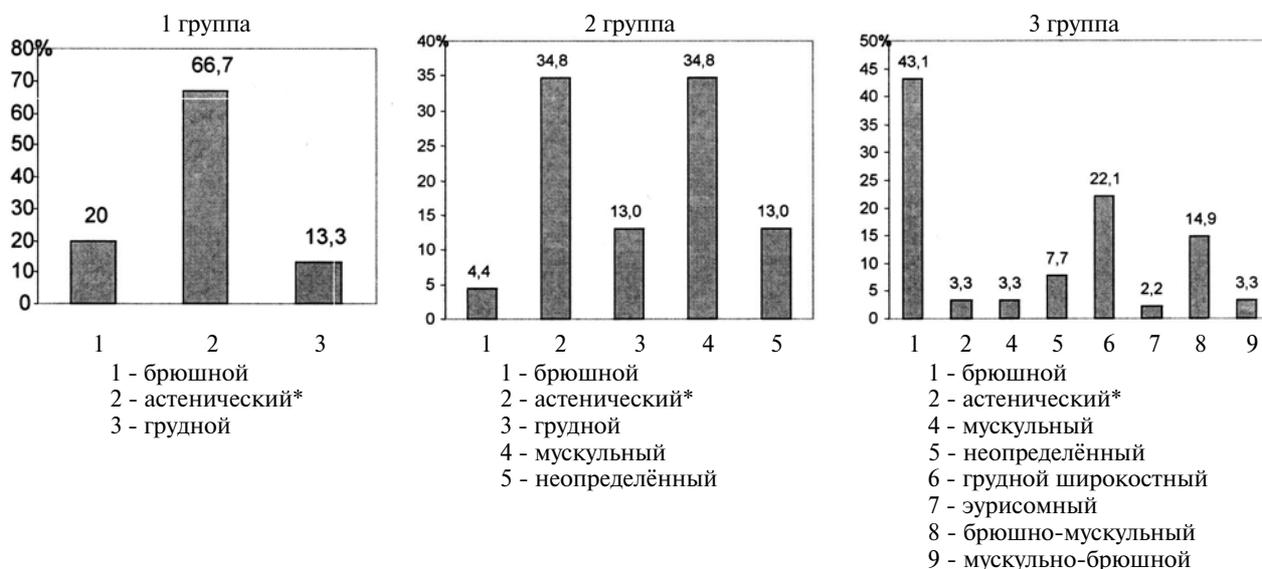
Для детального изучения соматотипологических

особенностей больных с БА мы использовали классификацию В.П. Чтецова и соавт., предложенную в Институте антропологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, наиболее распространенную в нашей стране [10,11]. Согласно этой классификации, соматотип определяется по преобладанию какого-либо компонента массы тела, выраженного в баллах, над остальными. В настоящее время соматотипологическая диагностика мужчин основывается на 5 основных соматотипах: астенический, грудной, мускульный, брюшной, эурисомный: 1) астенический тип – крайне низкий показатель жирового и мышечного компонентов (при узкокостном варианте); хорошее развитие костной ткани (при ширококостном варианте); 2) грудной – выявляется низкий уровень костного компонента (узкокостный вариант), развитие мышечной и жировой ткани несколько выше (ширококостный вариант); 3) мускульный – при котором слабое или среднее развитие жировой ткани; мощная мышечная или костная масса; 4) брюшной – отмечается сильным развитием жирового компонента, слабым – мышечного и костного; 5) эурисомный – характеризуется предельной выраженностью всех трех компонент. Наряду с указан-

ной ткани, сильное – жировой. Эурипластический – характеризуется предельным формированием двух компонент. Субатлетический – при котором слабое развитие костной ткани, умеренное – жировой. 7) Атлетический – выявляется выраженное развитие жировой ткани, умеренное – костной.

Анализ результатов соматотипологической диагностики в группах больных с БА, их здоровых родственников показал, что среди мужчин с БА и их здоровых родственников достоверно преобладали лица с астеническим типом конституции по отношению к лицам контрольной группы. Так, среди пробандов данный тип определился у 10 (66,7%), тогда как у здоровых родственников реже – 8 (34,8%), у лиц контрольной – 5 (3,3%), ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,01$ ,  $p_{1-3} < 0,01$ ). Можно предположить, что соматотипологической основой развития БА у мужчин является астенический тип конституции – развитие жирового и мышечного компонентов массы тела крайне низкое по сравнению с костным (рис. 1).

Среди больных женщин отмечено достоверное преобладание стенопластического типа конституции по сравнению с их здоровыми родственницами. У больных БА стенопластический тип конституции установлен у



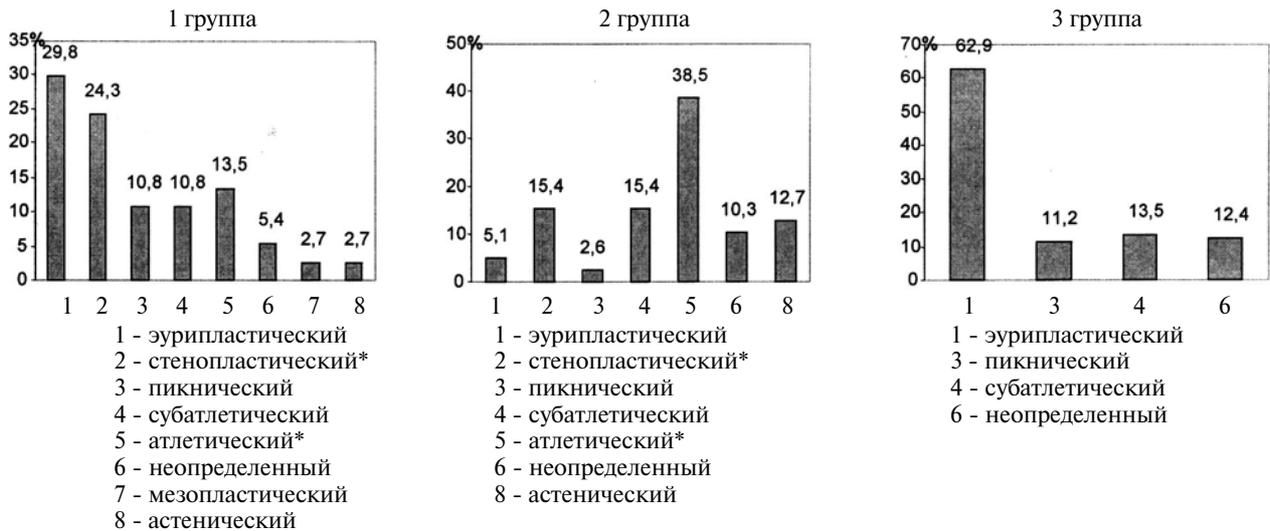
Примечание: звездочкой отмечены достоверные различия между 1, 2 и 3 группами ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Рис. 1. Структура распределения конституциональных типов мужчин по классификации В.П. Чтецова и соавт. [10,11].

ными «чистыми» соматотипами у мужчин выделяется ряд промежуточных вариантов. Соматотипологическая диагностика женщин основывается на 7 основных соматотипах: астенический, стенопластический, пикнический, мезопластический, эурипластический, атлетический, субатлетический. В женской схеме, в отличие от мужской, учтена длина тела и исключены оценки развития мышечной массы как недостаточно дискриминативные. В приводимой классификации практически отсутствуют промежуточные типы, что связано с большим, чем у мужчин, числом основных соматотипов. Астенический – характеризуется теми же признаками что и у мужчин, но исключен мышечный компонент. Стенопластический – отмечается низкое развитие костной ткани, выраженность жирового компонента несколько выше. Пикнический – при котором сильно развит жировой компонент, слабо – костный. Мезопластический – выявляется умеренное развитие ко-

9 из 37 (24,3%), у здоровых родственниц – 6 из 39 (15,4%) ( $p_{1-2} < 0,05$ ) (рис. 2). Среди здоровых родственниц отмечено достоверное преобладание атлетического типа конституции (38,5%) по сравнению с (13,5%,  $p_{2-1} < 0,05$ ) больными женщинами, который отличается от стенопластического выраженным развитием жирового и умеренным костного компонентов.

Таким образом, в настоящей работе впервые проведено комплексное конституциональное исследование лиц с БА и выделен ряд антропометрических маркеров (преобладание костного компонента над жировым и мышечным у мужчин, слабое развитие жировой и костной ткани у женщин) этой патологии с целью разработки простых, технически и экономически доступных для массового применения методов раннего выявления предрасположенности к бронхиальной астме. Знание соматометрических и конституциональных особенностей больных с БА позволяет использовать их как мар-



Примечание: звездочкой отмечены достоверные различия между 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Структура распределения конституциональных типов женщин по классификации В.П. Чтецова и соавт. [10,11].

керы наиболее вероятного развития заболевания. В целом можно предположить, что несбалансированность стенопластического типа для женщин и астенического

для мужчин является фактором, предрасполагающим к развитию бронхиальной астмы.

## PHENOTYPIC CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH ASTHMA

E.D. Liberдовskaya, I.I. Cherkashina, S.Yu. Nikulina, M.A. Komarova  
(Krasnoyarsk State Medical Academy named after V.F. Vojno-Yasenetskiy)

The family examination of 52 patients with bronchial asthma of different degree of severity and etiology was made. Among them there were 15 men and 37 women (the first group). The second group was composed of 153 their relatives of the first, second and third degrees of relationship. The control group was composed of 89 probands of both sexes without clinical signs of asthma and 192 their relatives of the first and second degrees of relationship. According to the results of the examination it was truly determined that the persons with the asthenic type of constitution predominated over the sick men with Asthma and their healthy relatives. The stenoplastic type of constitution truly prevailed over the sick women with Asthma and their healthy relatives. On the whole we can appose that imbalance of the stenoplastic type for women and the asthenic type for men is a factor predisposing to asthma.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. — М.-Л., 1931. — С.72-87.
2. Бунак В.В. // Учен. записки Моск. ун-та. — М., 1940. — Вып. 34. — С.59-101.
3. Васильева Л.А., Забанов С.А. // Успехи современной генетики. — М., 1989. — Вып. 18. — С.59-101.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — С.7-13.
5. Мещерякова Н.Н. // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 10. — С.72-75.
6. Никулина С.Ю. и др. // Тер. архив. — 1997. — № 4. — С.34-37.
7. Никулина С.Ю. и др. // Кардиология. — 2002. — № 12. — С.61-62.
8. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Грантъ, 1999. — С.5-15.
9. Черняк Б.А., Воржева И.И. // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 10. — С.66-71.
10. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. // Вопр. антропологии. — 1978. — Вып. 58. — С.3-22.
11. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. // Вопр. антропологии. — 1978. — Вып. 60. — С.3-14.
12. Bouzigon E., Marie-Hülune D., Kröhenbühl V.C., et al. Clustering patterns of LOD scores for asthma-related phenotypes revealed by a genome-wide screen in 295 French EGEA families // Hum. Genet. — 2004. — Vol. 13. — P.3103-3113.
13. D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M., et al. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma // Clin Exp Allergy. — 2005. — Vol. 35, № 9. — P.1113-1124.
14. Hayashi Tomoko, Gong Xing, Rossetto Cyprian, et al. Induction and Inhibition of the Th2 Phenotype Spread: Implications for Childhood Asthma // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P.5864-5873.

© РОГАЛЕВА Т.Е., БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е., ФЕДОСЕЕВА Т.А., ТЕРЕШКОВ П.П. — 2008

## РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТОЗАМИ

Т.Е. Рогалева, Т.Е. Белокриницкая, Т.А. Федосеева, П.П. Терешков

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

**Резюме.** Изучена концентрация ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС в зависимости от тяжести гестоза у беременных. В сыворотке крови детей от матерей с тяжелым и среднетяжелым течением осложнения повышалось содержание всех цитокинов, особенно ФНОα и ИЛ-1β. При легком гестозе увели-

чивалась только концентрация ФНО $\alpha$ . В ликворе у младенцев от матерей с гестозом средней и тяжелой степени концентрации ИЛ-1 $\beta$  были выше, чем в сыворотке крови. Выявленные изменения, по мнению авторов, свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами.

**Ключевые слова:** гестоз, новорожденный, перинатальное поражение ЦНС, цитокины.

Патология нервной системы составляет около 50% в структуре детской инвалидности, при этом в 70-80% случаев она обусловлена перинатальными причинами [3]. Как правило, дети, имеющие неврологические проблемы, рождены женщинами, относящимися к категории высокого риска.

Одной из основных проблем современного акушерства является проблема гестоза, частота которого колеблется от 2 до 20% и не имеет тенденции к снижению [7]. Отрицательно влияя на состояние плода и новорожденного, гестоз может быть причиной развития серьезной перинатальной патологии, в том числе и гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС).

В основе ишемии мозга у новорожденных лежит антенатальная гипоксия [8] как следствие нарушений в фето-плацентарном комплексе. Имунная система — это универсальный индикатор всех патологических процессов, происходящих в организме плода на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности [4].

Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного в периоде адаптации является уровень продукции цитокинов, которые, являясь связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма, выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности [2,6]. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка [1]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о высоких уровнях провоспалительных цитокинов у детей с церебральными поражениями [13,14,15]. Влияние гипоксии на показатели системного воспаления нуждаются в дальнейшем исследовании [4].

Цель работы изучить продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$  при перинатальных поражениях ЦНС гипоксически-ишемического генеза у новорожденных от матерей с гестозами различной степени тяжести.

#### Материалы и методы

Мы обследовали 50 новорожденных от беременных с гестозами, родившихся на сроках гестации 35-40 недель. Вес обследуемых детей колебался от 1500 г до 4200 г, мальчиков было 24 (48%), девочек — 26 (52%). Все дети имели клинические симптомы перинатального поражения ЦНС.

Диагноз выставлялся на основании классификации перинатальных поражений ЦНС, предложенной сотрудниками кафедр детской неврологии педиатрического факультета и неонатологии ФУВ Российского государственного медицинского университета [8]. Церебральная ишемия I степени диагностирована у 34 (68%) новорожденных, II степени — у 13 (26%), III степени — у 3 (6%). Перивентрикулярное кровоизлияние выявлено у 5 (10%) младенцев, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени имели 3 (6%) новорожденных.

В зависимости от степени тяжести гестоза дети были разделены на 3 группы. В I группу вошли 16 младенцев от матерей с гестозом легкой степени тяжести, во 2 — 18 де-

тей от матерей с гестозом средней степени, 3 — составили 16 новорожденных, матери которых имели тяжелый гестоз. Детям проводилось лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости), по показаниям назначалась гемостатическая, инфузионная, седативная терапия.

Контрольную группу составили 15 новорожденных от здоровых матерей с физиологическим течением периода адаптации. Эти дети не имели соматических и неврологических нарушений и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5 сутки жизни.

Для определения концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  использовалась сыворотка крови и ликвор. Кровь забирали из периферической вены на 3 день жизни. Люмбальная пункция выполнена 10 новорожденным от матерей с гестозом средней и тяжелой степени на 3-4 день жизни. Показанием к ее проведению явились судорожный или нарастающий гипертензионно-гидроцефальный синдром. Уровень провоспалительных цитокинов определяли твердофазным иммуноферментным методом двойных антител с использованием реактивов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) [9].

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови новорожденных в зависимости от тяжести гестоза у их матерей представлено в таблице 1.

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у новорожденных от матерей с гестозами

Показатель	Группы матерей			
	контрольная (n=15)	степени гестоза		
		легкая (n=16)	средняя (n=18)	тяжелая (n=16)
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	54,6 $\pm$ 4,5	63,6 $\pm$ 6,7	220,6 $\pm$ 15,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	252,1 $\pm$ 13,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ИЛ-6, пкг/мл	48,3 $\pm$ 5,6	59,7 $\pm$ 7,1	75,1 $\pm$ 5,7 $p_1 < 0,05$	82,8 $\pm$ 7,5 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ФНО $\alpha$ , пкг/мл	69,1 $\pm$ 5,1	161,2 $\pm$ 13,1 $p_1 < 0,001$	201,6 $\pm$ 12,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	276,6 $\pm$ 19,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

*Примечание:*  $p_1$  — достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности;  $p_2$  — достоверность различий по сравнению с легким гестозом;  $p_3$  — достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

Продукция ИЛ-1 $\beta$  при среднетяжелом и тяжелом течении гестоза у матерей заметно увеличивалась (более чем в 4 раза по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,001$ ), в то время как у новорожденных от матерей с легким гестозом не нарушалась.

Содержание ИЛ-6 оставалось в пределах нормы при легком гестозе, повышалось у детей от матерей с гестозом средней (75,1 $\pm$ 5,7 пкг/мл) и тяжелой (82,8 $\pm$ 7,5 пкг/мл) степени ( $p < 0,05$ ).

Уровень ФНО $\alpha$  увеличивался у всех обследуемых детей, максимальным был у новорожденных от матерей с гестозом тяжелой степени (276,6 $\pm$ 19,9 пкг/мл), в

4 раза превышая показатель контрольной группы и в 1,5-1,7 раза ( $p < 0,05$ ) – показатель детей от матерей с легким и среднетяжелым гестозом.

Полученные данные свидетельствуют о повышении продукции цитокинов у новорожденных от матерей с тяжелым и среднетяжелым гестозом, в большей степени изменения касались уровней ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . При легком течении осложнения увеличенной была только концентрация ФНО $\alpha$ .

Причинами выявленных нарушений цитокинового статуса могут быть как системный синтез медиаторов иммунного ответа, так и их локальная продукция в ЦНС активированными клетками микроглии с последующим выходом в циркуляцию. Являясь единственным иммунокомпетентным компартментом в центральной нервной системе, микроглия выполняет специализированные иммунные функции и участвует во всех реакциях ткани мозга на ишемию [5].

Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов в ликворе отражает таблица 2.

Таблица 2

**Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе у новорожденных от матерей с гестозами**

Показатель	Сыворотка крови (n=10)	Ликвор (n=10)
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	240,5 $\pm$ 14,8	870,3 $\pm$ 20,4 $p < 0,001$
ИЛ-6, пкг/мл	80,6 $\pm$ 7,3	34,2 $\pm$ 4,6 $p < 0,05$
ФНО $\alpha$ , пкг/мл	250,5 $\pm$ 15,6	284,8 $\pm$ 18,3 $p > 0,05$

Примечание:  $p$  – достоверность различий по сравнению с уровнем цитокина в сыворотке крови.

Уровень ИЛ-1 $\beta$  в ликворе (870 $\pm$ 20,4 пкг/мл) превышал аналогичный показатель в сыворотке крови (240,5 $\pm$ 14,8 пкг/мл) почти в 4 раза ( $p < 0,001$ ).

Нами не отмечено достоверных отличий содержания ФНО $\alpha$  в сыворотке крови и ликворе.

Количество ИЛ-6 в ликворе было в 2,3 раза ниже, нежели в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ).

Значительное увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$  в ликворе по сравнению с периферической кровью может быть свидетельством локальной секреции данного цитокина в ЦНС в ответ на гипоксию.

В литературе описана способность цитокинов пересекать гематоэнцефалический барьер [12]. Кроме того, активированные моноциты, обнаруженные в пуповинной крови при преэклампсии [11], могут проникать в ЦНС и продуцировать цитокины, которые затем оказывают стимулирующее воздействие на глиальные клетки, активируя синтез ими медиаторов иммунного ответа [10].

В условиях патологии, в том числе ишемии, повышенное содержание ИЛ-1 в ЦНС является главным сигналом для индукции других провоспалительных цитокинов, а также стимуляции астроцитов к продукции потенциальных нейротоксических веществ, таких как оксид азота и метаболиты арахидоновой кислоты. Важным представляется участие основного триггера воспалительных реакций – ИЛ-1 $\beta$  в процессах апоптоза [8], что свидетельствует об единой индукции отдаленных последствий ишемии, а также о том, что программированная смерть клеток находится в тесной зависимости от локальной воспалительной реакции в ишемизированной области мозга и процессов некроза. Экспрессия генов, кодирующих ИЛ-1 $\beta$  – превращающие ферменты – каспазы, вызывает синтез протеинов, определяющих выживание или смерть клеток [5].

ФНО $\alpha$  является интегративным медиатором, играющим важную и разнонаправленную роль в патофизиологических реакциях при поражениях ЦНС. Показано, что ФНО имеет отношение к повреждению миелина и олигодендроцитов. Вместе с тем, высокая концентрация ФНО играет и регулируемую роль. В экспериментах *in vitro* показано, что ФНО способствовал регенерации поврежденных аксонов и защищал культивированные нейроны [5].

Исследования ИЛ-6 – мультифакториального протеина, продуцируемого активированными моноцитами, макрофагами, а также эндотелиальными клетками, при экспериментальной церебральной ишемии доказали его значимость в регуляции острофазового ответа и формировании инфарктных изменений наряду с ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ . ИЛ-6 индуцирует и усиливает стресс, то есть формирует порочный круг, приводящий к гиперпродукции адреналина, АКГГ и глюкокортикоидов. ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  являются мощными индукторами ИЛ-6-синтеза в астроцитах, в то же время ИЛ-6 подавляет синтез ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ . Эта особенность определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов [5].

Таким образом, при церебральных поражениях у новорожденных от матерей с гестозами повышаются концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, причем по мере прогрессирования осложнения у беременных дисбаланс цитокинов у их младенцев усугубляется. У новорожденных с тяжелым поражением мозга, проявляющимся судорожным и прогрессирующим гипертензионно-гидроцефальным синдромами, уровень ИЛ-1 $\beta$  в ликворе значительно превышает соответствующий показатель в сыворотке крови, что, вероятно, является следствием локального синтеза цитокина в ЦНС активированной микроглией. Выявленные нарушения свидетельствуют о существенном вкладе провоспалительных цитокинов в патогенез перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами.

Таким образом, при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами повышена концентрация провоспалительных цитокинов в периферической крови. Степень выраженности дисбаланса цитокинов у детей определяется степенью тяжести гестоза у их матерей. При тяжелых церебральных поражениях у младенцев от матерей с гестозом средней и тяжелой степени концентрация ИЛ-1 $\beta$  в ликворе выше, чем в сыворотке крови, что свидетельствует о локальном синтезе данного цитокина активированной микроглией в ответ на гипоксию.

## THE ROLE OF IMMUNE MECHANISM IN THE PERINATAL CNS LESION PATHOGENESIS OF NEWBORN FROM MOTHERS WITH GESTOSIS

T.Ye. Rogalyova, T.Ye. Belokrinskaya, T.A. Fedoseeva, P.P. Tereshkov  
(Chita State Medical Academy, Chita)

The interconnection between the IL-1b, IL-6, TNF $\alpha$  concentration in neonates with perinatal CNS lesions and the gestosis severity of their mother was studied. Serum cytokines content, especially, that of TNF $\alpha$  and IL-1b increased in newborn from mothers with severe and moderate gestosis. The increased level of TNF $\alpha$  alone was determined in newborn from mothers with mild gestosis. Liquor IL-1b concentration was higher than serum IL-1b concentration in newborn whose mother had a severe and moderate form of gestosis. The changes determined obviously prove an important part of proinflammatory cytokines in the perinatal CNS lesions pathogenesis in newborn from mothers with gestosis.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы неонатологии / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: Гэотар-Мед, 2004. — 446 с.
2. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С.124-127.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. — М.: Три-ада — X, 2001. — 638 с.
4. Володин Н.И., Деятарева М.В., Симбирцев А.С. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // International Journal on Immunorehabilitation. — 2000. — Vol. 2, № 1. — P.175-185.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
6. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. — Чита: Типография газеты «Ваша реклама», 2004. — 336 с.
7. Мурашко Л.Е. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей / Л.Е. Мурашко. — М., 2003. — 141 с.
8. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 253 с.
9. Фримель Д. Иммунологические методы. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
10. Benveniste E.N. Cytokine circuits in brain. Implications for AIDS dementia complex // Res Publ. Assoc. Res Nerv. Ment Dis. — 1994. — Vol. 72. — P.71-88.
11. Bujold E., Chaiworapongsa T., Romero R., et al. Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without pre-eclampsia // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2003. — Vol. 14, № 5. — P.289-290.
12. Dammann O., Leviton A. Material intrauterine infection, cytokines, and brain damage in preterm newborn // Pediatr. Res. — 1997. — Vol. 42, № 1. — P.1-8.
13. Fotopoulos S., Pavlou K., Skouteli H., et al. Early markers of brain damage in premature low-birth-weight neonates who suffered from perinatal asphyxia and/or infection // Biol. Neonate. — 2001. — Vol. 79, № 3-4. — P.213-218.
14. Nelson K.B., Dambrosia J.M. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 44, № 4. — P.665-675.
15. Oygur N., Sonmez O. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. — 1998. — Vol. 79, № 3. — P.190-193.

© ОСТАПЕНКО Г.О., ЛИШОВ Е.В. — 2008

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРФОРАЦИЙ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА, ОСЛОЖНЕННЫХ ДИФфуЗНЫМ ГНОЙНЫМ МЕДИАСТИНИТОМ

Г.О. Остапенко, Е.В. Лишов

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Е.М. Ивойлов, кафедра факультетской хирургии, зав. — проф. Е.В. Лишов)

**Резюме.** Представлены результаты хирургического лечения 57 больных с проникающими повреждениями грудного отдела пищевода. У 77,2% течение перфорации осложнилось гнойным медиастинитом, из них у 33,4% в сочетании с эмпиемой плевры. Летальность составила 33,2%. Основой неблагоприятных исходов хирургического лечения явилось чрепнищеводное реинфицирование средостения, сепсис. В условиях поздней перфорации шов дефекта пищевода не прерывает этот патологический механизм. Его устраняет и снижает летальность шейная эзофагостомия. Непосредственные результаты лечения серозных, ограниченных медиастинитов равнозначны независимо от метода лечения.  
**Ключевые слова:** пищевод, перфорация, медиастинит, лечение.

Лечение больных с проникающими повреждениями пищевода относится к одному из наиболее сложных вопросов практической хирургии [1,3]. Последние годы наблюдается устойчивый рост перфораций пищевода, в первую очередь за счет увеличения инструментальных повреждений. Летальность при травме пищевода сохраняется высокой и достигает максимальных цифр у больных с поздними перфорациями на фоне развития гнойно-септических осложнений [4].

Цель исследования: оптимизация выбора метода хирургического лечения перфораций грудного отдела пищевода в зависимости от сроков повреждения и характера медиастинита.

### Материалы и методы

Суммированы данные о лечении 57 больных (39 мужчин) с перфорациями грудного отдела пищевода в возрасте от 18 до 67 лет (средний 40,6±1,9). Причины повреждений были следующими: инструментальная травма — 37

(64,9%), спонтанный разрыв — 10 (17,5%), инородные тела пищевода — 9 (15,8%), огнестрельное ранение — 1 (1,8%). У 36 (63,2%) больных имела место перфорация рубцово-измененного пищевода после химического ожога. Ранние перфорации (до суток) были у 13 больных, поздние — у 44. Перфорация пищевода осложнилась ограниченным гнойным медиастинитом у 15 (26,3%), диффузным гнойным медиастинитом — у 29 (50,9%) больных. У 19 (33,4%) больных медиастинит сочетался с эмпиемой плевры. Сепсис имелся у 23 (40,4%), тяжелый сепсис — у 19 (33,4%), септический шок — у 2 (3,5%) больных.

При анализе больных использовали термины и понятия, предложенные R.C. Wone и принятые на Согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов США в 1991 году. Показатели шкалы SOFA служили критериями органной недостаточности. Для объективизации степени тяжести состояния применяли шкалу интегральной оценки SAPS.

Больные были разделены на две группы. В I (контрольную) группу включены больные с ограниченным гнойным медиастинитом, либо медиастинитом в стадии серозного воспаления — 28 человек (табл. 1). В группе боль-

ные были разбиты на подгруппы по методу оперативного лечения: дренирующие средостение операции и шов пищевода, шейная эзофагостомия, абдомино-цервикальная (АЦР) и трансторакальная резекции (ТТР) пищевода.

чия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В контрольной группе достоверно чаще встречались ранние перфорации. В основной группе достоверно чаще был сепсис, тяжесть состояния больных выше (табл. 3).

Таблица 1

**Характеристика контрольной группы**

Метод оперативного лечения	Кол-во больных	Сравниваемый признак		
		мужчин*	средний возраст (M±m) *	SAPS (M±m) *
Дренирование +/- шов	10	7	41,43±7,04	3,72±0,68
Выключение + дренирование +/- шов	2	1	27,5±3,5	3,5±0,5
АЦР + дренирование	14	12	46,8±3,5	5,24±0,56
ТТР + дренирование	2	1	37±4,0	7,67±0,88
Общее:	28	21	42,54±4,07	5,77±0,51

Примечание: \* -  $p > 0,05$ .

Вторая (основная) группа – больные с диффузным гнойным медиастинитом – 29 человек (табл. 2).

кции пищевода, с ограниченными гнойниками средостения. При этом даже у больных с давностью перфорации сутки и более (до 3 суток) мы обнаруживали в средостении ограниченный гнойник без диффузного поражения околопищеводной клетчатки. Таким образом, наличие рубцового медиастинального блока препятствовало распространению гнойного процесса по средостению. До внедрения в клиническую практику АЦР поврежденного рубцово-измененного пищевода –

Таблица 2

**Характеристика основной группы**

Метод оперативного лечения	Кол-во больных	Сравниваемый признак		
		мужчин*	средний* возраст (M±m)	SAPS* (M±m)
Дренирование +/- шов	12	6	34,54±5,34	15,64±1,15
Выключение + дренирование +/- шов	15	10	44,38±8,27	16,35±1,17
ТТР + дренирование	2	2	47,5±3,5	10,75±1,7
Общее:	29	18	40,46±7,83	13,72±1,66

Примечание: \* -  $p > 0,05$ .

Достоверных различий по возрасту, полу, тяжести состояния SAPS в подгруппах основной и контрольной групп выявлено не было.

первая выполнена в 1990 году, мы прибегали к ТТР перфорированного пищевода. Один из двух больных кон-

Таблица 3

**Сравнительная характеристика контрольной и основной групп**

Группа	SAPS* (M±m)	Ранние перфорации*		Сепсис*	
		n	%	n	%
контрольная	5,77±0,51	11	39,3	15	53,6
основная	13,72±1,66	2	6,9	29	100

Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

Доступ к месту повреждения зависел от уровня перфорации. Трансплевральный доступ к пищеводу выполняли при перфорации среднегрудного отдела. При дефекте медиастинальной плевры, наличии эмпиемы трансторакальный доступ на стороне поражения считаем методом выбора. При перфорациях нижнегрудного отдела пищевода выполняли трансабдоминальную чрездиафрагмальную медиастинотомию по Савиных. Чресшейный доступ по Разумовскому использовали при повреждении верхнегрудного отдела: до ThII для ушивания, до ThIV для дренирования. Ушивание жизнеспособных краев раны при сохранении структурности тканей пищеводной стенки выполняли монофиламентной рассасывающейся нитью двухрядно. Однорядный шов через все слои применяли при ушивании дефектов рубцово-измененного пищевода и при «поздних» перфорациях пищевода с деструктивно-воспалительными изменениями его стенки. Показанием к «выключению» пищевода из акта пищевода (шейная эзофагостомия) являлись: диффузный гнойный медиастинит, медиастинит с сочетанным повреждением медиастинальной плевры и развитием эмпиемы плевры. Все операции заканчивали дренированием околопищеводной клетчатки. Питание в послеоперационном периоде проводилось через гастростому, сформированную по Витцелю-Гернецу. При повреждении нижнегрудного отдела для питания накладывалась еюностомия по Майлду.

Количественные параметры оценивались с помощью средней (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Для сравнения между группами применялся однофакторный дисперсионный анализ. Различия в качественных величинах оценивались с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считались разли-

тельной группы, кому выполнили ТТР пищевода, умер.

Общая летальность в контрольной группе состави-

Таблица 4

**Результаты хирургического лечения перфораций пищевода**

Метод оперативного лечения	Группы больных			
	контрольная		основная	
	средний койко-день* (M±m)	умерло* (%)	средний койко-день* (M±m)	умерло** (%)
Дренирование +/- шов	25,45±5,59	10	43,5±8,5	83,4
Выключение + дренирование +/- шов	15,5±1,5	0	32,47±5,63	33,4
АЦР + дренирование	21,34±6,81	0	-	-

Примечание: \* -  $p > 0,05$ , \*\* -  $p < 0,05$ .

ла 7,1%. Достоверных различий по непосредственным результатам лечения в зависимости от метода оперативного вмешательства в контрольной группе не выявлено (табл. 4).

В основной группе несостоятельность раны ушито-го пищевода по данным контрастных эзофагографий и аутопсий развилась у 5 (62,5%) из 8 больных. Данный показатель достоверно выше ( $p=0,031$ ), чем в контрольной группе. Таким образом, у больных с тяжелым эндотоксикозом в условиях диффузного гнойного воспаления шов пищеводной раны не создавал надежного разобщения между просветом пищевода и средостением. Сохраняющийся заброс содержимого пищевода в околопищеводную клетчатку влек за собой прогрессирующее развитие гнойного процесса в средостении и развитие осложнений. Подобный механизм возникновения послеоперационных осложнений мы наблюдали и при выполнении дренирующих операций, ни один из 4 больных кому было выполнено дренирование диффузного гнойного медиастинита не выжил. Как следствие смертность при использовании шва пищевода и дренирующих операций при диффузном гнойном медиастините составила 83,4%. Введение в комплекс оперативного вмешательства шейной эзофагостомы позволило достоверно снизить смертность у больных основной группы (табл. 4). У 6 больных наложение шейной эзофагостомы было повторной операцией, выполненной на фоне прогрессирующего в послеоперационном периоде медиастинита. ТТР пищевода, выполненная на фоне гнойного медиастинита у двух больных основной группы, привела к неблагоприятному исходу. Общая летальность в основной группе составила 58,6%.

На сегодняшний день методом выбора при повреждении «здорового» пищевода является наложение шва на дефект его стенки [11,12]. Однако в полной мере такая тактика оправдала себя только при ранних перфорациях [8]. При поздних сроках возникает проблема несостоятельности шва как источника сохранения/прогрессирования гнойного медиастинита. Укрепление линии шва аутогенным тканевым лоскутом улучшает показатели лечения «поздних» перфораций, но не решает вопроса коренным образом. Если при ранних повреждениях шов пищевода не сопровождается несостоятельностью, то при поздних несостоятельность воз-

растает до 43-72% [6,11]. Поэтому при поздних перфорациях авторы не столь единодушны в выборе хирургической тактики и прибегают к различным методам оперативного лечения: выключению пищевода из пищевода [8,9], дренирующим операциям [2], резекции пищевода [7]. В наших наблюдениях несостоятельность шва пищевода, наложенного у больных с сепсисом в условиях диффузного гнойного медиастинита, развилась в 62,5%. Согласно данным С.Д. Wright (1995) дооперационный сепсис является фактором повышенного риска несостоятельности шва, при его наличии недостаточность шва возникает у 70% больных, и только у 11% при его отсутствии [12]. Таким образом, наложение шва на воспаленные ткани пищеводной стенки у больных с тяжелым эндотоксикозом и сепсисом не является эффективным приемом купирования медиастинита и может служить лишь временной отграничивающей мерой, способствующей герметизации средостения [1].

Радикальным методом устранения источника инфицирования средостения при перфорации пищевода является его резекция. Показания к ней возникают в случае повреждения патологически измененного пищевода [5,10]. Трансплевральная резекция перфорированного пищевода травматична. Резекция через абдоминоцервикальный доступ, выполненная вне тяжелого сепсиса, позволяет избежать летальности, надежно устраняет основную причину неблагоприятных результатов лечения — несостоятельность шва.

Таким образом, наложение шва на воспаленные ткани пищеводной стенки при поздних сроках перфорации, у больных с сепсисом, тяжелым эндотоксикозом в условиях диффузного гнойного медиастинита не создает надежного разобщения между просветом пищевода и средостением, не устраняет чреспищеводный путь инфицирования средостения. Выключение пищевода из акта пищевода шейной эзофагостомой позволяет снизить летальность у больных с диффузным гнойным медиастинитом. В условиях серозного, ограниченного гнойного медиастинита ни один из методов хирургического вмешательства на перфорированном пищеводе не имеет достоверно значимых преимуществ по непосредственным результатам лечения.

## SURGICAL TREATMENT OF INTRATHORACIC ESOPHAGEAL PERFORATIONS, COMPLICATED WITH DIFFUSIVE PURULENT MEDIASTITIS

G.O. Ostapenko, E.V. Lishov

(Kemerovo State Medical Academy, Department of Faculty Surgery)

The results of surgical treatment of 57 patients with penetrating injury of thorax esophagus are presented. For 77,2% of them the course of perforation is complicated by purulent mediastinitis, 33,4% of whom is combination with empyema. Lethality was 33,2%. The basis of failures of surgical treatment was transesophageal reinfection of mediastinum, sepsis. When late perforation of esophagus occurs, the primary repair does not interrupt this pathological mechanism. Cervical esophagostomy eliminates it and reduces lethality. Direct results of treatment of serous, limited mediastinitis are equivalent irrespective of a method of treatment.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абакумов М.М.* Инфекции в торакальной хирургии // Хирургические инфекции. — СПб.: Питер, 2003. — С.509-560.
2. *Погодина А.Н., Абакумов М.М.* Механические проникающие повреждения пищевода // Хирургия. — 1998. — № 10. — С.20-24.
3. *Подгорбунский М.А., Шраер Т.И.* Проникающие повреждения и перфорации грудного отдела пищевода. — Кемерово, 1970. — 290 с.
4. *Слесаренко С.С., Агапов В.В., Прелатов В.А.* Медиастинит. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 200 с.
5. *Черноусов А.Ф., Чернооков А.И., Ручкин Д.В. и др.* Лечебная тактика и выбор способа хирургического лечения больных с протяженными ожоговыми стриктурами пищевода // Хирургия. — 2002. — № 4. — С.11-16.
6. *Шитулин П.П., Мартынюк В.А., Байдан В.И. и др.* Лечение острого гнойного медиастинита // Хирургия. —

2001. — № 8. — С.58-61.
7. *Altorjay A., Kiss J., Voros A., et al.* The role of esophagectomy in the management of esophageal perforations // *Ann. Thorac. Surg.* — 1998. — Vol. 65, № 5. — P.1433-1436.
  8. *Buifkin B.L., Miller J.I.Jr., Mansour K.A.* Esophageal perforation: emphasis on management // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 61, № 5. — P.1447-1451.
  9. *Chang C.H., Lin P.J., Chang J.P., et al.* One stage operation for treatment after delayed diagnosis of thoracic esophageal perforation // *Ann. Thorac. Surg.* — 1992. — Vol. 53. — P.617-620.
  10. *Gupta N.M., Kaman L.* Personal management of 57 consecutive patients with esophageal perforation // *Am. J.Surg.* — 2004. — Vol. 187, № 1. — P.58-63.
  11. *Sung S.W., Park J.-J., Kim Y.T., et al.* Surgery in thoracic esophageal perforation: primary repair is feasible // *Dis. Esophagus.* — 2002. — Vol. 15, № 3. — P.204-209.
  12. *Wright C.D., Mathisen D.J., Wain J.C., et al.* Reinforced primary repair of thoracic esophageal perforation // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60. — P.245-249.

© АБРАМОВИЧ С.Г., МИХАЛЕВИЧ И.М., ЩЕРБАКОВА А.В., ХОЛМОГОРОВ Н.А., ЛАРИОНОВА Е.М., КОРОВИНА Е.О., БАРХАТОВА Е.В. — 2008

## СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ЧЕЛОВЕКА

С.Г. Абрамович, И.М. Михалевич, А.В. Щербакова, Н.А. Холмогоров,  
Е.М. Ларионова, Е.О. Коровина, Е.В. Бархатова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. — д.м.н., проф. С.Г. Абрамович; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. Ф.И. Белялов; ЗАО «Клинический курорт Ангара», Иркутск, ген. директор-главный врач — к.м.н. Н.А. Холмогоров)

**Резюме.** У здоровых людей с помощью метода множественной линейной регрессии получена математическая модель биологического возраста человека. У пожилых людей, в отличие от лиц молодого и среднего возраста, отмечается снижение скорости старения. Темп старения у мужчин в возрасте до 60 лет выше, чем у женщин. У больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью скорость старения выше, чем у здоровых людей.

**Ключевые слова:** биологический возраст человека, скорость старения.

Демографическая ситуация в нашей стране характеризуется увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста в общей структуре населения. В России проживает более 30 млн пожилых людей, что составляет 20% общей численности населения, из них старше 80 лет — 3 млн [2,7]. С увеличением возраста организм человека претерпевает изменения на различных уровнях организации биологических систем, что позволяет, на первый взгляд, считать календарный возраст (КВ) естественной количественной мерой постарения. Однако, хорошо известно, что два индивидуума при одном и том же КВ могут существенно отличаться по степени возрастного износа физиологических функций. Это определяет актуальность проблемы поиска и построения более надежных, чем КВ, количественных моделей старения.

К таковым можно отнести биологический возраст (БВ), который объективно отражает снижение функциональных возможностей организма человека [3,4,8]. БВ — модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма и меру его жизнеспособности на каждом этапе онтогенеза. С помощью этого показателя не представляется труда оценить эффективность лечебно-профилактических геропротекторных мероприятий у больных, а также осуществить неэнзимологическую количественную диагностику здоровья и скорости старения у населения при массовых обследованиях и профилактических осмотрах.

До конца не решенными проблемами остаются классификация и стандартизация тестов определения БВ, а также проблема адекватности результатов, полученных на различных популяциях. Большую ценность пред-

ставляют интегральные методики определения БВ человека в целом, так как определение БВ какой-нибудь одной системы не может характеризовать биологический возраст организма индивидуума в связи с современными представлениями о неравномерности течения старения, существовании различных синдромов старости, отличающихся друг от друга выраженностью и темпом метаболических, структурных и функциональных изменений.

В связи с этим нами была поставлена цель: с помощью математического метода множественной линейной регрессии получить формулы для определения интегрального биологического возраста человека и изучить скорость старения у здоровых людей и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### Материалы и методы

Обследовано 168 здоровых людей (80 мужчин и 88 женщин) в возрасте от 17 до 80 лет, 67 больных (30 мужчин и 37 женщин) гипертонической болезнью (ГБ) 1 ст. и 44 больных (24 мужчины и 20 женщин) ишемической болезнью (ИБС), стенокардией напряжения 1 функционального класса. Средний КВ у них составил, соответственно, 39,2±1,2 года, 41,1±1,3 года, 42,0±1,6 года.

Для создания математической модели БВ у испытуемых здоровых людей на первом этапе мы провели изучение 20-ти функциональных параметров жизнедеятельности человека, выбор которых был обусловлен их способностью объективно оценить изменения органов и систем в разные возрастные периоды [1]. К этим показателям были предъявлены следующие требования: простота выполнения, позволяющая вести исследовательскую и практическую работу на больших контингентах населения, безопасность для обследуемого, сопереженность с важнейшими жизненными функциями и интегральной жизнеспособностью, а также разносторонность.

В ходе исследования процедура множественной линейной регрессии позволила на каждом последующем шаге отобрать в рамках данной математической модели наиболее информативные показатели. На этом основании мы провели сокращение числа маркеров.

Использование метода множественной линейной регрессии для реализации селекционной процедуры дает возможность формировать минимальные достаточные комбинации переменных, причем существует показатель, по-

звolyающий судить о достаточности полученного их набора. Этот показатель – коэффициент множественной детерминации, который вычисляется по формуле:  $D = 100 \cdot R^2$  (%), где  $R$  – коэффициент множественной корреляции между КВ и совокупностью маркеров старения, включенных в батарею тестов.

Вычисление коэффициента множественной детерминации позволяет решать вопрос о совокупной информативности батареи тестов, причем считается, что минимальная величина этого коэффициента не должна быть меньше 70-80% [6]. В наших исследованиях коэффициент множественной детерминации для мужчин составил 85,2%, для женщин – 82,8%.

В результате нами были получены следующие уравнения множественной линейной регрессии. Компьютерная реализация метода была разработана М.Л. Барашом.

$BV_{\text{мужчин}} = 14,074 + 2,306 \cdot KCKB + 0,154 \cdot BГ + 0,618 \cdot ИМТ + 0,2 \cdot АДС + 3,621 \cdot ПВЧПС - 0,086 \cdot ЗИ - 0,019 \cdot ПФМ - 0,147 \cdot ИРС$

$BV_{\text{женщин}} = 18,409 + 2,447 \cdot KCKB + 0,272 \cdot BГ + 0,234 \cdot ОТ + 0,251 \cdot АДС + 0,018 \cdot ПВ - 0,094 \cdot ЗИ - 0,159 \cdot ИРС - 0,237 \cdot АДД - 0,895 \cdot КТ$

где: КСКВ – коэффициент старения кожи и волос (баллы); ВГ – возраст глаз (см); ЗИ – зубной индекс (%); ИМТ – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>); АДС – артериальное давление систолическое (мм рт.ст.); АДД – артериальное давление диастолическое (мм рт.ст.); ИРС – индекс работы сердца (отн. ед.); ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (%); ПФМ – пикфлоуметрия (л/мин); ОТ – окружность талии (см); ПВ – показатель внимания по пробе Бурдона (%); КТ – коэффициент терморегуляции (%).

Известно, что прямое сопоставление вычисленного БВ и действительного календарного возраста не корректно. В том случае, если такое сопоставление проводится, БВ молодых людей оказывается завышенным, а лиц старшего возраста – заниженным по отношению к КВ. В целях компенсации этого смещения следует сопоставлять вычисленный БВ с величиной должного биологического возраста (ДБВ), который определяется в виде линейной функции от КВ и вычисляется по формуле:

$$ДБВ = (КВ_{\text{инд.}} - КВ_{\text{сред.}}) R^2 + КВ_{\text{сред.}}$$

где ДБВ – должный биологический возраст,  $КВ_{\text{инд.}}$  – индивидуальный календарный возраст,  $КВ_{\text{сред.}}$  – средний календарный возраст у обследуемых.

В наших исследованиях КВ сред. у мужчин составил 38,94 года; у женщин – 39,48 года.  $R$  – коэффициент множественной корреляции батареи тестов с календарным (паспортным) возрастом. В наших исследованиях  $R$  для мужчин оказался равным 0,923, для женщин – 0,910.

У обследованного вначале определяют БВ, затем сравнивают с ДБВ и при  $БВ - ДБВ < 0$  определяют замедленную скорость старения, при  $БВ - ДБВ = 0$  – среднюю скорость старения и при  $БВ - ДБВ > 0$  – высокую скорость старения.

При статистической обработке материала применялся дисперсионный, корреляционный и регрессионный анализ;  $t$ -критерий Стьюдента для сравнения выборок; критерий  $\chi^2$  для анализа данных и вида распределения выборки. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

С целью сравнения темпов старения здоровых людей были рассчитаны величины БВ, ДБВ и их разность (БВ-ДБВ) в различных возрастных группах. У 78,0% здоровых людей было обнаружена замедленная и средняя скорость старения, у 47 (28,0%) обследованных имели место положительные значения разности БВ-ДБВ, что характерно для высокого темпа старения (табл. 1).

Кроме того, было обнаружено увеличение скорости

старения у лиц молодого и среднего возраста, в сравнении с пожилыми людьми, что согласуется с современной демографической тенденцией омоложения смертности от большинства причин. В качестве объяснения полученных нами данных также следует иметь в виду известную в геронтологии ситуацию, когда в результате феномена дифференциальной смертности до старости доживают только индивидуумы с достаточно высоким уровнем жизнеспособности, что и фиксируется при оценке их БВ в пожилом возрасте [5].

Учитывая отсутствие у обследованных значимой разницы в календарном возрасте у мужчин и женщин во всех возрастных группах, нам представилась возможность оценить у них половые различия в биологическом возрасте. Выявлено преобладание ускоренного темпа старения у мужчин в молодом и, особенно, в среднем возрасте.

Одним из важнейших показателей старения является уровень артериального давления, входящий во все формулы расчета БВ [9]. У больных с ГБ ускоренный темп старения наблюдался в 62,0% случаев, отмечалось превышение БВ над КВ на 8,6% ( $p < 0,05$ ). Среди них (особенно в возрастной группе от 40 до 60 лет) лиц с низким и средним темпом старения было обнаружено, в отличие от здоровых людей, в 1,5 раза меньше. У данных больных отмечено нестабильное течение заболевания, повышение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли и адренергической реактивности сосудов, ортостатические нарушения.

У больных ИБС также отмечалось превышение БВ над КВ на 12,8% ( $p < 0,01$ ). У большинства больных коронарным атеросклерозом (84,4%) с высокой скоростью старения имели место: увеличение индекса массы тела, нарушения липидного спектра крови и снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Таким образом, предлагаемый метод определения биологического возраста является инструментом объективного анализа степени старения человека. Способ прост и не требует дорогостоящего оборудования. Заполнение протокола определения БВ человека может выполняться не только врачом, но и подготовленной медицинской сестрой, продолжительность обследования одного испытуемого не превышает 30 минут, что позволяет осуществить ненозологическую количественную диагностику здоровья и скорости старения у населения при массовых обследованиях. С его помощью не представляет труда оперативно оценить эффективность лечебно-профилактических геропротекторных мероприятий у больных. Кроме того, биологический возраст может заменить календарный при принятии административных решений, касающихся определения перспектив трудовой деятельности и профессиональной переориентации, связанной со старением, в каждом конкретном случае.

Таблица 1

#### Частота обнаружения различных вариантов темпа старения у здоровых людей в молодом, среднем и пожилом возрасте

Возрастные группы	Различный темп старения		
	замедление	средний	ускоренный
до 39 лет (n=64)	20 (31,3%)	24 (37,5%)	20 (31,2%)
40-59 лет (n=60)	25 (41,6%)	13 (21,7%)	22 (36,7%)
60 и старше (n=44)	17 (38,6%)	22 (50,0%)	5 (11,4%)

## THE WAY OF DETERMINATION OF BIOLOGICAL AGE OF THE PERSON

S.G. Abramovich, I.M. Mikhalevich, A.V. Scherbakova, N.A. Holmogorov, E.M. Larionova, E.O. Korovina,  
E.V. Barkhatova

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Irkutsk State Medical University, Irkutsk Resort «Angara»)

In sound people by means of method of the plural linear regression mathematical model of the biological age of the person have been defined. In elderly people, unlike persons young and average age, is noted reduction of velocities of the diligence. The Rate of the diligence in men at age before 60 years is higher, than in women. In patients with ischemic heart disease, heart and hypertonic disease velocity of diligences is higher, than in sound people.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамович С.Г., Шербакова А.В., Михалевич И.М. и др.* Способ определения биологического возраста человека // Патент РФ № 2294692 от 10.03.2007 г.
2. *Анисимов В.Н.* Геронтология в России на пороге 21 века // Клиническая геронтология. – 1998. – № 3. – С.56.
3. *Ахаладзе Н.Г.* Оценка темпа старения, состояния здоровья и жизнеспособности человека на основании определения биологического возраста: Автореферат дис. ... доктора мед. наук. – Киев, 2007. – 40 с.
4. *Белозерова Л.М.* Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтологии. – 1999. – Вып. 3. – С.143-149.
5. *Войтенко В.П., Токарь А.В.* Биологический возраст и прогнозирование продолжительности жизни // Герон-

- тология и гериатрия. Ежегодник.1979. – Киев, 1979. – С.34-43.
6. *Войтенко В.П.* Половые различия в старении и смертности человека // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии. – 1987. – № 6. – С.64-105.
7. *Техт И.А.* Одинокая старость: медико-социальные аспекты // Клиническая геронтология. – 2006. – № 4. – С.31-34.
8. *Крутько В.Н., Донцов В.И., Подколзин А.А. и др.* Новые формулы определения биовозраста человека // Альманах «Геронтология и гериатрия». – Вып.1. – М., 2001. – С.9-11.
9. *Подколзин А.А., Крутько В.Н., Донцов В.И. и др.* Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста. – М., 2001. – 56 с.

© БЕЛОВА Е.В., МАНЧУК В.Т., КАПУСТИНА Т.А., МАРКИНА А.Н. – 2008

## ХЛАМИДИЙНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, ПОСЕЩАЮЩИХ ОРГАНИЗОВАННЫЕ КОЛЛЕКТИВЫ

Е.В. Белова, В.Т. Манчук, Т.А. Капустина, А.Н. Маркина

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

**Резюме.** С целью изучения распространенности хламидийной инфекции верхних отделов респираторного тракта в организованных детских коллективах было обследовано 829 детей в возрасте от 3 до 15 лет. Хламидийные антигены идентифицировались прямым иммунофлуоресцентным методом. Частота инфицирования слизистой оболочки глотки в общей группе детей составила 14% и зависела от возраста ребенка. Контаминация осуществлялась как *Chlamydia pneumoniae*, так и *Chlamydia trachomatis*. Авторами установлено, что наличие хламидий определяет большую вероятность возникновения у детей определенных воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

**Ключевые слова:** дети, хламидийная инфекция, распространенность.

Хламидийная инфекция в качестве самостоятельного этиологического фактора многочисленных заболеваний различных органов и систем взрослых и детей все чаще привлекает особое внимание врачей, ученых и организаторов здравоохранения. В связи с широким распространением и склонностью к хроническому течению значительно возросла ее медицинская и социальная значимость. По литературным сведениям у 11-36% беременных женщин диагностируется хламидиоз уrogenитального тракта [1,2,5,10]. При этом риск передачи инфекции плоду составляет 40-92%, в результате чего более 7% новорожденных уже при рождении оказываются инфицированными хламидиями с последующим развитием у них разнообразных заболеваний [3,4, 7].

В последние десятилетия ученые стали активно изучать роль хламидийной инфекции при различных заболеваниях верхнего отдела респираторного тракта у детей. Согласно литературным данным частота выявления хламидий при заболеваниях глотки, носа и его придаточных пазух у детей, обратившихся за медицинской помощью в различные специализированные учреждения, составляет от 18,4 до 56,6% [6,8,9,11,12]. Но эти исследования не отражают истинную инфицированность хламидиями детского населения. К сожалению, в настоящее время популяционных исследований

по распространенности хламидийной инфекции верхних отделов дыхательных путей у детей в России проводится чрезвычайно мало. Результаты по инфицированности детского населения в основном базируются на данных серологических тестов, не подтверждающих наличие самого возбудителя в момент исследования, а указывающих на контакт с хламидиями в настоящий момент или в прошлом. Таким образом, цель нашего исследования состояла в изучении частоты инфицированности хламидиями слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта у детей организованных коллективов.

### Материалы и методы

Для изучения особенностей распространенности хламидийной инфекции в детской популяции был применен метод частичного наблюдения с использованием одномоментного исследования. Всего было обследовано 829 детей организованных коллективов в возрасте от 3 до 15 лет, посещающих детский сад и школу. Всем детям проводилось обследование, включающее сбор жалоб, анамнестических сведений, осмотр ЛОР-органов, взятие мазков-соскобов со слизистой оболочки задней стенки глотки. Идентификация двух видов хламидий (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*) проводилась прямым иммунофлуоресцентным методом с применением тест-систем «Хламислайд» (Лабдиагностика).

Анализируемые качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных показателей и 95% доверительного интервала (ДИ). Оценка значимости раз-

личий относительных величин выполнялась с помощью вспомогательной переменной Фишера и z-критерия. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Антигены *Chlamydomphila pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis* были обнаружены у 117 (14%) детей, посещающих организованные коллективы. Причем у 27 инфицированных детей верифицировались одновременно два вида хламидий (табл. 1). Частота выявления *Chlamydomphila pneumoniae* превышала частоту обнаружения *Chlamydia trachomatis* в 2 раза ( $p < 0,001$ ) и составила 12%. Чаще хламидиями инфицировались дети в дошкольном возрасте (24,5%), значительно реже ( $p = 0,01$ ) дети младшего школьного возраста (14,7%). У детей старшего школьного возраста частота выявления хламидийных антигенов значительно уступала аналогичным показателям детей других возрастных групп

( $p = 0,02$ ). Различия в распространенности хронической патологии определялись более высоким уровнем суммарной частоты хронических заболеваний глотки (в 26,5% против 18,1%,  $p = 0,04$ ). Из отдельных нозологических форм хронической ЛОР-патологии у детей, инфицированных хламидиями, превалировала частота хронического аденоидита (10,3% против 4,6%,  $p = 0,03$ ) и гипертрофии небных миндалин (6,8% против 2,0%,  $p = 0,01$ ). По хроническим заболеваниям носа и его придаточных пазух статистически значимых различий в частоте получено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в результате исследования мазков со слизистой оболочки глотки на наличие хламидийных антигенов положительные результаты были получены у 14% детей, посещающих организованные коллективы. Частота выявления хламидий определялась возрастом ребенка: чаще всего инфицировались дети дошкольного

Таблица 1

Частота выявления различных видов хламидий у детей организованных коллективов

Возрастная группа, ее объем	Chlamydomphila pneumoniae, случаи		Chlamydia trachomatis, случаи		Хламидийная микст-инфекция, случаи		Всего выявлено детей с хламидиями	
	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ	n	%, 95% ДИ
Группа 1: 3-6 лет (n=121)	25	20,7 13,9-28,3 $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} < 0,001$	10	8,3 4-13,8 $p_{1-2} = 0,41$ $p_{1-3} = 0,03$	5	4,1 1,3-8,4 $p_{1-2} = 0,9$ $p_{1-3} = 0,02$	30	24,8 17,5-32,8 $p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$
Группа 2: 7-11 лет (n=491)	63	12,8 10-15,9 $p_{2-3} < 0,001$	30	6,1 4,2-8,4 $p_{2-3} = 0,04$	21	4,3 2,7-6,2 $p_{2-3} < 0,001$	72	14,7 11,7-17,9 $p_{2-3} < 0,001$
Группа 3: 12-15 лет (n=217)	10	4,6 2,2-7,8	6	2,8 1-5,4	1	0,5 0,0-1,8	15	6,9 3,9-10,7
Всего (n=829)	98	11,8 9,7-14,1	46	5,6 4,1-7,2	27	3,3 2,2-4,6	117	14,1 11,8-16,6

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями 1, 2 и 3 групп.

( $p < 0,001$ ) и составила 6,9%. У дошкольников и младших школьников уровень распространенности *Chlamydomphila pneumoniae* превалировал над частотой *Chlamydia trachomatis* (соответственно 20,7 и 12,8% против 8,3 и 6,1%). Тогда как у старших школьников одинаково часто ( $p = 0,3$ ) идентифицировались оба вида хламидий: в 4,6 и в 2,8%. Нами не было доказано наличие половых различий в инфицировании детей хламидиями.

В группе детей с идентифицированным хламидийным возбудителем значительно чаще ( $p < 0,001$ ), чем у детей с отсутствием хламидий, выявлялись различные заболевания ЛОР-органов, которые были диагностированы у 86 детей из 117 (73,5, 95% ДИ 65,2-81,1). Тогда как в группе детей с отрицательными результатами на хламидии ЛОР-патология была обнаружена только в 37,1% случаях (у 264 детей из 712, 95% ДИ 34,6-40,7). Более высокая ЛОР-заболеваемость у детей с верифицированными хламидиями определялась большей частотой как общего числа острых (соответственно в 38,5% против 11,2%,  $p < 0,001$ ), так и хронических (соответственно в 35,0% против 25,8%,  $p = 0,04$ ) заболеваний.

Из отдельных нозологических форм острой патологии у детей с верифицированными хламидиями чаще диагностировались острый ринофарингит (в 31,6% против 9,0%,  $p < 0,001$ ) и острый ринит (в 6,8% против 2,3%,

кольного возраста, реже – дети старшего школьного возраста. В видовой структуре идентифицированных хламидий у дошкольников и младших школьников доминировал удельный вес *Chlamydomphila pneumoniae*. Дети старшего школьного возраста в одинаковой степени часто инфицировались обоими видами хламидий.

Наличие хламидийных возбудителей в слизистой оболочке глотки определяет большую вероятность возникновения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей, таких как острый ринофарингит, острый ринит, хронический аденоидит и гипертрофия небных миндалин. В качестве скринингового метода обнаружения хламидийной контаминации слизистой оболочки глотки вполне приемлемо использование достаточно специфичного и чувствительного прямого иммунофлуоресцентного анализа. Но, к сожалению, на сегодняшний день, ни один из современных методов диагностики хламидийной инфекции не обладает 100% специфичностью и чувствительностью, поэтому в определенном проценте случаев при использовании одного прямого метода выявления хламидий существует вероятность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Поэтому, детям, у которых при медицинском осмотре результаты прямого иммунофлуоресцентного

анализа подтвердили наличие антигенных структур хламидий, рекомендуется повторное проведение этого теста или использование одного из других методов диагностики возбудителя: выделение на питательных средах, выявление ДНК или специфических антител в диагностических титрах.

У 26,5% детей с идентифицированными хламидиями в момент осмотра видимой патологии со стороны ЛОР-органов не было обнаружено. Отсутствие клинической симптоматики может быть обусловлено лишь временным равновесием во взаимоотношениях хламидий и макроорганизма. Поэтому эти дети нуждаются в дополнительном обследовании и динамическом наблюдении. Кроме этого у части детей существует вероятность транзитного носительства хламидий, которое диагностируется по однократному обнаружению единичных элементарных телец, наличие которых уже не будет подтверждаться при последующих исследованиях. Выявление хотя бы одного внутриклеточного включения свидетельствует об инвазии возбудителя и развитии репликативного или персистирующего инфекционного процесса хламидийного генеза.

Несмотря на широкое распространение хламидий в человеческих популяциях земного шара и вероятность многократного инфицирования, хламидии в настоящее время не рассматриваются в качестве условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав факультативной микрофлоры нормального биоценоза слизистой оболочки глотки. По степени опасности для человека хламидии относятся к абсолютным паразитам, и их патогенность определяется многими факторами. Хламидии являются облигатными внутриклеточными, энергетическими и метаболическими паразитами, способными вызывать первичную инфекцию, индуцировать или задерживать апоптоз инфицированной клетки, легко трансформироваться в L-формы со склонностью к персистенции, продуцировать БТШ-60, являющийся доминантным белком у большинства патогенных микроорганизмов. Поэтому, присутствие хламидий в слизистой оболочке глотки будет указывать на наличие инфекционного процесса хламидийного генеза, зачастую протекающего бессимптомно, но требующего лечения и наблюдения.

## CHLAMYDIA CONTAMINATION OF UPPER RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN ATTENDING PUBLIC FOSTERAGE INSTITUTIONS

E.V. Belova, V.T. Manchouk, T.A. Kapustina, A.N. Markina

(State Medical Research Institute for Northern Problems of Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk)

To study the prevalence of chlamydia infection in upper respiratory tract in public fosterage institutions we examined 829 children in the age from 3 to 15. Chlamydia antigens were identified by direct immune fluorescent method. The frequency of contamination in throat mucous in common group was up to 14% and was influenced by the age. Contamination was produced by both *Chlamydophila pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. The authors found out that chlamydia presence determines high probability of definite diseases in otorhinolaryngological organs in children.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Блохина Ж.В. Оптимизация акушерской помощи беременным женщинам, страдающим наркоманией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2006. — 23 с.
2. Гранитов В.М. Хламидиозы. — М.: Медицинская книга, 2002. — 189 с.
3. Григорьян И.В. Клинико-иммунологическая характеристика врожденного хламидиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2004. — 20 с.
4. Дружинина Е.Б. Смешанная трихомонадно-хламидийная инфекция урогенитального тракта у беременных женщин и их детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2001. — 27 с.
5. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции: Пособие для врачей / Л.В. Кудрявцева, О.Ю. Мисюрин, Э.В. Генерозов и др. — М., 2001. — 48 с.
6. Лайко А.А., Бредун А.Ю. Роль хламидийно-бактериальных ассоциаций в развитии хронического верхнечелюстного синусита у детей // Российская ринология. — 2005. — № 2. — С.188.
7. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. — СПб.: Фолиант, 2003. — 396 с.
8. Пониделко С.М. Клиника, диагностика и лечение воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух, ассоциированных с хламидийной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 24 с.
9. Савенкова М.С., Богомильский М.Р., Афанасьева А.А. и др. Роль хламидийной инфекции в развитии ОРЗ у детей // Вестник отоларингологии. — 2004. — № 1. — С.28-32.
10. Унгвицкая И.В. Хламидийная инфекция у беременных: диагностика, клиника и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 1996. — 20 с.
11. Хламидии при ЛОР-заболеваниях / П.А. Тимошенко, Г.А. Скороход, А.Ч. Буцель, Е.В. Кремень // Вестник оториноларингологии: Материалы Российской конференции оториноларингологов. — М: Медиа Сфера, 2002. — С.70-72.
12. Block St.L., Hammerschlag M.R. Clinical manifestation of Chlamydia pneumoniae infections // Pediat. Infect. Dis. J. — 1997. — Vol. 9. — P.858-862.

© ХРИСТЕНКО И.В., КОВАЛЕВ В.В., ДОБРЫНИНА Ю.В. — 2008

## ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

И.В. Христенко, В.В. Ковалев, Ю.В. Добрынина

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Изучено клиническое течение травмы и исходов лечения пострадавших с травматическими субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от объема и качества первой врачебной помощи на догоспитальном этапе. Выявлено, что поступление больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в стационар позднее трех часов после получе-

ния травмы, неадекватная респираторная и инфузионно-медикаментозная терапия на догоспитальном этапе приводят к увеличению длительности ИВЛ на 3-5 суток, сроков госпитализации на 6-10 койко-дней, возрастанию степени неврологического дефицита и летальности на 11%.

**Ключевые слова:** травматические субарахноидальные кровоизлияния, догоспитальный этап, интенсивная терапия.

Черепно-мозговая травма – одно из наиболее частых и тяжелых травматических повреждений, на ее долю приходится от 25 до 40% всех травм. Ежегодно в Российской Федерации до 4 человек на 1000 населения получают черепно-мозговую травму, а абсолютное число пострадавших составляет не менее 600 тысяч человек [7]. Летальность при всех видах ЧМТ составляет 4,3%, возрастает по мере увеличения тяжести травмы и достигает при тяжелой степени 40-70% [6]. Обычно страдают активные люди трудоспособного возраста (20-50 лет). Факторами, определяющими высокую летальность при тяжелой ЧМТ, являются: возраст, тяжесть первичного повреждения головного мозга, артериальная гипотензия, низкое количество баллов по шкале комы Глазго [8]. Оказание помощи больным на догоспитальном этапе, к сожалению, не всегда отвечает современным представлениям об основных патогенетических звеньях формирования «травматической болезни» головного мозга. Одними из наиболее частых ошибок, допускаемых врачами первичного этапа, являются запоздалая интубация трахеи при наличии показаний к ней, несвоевременное проведение вспомогательной вентиляции легких и оксигенотерапии, а также чрезмерное увлечение диуретиками с целью «терапии отека мозга» [1]. Это осложняет течение тяжелой ЧМТ в последующем и способствует неблагоприятному исходу в виде неврологического дефицита различной степени, вплоть до «вегетативного состояния».

**Материалы и методы**

Проведен анализ 121 историй болезни пострадавших, поступивших в стационар с оценкой по шкале ком Глазго (ШКГ) менее 12 баллов в возрасте от 16 до 73 лет на протяжении острого периода травмы. Распределение больных по возрасту представлено на рисунке 1.

Подавляющее большинство (89,2%) составили лица трудоспособного (20-60 лет) возраста, 90,1% были мужчинами. Средний возраст соответствовал 40,06±15,2 годам.

Распределение больных с учетом характера полученной травмы отражено на рисунке 2.

Значительную часть (60,4%) составили больные с компрессией головного мозга внутричерепными гематомами (эпи- и субдуральными, внутримозговыми, а также с сочетанием 2-х и более гематом), которым было выполнено оперативное вмешательство – трепанация черепа, удаление гематомы и устранение источника кровотечения. При отсутствии противопоказаний осуществляли костно-пластическую трепанацию черепа. С изолированными ушибами головного мозга тяжелой степени поступило 54 (48,6%) больных, оперативное вмешательство им не проводилось. У этих больных травма, зачастую, сопровождалась переломами свода и основания черепа и массивным субарахноидальным кровоизлиянием. В основном локализация очагов ушиба затрагивала лобные и височные доли, а также конвекситальные участки коры – 49 (90,7%). Базальные и стволовые ушибы наблюдались в 5 (9,3%) случаях. В группе больных с изолированными ушибами головного мозга тяжелой степени летальность составила 39%, а при компрессии головного мозга – 24%.

Диагноз закрытой черепно-мозговой травмы был выставлен 105 (94,6%) больным, а 6 (5,4%) имели открытое повреждение головного мозга (проникающие ранения, переломы основания черепа с явлениями ото- и назолликворреи). Двухстороннее повреждение выявлено у 10 (9%) больных.

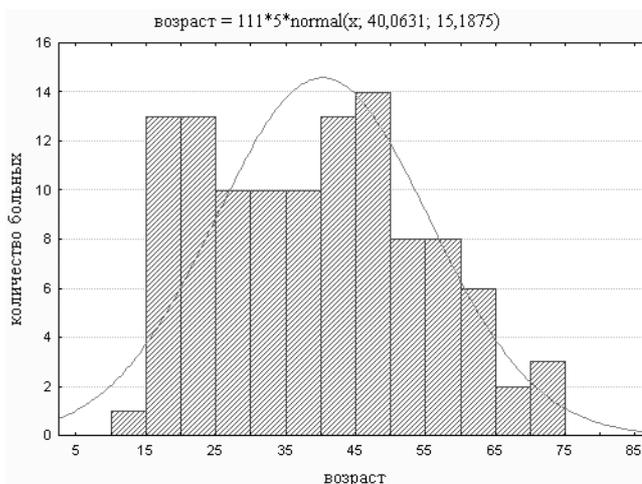
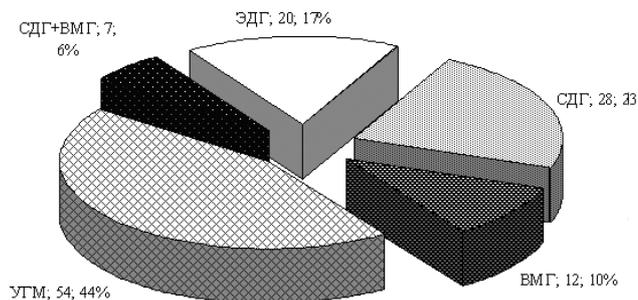


Рис. 1. Распределение больных по возрасту.

Тяжесть состояния больных, с точки зрения интенсивности геморрагии, оценивали по классификации W.Hant и R.Hess [7] (табл. 1).

Оценку степени тяжести состояния больных проводили также по шкале комы Глазго [2].

Оценку результатов лечения проводили на момент вы-



Обозначения: УГМ – ушибы головного мозга, СДГ – субдуральные гематомы, ВМГ – внутримозговые гематомы, ЭДГ – эпидуральные гематомы, СДГ+ВМГ – сочетание внутричерепных гематом.

Рис. 2. Распределение больных по характеру черепно-мозговой травмы.

писки или перевода из клиники с использованием шкалы исходов Глазго (ШИГ - V. Jennet, M. Bond, 1979-1989) [9]:

- 1 балл – смерть без восстановления сознания;
- 2 балла – вегетативное состояние: большой неконтакт-

Таблица 1

**Классификация степени тяжести состояния больных субарахноидальным кровоизлиянием**

Степень тяжести	Клиническая характеристика состояния больных
I	Бессимптомное течение или нерезкая головная боль и нерезко выраженные оболочечные симптомы
II	Ясное сознание, умеренная или резкая головная боль, выраженные оболочечные симптомы, нарушения функции глазодвигательных мышц
III	Угнетение сознания до степени оглушения, умеренно выраженный неврологический дефицит
IV	Сопор, выраженный неврологический дефицит (гемипарез или гемиплегия), выраженные симптомы вегетативной дисрегуляции
V	Кома, отсутствие реакции на внешние раздражители.

тен, глаза открыты, вегетативные функции сохранены;

3 балла — тяжелая инвалидность: больной в сознании, но требует посторонней помощи из-за физической или психической инвалидизации.

4 балла — инвалидность: больной может ухаживать за собой (с некоторой помощью), пользоваться транспортом, делать легкую работу, но имеет явные признаки инвалидизации;

5 баллов — хорошее восстановление: полное возвращение к предыдущей жизни с легким неврологическим дефицитом.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ "Statistica for Windows v.6.0". Применяли общепринятые методы вариационной статистики и корреляционного анализа, используемые в медико-биологических исследованиях. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Проведенный анализ показал, что в течение часа от момента получения травмы в стационар госпитализировано 28 (62%) больных, от одного часа до трех — 12 (27%), а пять (11,1%) пострадавших были доставлены в сроки, превышающие три часа. Запоздалое поступление было связано с транспортировкой больных из географически отдаленных районов Иркутской области, а также их нахождением в стационарах, где отсутствовала возможность проведения компьютерной томографии и оказания квалифицированной нейрохирургической помощи. В шести (13,3%) случаях на догоспитальном этапе имело место рутинное назначение салуретиков без обоснованных показаний, что усугубило гиповолемию и приводило к гемодинамическим нарушениям. У этих больных при поступлении наблюдались высокие цифры гематокрита (до 48–60%), отмечалась тенденция к гиперкоагуляции.

Доля больных, которым проводилась адекватная искусственная вентиляция легких, составила лишь 20% (9 человек), остальным проводили ее в недостаточном объеме, либо не проводили вообще. В ряде случаев бригадой скорой помощи была выполнена интубация трахеи, однако больные находились на спонтанном дыхании, без оксигенотерапии. Сатурация кислорода по данным пульсоксиметрии у таких больных при поступлении, как правило, не превышала 87–93%. В 9 (20%) случаях имелись признаки дыхательной недостаточности, у ряда больных вентиляция легких осуществлялась через воздуховод. При этом  $SpO_2$  приближалась к критическим цифрам (<90%). По данным исследования КЩС у больных были признаки гипоксемии, респираторного ацидоза и дефицит ВЕ. Необходимо отметить, что в соответствии с концепцией предупреждения вторичного повреждения мозга, дыхательная недостаточность (в виде гипоксемии, гиперкапнии) является одним из основных неблагоприятных факторов, оказывающих па-

губное воздействие на ткань мозга. Дополнительное повреждение головного мозга, связанное с его гипоксией на догоспитальном этапе значительно ухудшало течение травмы и ее прогноз. Так, у больных, поступивших с выраженными признаками дыхательной недостаточности (как клиническими, так и лабораторными), наблюдалось более позднее восстановление сознания, увеличивалась длительность ИВЛ на 3–5 суток, возрастала степень неврологического дефицита, в результате ухудшались результаты лечения. Летальность у этих больных была выше на 11%, а сроки госпитализации увеличились на 6–10 койко-дней. В этой группе чаще наблюдались такие неблагоприятные исходы, как тяжелая инвалидизация и развитие персистирующего вегетативного состояния (2–3 группа ШИГ).

Как известно, адекватная перфузия мозга является не менее значимым фактором для профилактики вторичного повреждения мозга, чем поддержание достаточной оксигенации крови. Поэтому первоочередные меры уже на догоспитальном этапе должны быть направлены на восполнение объема циркулирующей крови и поддержание системной гемодинамики (проведение инфузионной терапии, при необходимости раннее назначение вазопрессоров и отказ от необоснованного назначения диуретиков).

Таким образом, поступление больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в стационар позднее трех часов после получения травмы, неадекватная респираторная и инфузионно-медикаментозная терапия на догоспитальном этапе приводят к увеличению длительности ИВЛ на 3–5 суток, сроков госпитализации на 6–10 койко-дней, возрастанию степени неврологического дефицита и летальности на 11%. Основной задачей при оказании помощи пострадавшим с тяжелой ЧМТ на догоспитальном этапе следует считать максимально быструю доставку в специализированный стационар с круглосуточной нейрохирургической службой, и при этом крайне важна адекватность догоспитальной интенсивной терапии и преемственность в оказании помощи. Сопроводительный лист должен служить источником информации об исходном неврологическом и соматическом статусе пострадавшего, динамике за время наблюдения, объеме неотложной помощи на месте происшествия и в процессе транспортировки. Главным условием благоприятного прогноза для больного является предупреждение даже кратковременных эпизодов гипотонии и гипоксии, активная тактика при восстановлении проходности дыхательных путей (предпочтительна интубация трахеи), полноценная респираторная поддержка и адекватная инфузионная терапия.

## **THE BASIC PROBLEMS OF INTENSIVE THERAPY OF TRAUMATIC SUBARACHNOID HAEMORRHAGES AT A PRE-HOSPITAL STAGE**

I.V. Khristenko, V.V. Kovalev, J.V. Dobrynina  
(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

There have been studied the clinical process of head injury and outcomes of victims treatment with traumatic subarachnoid hemorrhage depending on cubic capacity and quality of first medical aid at before-hospitalized stage. Have been revealed that incoming victims with serious head injuries in hospital for in patients later than 3 hours after getting injury, non-adequacy respiratory and infusion medication on before-hospitalized stage lead to long increase of controlled ventilation of the lung for 3–5 days, term of hospitalization for 6–10 bed days, increase in neurological deficiency degree and lethality for 11%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляевский А.Д.* Интенсивная терапия при черепно-мозговой травме: Методическое пособие по блочному типу / Под ред. А.Д. Беляевского. — Ростов-на-Дону: Изд-во РГМУ, 2000. — 160 с.
2. *Горбачев В.И., Петрова И.Л.* Диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы: пособие для врачей. — Иркутск, 2003. — 53 с.
3. *Кондратьев А.Н., Ивченко И.М.* Анестезия и интенсивная терапия травмы центральной нервной системы. — СПб.: Мед. изд-во, 2002. — 128 с.
4. *Короткоручко А.А., Полищук Н.Е.* Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии: руководство. — Киев: Четверта хвиля, 2004. — 526 с.
5. *Мальцев В.В.* Нейротравма: проблемы интенсивной терапии и анестезиологического пособия. — Петрозаводск: Изд-во ПетрГМУ, 2000. — 72 с.
6. Нейротравматология: Справочник / Под ред. А.А. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. — М.: Вазар-Ферро, 1994. — 415 с.
7. *Старченко А.А.* Клиническая нейрореаниматология: Справочное руководство / Под ред. акад. РАМН В.А. Хилько. — СПб.: Мед. изд-во, 2002. — 666 с.
8. *Царенко С.В.* Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
9. Черепно-мозговая травма: Клиническое руководство. Том II / Под ред. акад. РАМН А.Н. Коновалова, проф. Л.Б. Лихтермана, проф. А.А. Потапова. — М.: АНТИ-ДОР, 2001. — 675 с.

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГАЙДАРОВ Г.М., МАКАРОВ С.В. — 2008

### ПРИМЕНЕНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО РАЙОНИРОВАНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ С НИЗКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

*Г.М. Гайдаров, С.В. Макаров*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

**Резюме.** В статье приводятся результаты анализа кадрового потенциала учреждений здравоохранения на территориях Иркутской области с низкой плотностью населения с использованием социально-экономического районирования. **Ключевые слова:** медицинские кадры, характеристика кадров, злокачественные новообразования, низкая плотность населения.

В настоящее время возможности первичной профилактики злокачественных новообразований, направленной на предупреждение возникновения опухолей путем устранения воздействия неблагоприятно влияющих факторов внешней среды и образа жизни, в т.ч. канцерогенных, являются ограниченными, т.к. нивелирование большого числа действующих на популяцию канцерогенных факторов на практике не представляется возможным. Более целесообразным в современных условиях является раннее выявление злокачественных новообразований [5,8,11,14].

Основными проблемами повышения эффективности раннего выявления новообразований в настоящее время являются низкая доступность современных методов диагностики злокачественных новообразований в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) общей лечебной сети, где впервые возникает подозрение на наличие у пациента злокачественной опухоли, и слабая преемственность между ЛПУ общей сети и специализированными учреждениями здравоохранения. Эти проблемы приобретают в современных условиях особую актуальность для жителей территорий с низкой плотностью населения, к которым относятся малые и средние города, а также сельские районы Российской

Федерации. Характерная для таких территорий более низкая, чем в крупных городах, доступность медицинской помощи, обусловленная этапностью оказания медицинской помощи и слабой обеспеченностью медицинскими кадрами, в настоящее время усугубляется произошедшими в обществе переменами [8,13].

Иркутская область расположена в южной части Восточной Сибири и занимает юго-восточную часть Среднесибирского плоскогорья, окруженную Восточными Саянами и хребтами Прибайкалья. Площадь Иркутской области составляет 767,9 тыс. км<sup>2</sup>, что составляет 4,6% территории Российской Федерации, или 6-е место в России по данному показателю. Плотность населения составляет в Иркутской области 3,2 чел./км<sup>2</sup> (в среднем по России — 8,7 чел./км<sup>2</sup>, в европейской части страны — в среднем 300 чел./км<sup>2</sup>). Значительные природно-климатические различия территорий области, их слабая транспортная освоенность, особенно северных районов, обусловили разные уровни экономического и социального развития ее отдельных районов, неоднородность размещения населения [1].

Особенно большую разобщенность имеют населенные пункты в северных районах области. Более трети поселений области удалены от районных центров на

расстояния от 50 до 100 и более километров, что в условиях слабо развитого транспортного сообщения и плохого состояния дорог значительно усложняет возможности пациентов своевременно обращаться за квалифицированной и специализированной медицинской помощью. Иркутская область — одна из самых малообеспеченных транспортными коммуникациями в России. Так, средняя плотность основных путей сообщения по области следующая: всего — 2,4 км/100 км<sup>2</sup>, железных дорог — 0,3, автомобильных — 1,2, водных — 0,9 (в среднем по России плотность железнодорожных линий — 0,5, автомобильных — 2,3 км/100 км<sup>2</sup>) [3]. Вместе с тем наблюдается крайняя неравномерность размещения дорог по области. Совсем не имеют железных дорог 13 районов, и основное значение там приобретает использование автомобильного и речного транспорта, которое носит при этом сезонный характер. В Катангском, Мамско-Чуйском и Усть-Удинском районах области фактически нет путей сообщений, действующих регулярно.

С начала 1990-х гг. в связи с коммерциализацией транспортного сектора оказались нарушенными до 60% сложившихся маршрутов, что вместе со снижением доходов значительной части населения ограничило возможности пациентов с онкопатологией обращаться в специализированные медицинские центры для дифференциальной диагностики и морфологической верификации диагноза [6].

Низкая укомплектованность ЛПУ первичного звена в сельских районах во многом обусловлена отсутствием распределения выпускников медицинских вузов и целенаправленной расстановки кадров на территориальном уровне. Менее половины молодых специалистов возвращаются в территории, откуда были отправлены на учебу. В результате сложилась парадоксальная ситуация, когда значительная часть выпускников, подготовленных за счет бюджетных средств, находит себе применение вне государственных и муниципальных учреждений здравоохранения, а во многих случаях и вообще вне медицины, не стремясь занимать свободные рабочие места во врачебных амбулаториях и территориальных поликлиниках [2,7]

Выборочные социологические исследования показывают, что в современных социально-экономических условиях планы студентов в отношении последипломного образования и последующего

трудоустройства не соответствуют потребностям системы здравоохранения. Не более 40% студентов планируют прохождение интернатуры и последующую работу в учреждениях здравоохранения, не более 20% по окончании вуза хотели бы поступить в клиническую ординатуру [4].

Анализ приоритетов, определяемых при трудоу-

стройстве выпускниками, показывает, что наиболее значимыми для них являются профессиональные интересы, уровень заработной платы и возможности карьерного роста [12].

Необходимыми условиями для работы в сельской местности большинство опрошенных отмечают повышенную заработную плату, решение жилищного вопроса и обеспеченность учреждений здравоохранения современным медицинским оборудованием [15].

Сложившаяся ситуация требует от муниципалитетов изыскивать возможности заинтересовать выпускников медицинских вузов и находить способы закрепления молодых специалистов в отдаленных районах.

Учитывая, что в современных экономических условиях существующая трехэтапная система организации медицинской помощи сельскому населению претерпела существенные изменения и становится малоэффективной, требуется поиск новых подходов к повышению эффективности раннего выявления злокачественных новообразований, что в свою очередь требует новых методик анализа влияния на данную эффективность уровня развития кадрового потенциала.

#### Материалы и методы

С целью изучения роли кадрового потенциала учреждений здравоохранения на территориях с низкой плотностью населения в выявлении злокачественных новообразований нами было проведено социально-экономическое районирование Иркутской области с использованием в качестве одного из критериев районирования данных о плотности населения. Для этого были проанализированы существующие схемы районирования Приангарья и за основу взята схема, предложенная Э.А. Медведковой [9]. Дополнительно был выделен Усть-Ордынский Бурятский автономный округ, в отдельную группу также выделены пять крупных промышленных городов области — Иркутск, Ангарск, Братск, Саянск, Шелехов. В таблице 1 представлены показатели, характеризующие занимаемую районами территорию, уровень их экономического развития и плотность проживающего населения.

Как видно из данных таблицы 1, наиболее высокая плотность населения в Иркутско-Черемховском социально-экономическом районе, где она достигает 9,1 чел./км<sup>2</sup>. В Братско-Тайшетском, Лено-Витимском социально-экономических районах и Усть-Ордынском Бурятском автономном округе плотность населения не превышает 6 чел./км<sup>2</sup>. Согласно принятым критериям, к территориям с низкой

Таблица 1

Внутриобластные социально-экономические районы Иркутской области

Социально-экономические районы	Удельный вес в области по:			Средняя плотность населения, чел./ км <sup>2</sup> на 01.01.2007
	площади занимаемой территории, %	объему промышленной продукции, %	площади сельскохозяйственного освоения, %	
Иркутско-Черемховский	11,1	59,3	31,2	9,1
Братско-Тайшетский	28,5	37,6	29,4	3,7
Лено-Витимский	57,5	2,9	5,1	0,4
Усть-Ордынский Бурятский автономный округ (УОБАО)	2,9	0,2	34,3	6,0
Всего по области	100,0	100,0	100,0	3,2

плотностью населения относят территории, где плотность населения не превышает 10 чел./км<sup>2</sup> [10]. Плотность населения выделенных социально-экономических районов области, куда не входят крупные города - промышленные центры (Иркутск, Ангарск, Братск, Саянск, Шелехов), не превышает данной пороговой величины. Следовательно, все выделенные социально-экономические районы Иркутской области могут быть отнесены к территориям с низкой плотностью населения.

**Результаты и обсуждение**

Нами были изучены показатели, характеризующие кадровый потенциал учреждений здравоохранения на территориях Иркутской области с низкой плотностью населения: показатель обеспеченности населения врачами и средним медицинским персоналом, показатель укомплектованности физическими лицами и занятыми должностями, а также квалификационные характеристики врачей и средних медицинских работников на территории выделенных нами социально-экономических районов.

**Динамика показателя обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом населения социально-экономических районов Иркутской области с низкой плотностью населения (на 10 000 населения)**

Социально-экономические районы	Годы							
	2003		2004		2005		2006	
	врачи	ср. мед. персонал						
Иркутско-Черемховский	19,9	79,4	19,9	78,2	19,3	77,3	18,6	69,0
Братско-Тайшетский	16,9	84,1	16,8	84,5	16,7	84,1	17,3	81,2
Лено-Витимский	16,1	69,9	15,9	72,3	15,8	71,2	16,2	72,8
УОБАО	18,1	75,1	18,2	76,3	17,7	75,9	18,0	76,1
Иркутская область	31,0	83,5	32,7	89,3	32,4	87,5	38,6	92,6

В таблице 2 представлены показатели обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом населения социально-экономических районов Иркутской области. Как видно из данных таблицы, обеспеченность как врачами, так и средними медицинскими работниками в социально-экономических районах с низкой

ком социально-экономическом районе, где показатель обеспеченности врачами достиг минимального значения в 2005 г., снизившись до 15,8 на 10 000 населения. При этом такое низкое значение показателя складывается на огромной по площади территории, т.к. данный район занимает свыше половины площади Иркутской области.

В динамике отмечается снижение показателей обеспеченности врачами и средним медперсоналом в 2003-2005 гг. и начавшийся рост соответствующих показателей в 2006 г., что во многом обусловлено началом реализации приоритетного национального проекта «Здо-

ровье» в части повышения оплаты труда работников первичного звена здравоохранения.

Сопоставляя показатели укомплектованности физическими лицами и занятыми должностями

врачей и средних медицинских работников (табл. 3 и 4), можно отметить существенно меньшее значение показателя обеспеченности физическими лицами, что связано с совмещением ставок и более выражено для врачей, чем для средних медработников. Коэффициент совместительства, значительно превышающий 1, при-

Таблица 3

**Динамика показателя укомплектованности врачами ЛПУ социально-экономических районов Иркутской области с низкой плотностью населения (в %)**

Социально-экономические районы	Годы							
	2003		2004		2005		2006	
	физическими лицами	занятыми должностями						
Иркутско-Черемховский	62,3	93,5	57,9	92,7	56,9	93,9	66,8	93,5
Братско-Тайшетский	64,8	97,2	60,6	97,0	59,0	97,3	68,6	96,0
Лено-Витимский	59,3	88,9	56,1	89,7	54,7	90,2	64,2	89,9
УОБАО	61,2	95,3	59,6	95,1	59,3	95,7	65,1	95,5
Иркутская область	64,8	97,2	60,8	97,3	58,9	97,2	69,0	96,6

плотностью населения существенно отстает от средне-областного значения, причем наиболее сильно отличаются показатели обеспеченности врачами. Наиболее неблагоприятно складывается ситуация в Лено-Витимс-

водит к высокой загруженности медицинских работников, и в сложившейся ситуации врачи и средний медицинский персонал в основном занимаются лечением остро возникшей патологии, не имея возможности уде-

Таблица 4

**Динамика показателя укомплектованности средним медицинским персоналом ЛПУ социально-экономических районов Иркутской области с низкой плотностью населения (в %)**

Социально-экономические районы	Годы							
	2003		2004		2005		2006	
	физическими лицами	занятыми должностями						
Иркутско-Черемховский	75,8	98,5	75,1	97,6	74,9	97,4	75,4	98,3
Братско-Тайшетский	76,4	99,3	76,4	99,3	76,2	99,1	76,2	99,0
Лено-Витимский	75,2	97,7	74,5	96,8	74,0	97,7	74,3	97,1
УОБАО	76,1	98,3	76,0	98,2	75,8	98,5	75,6	98,7
Иркутская область	76,1	98,9	75,9	98,9	75,6	98,8	75,4	98,7

лять достаточное внимание диспансерному методу, профилактике и внедрению в практическую деятельность современных методов диагностики и лечения. Наиболее низкие показатели укомплектованности физическими лицами как врачей, так и среднего медицинского персонала отмечались в Лено-Витимском социально-экономическом районе, где данные показатели достигли наиболее низких значений (54,7 и 74,0 соответственно) в 2005 г.

**Структура квалификационных характеристик врачей ЛПУ социально-экономических районов Иркутской области с низкой плотностью населения (в %)**

Социально-экономические районы	Категории							
	Без		Вторая		Первая		Высшая	
	2003	2006	2003	2006	2003	2006	2003	2006
Иркутско-Черемховский	42,2	38,0	17,1	15,3	25,3	27,7	15,4	19,0
Братско-Тайшетский	41,4	36,5	14,1	12,6	27,8	30,4	16,7	20,5
Лено-Витимский	50,7	47,0	14,6	13,1	19,8	21,6	14,9	18,3
УОБАО	40,3	35,8	16,4	14,7	27,6	30,2	15,7	19,3
Иркутская область	40,4	35,5	16,4	14,7	24,6	26,9	18,6	22,9

В таблице 5 представлена структура квалификационных характеристик врачей учреждений здравоохранения в социально-экономических районах Иркутской области с низкой плотностью населения. В 2006 г. по сравнению с 2003 г. во всех социально-экономических районах возрастает удельный вес врачей, имеющих квалификационную категорию, а также улучшаются их квалификационные характеристики. Однако показатели отстают от среднеобластных, особенно в Лено-Витимском социально-экономическом районе. Кроме того, улучшение квалификационных характеристик врачей и среднего медицинского персонала обусловлено высоким удельным весом в структуре кадрового состава учреждений здравоохранения лиц предпенсионного и пенсионного возраста, имеющих значительный стаж работы по специальности и, соответственно, более высокую квалификацию, в то время как число молодых специалистов, приходящих в отрасль, относительно невелико и продолжает снижаться.

При анализе структуры квалификационных характеристик средних медицинских работников, которая представлена в таблице 6, прослеживается несколько иная ситуация.

Хотя удельный вес средних медицинских работников, не имеющих категории, ниже среднеобластного показателя во всех районах, однако удельный вес специалистов, имеющих вторую и высшую квалификаци-

онные категории, в ряде случаев превышает среднеобластное значение, что свидетельствует о более высокой роли специалистов со средним медицинским образованием в районах с низкой плотностью населения.

Таким образом, состояние кадрового потенциала медицинских учреждений является определяющим для деятельности всей системы здравоохранения. Он требует планирования, в качестве приоритетов которого должны выступать важнейшие социаль-

Таблица 5

но-значимые заболевания, эффективность выявления которых напрямую зависит от уровня развития этого потенциала, в т.ч. злокачественные новообразования. Применение социально-экономического районирования для изучения кадрового потенциала с позиций раннего выявления новообразований позволяет обнаружить существенное различие показателей, характеризующих доступность медицинской помощи не только между городскими и сельскими территориями, что продиктовано объективными причинами и является следствием принципа этапности медицинской помощи, но и между различными социально-экономическими районами с низкой плотностью населения. На территории этих районов, зачастую имеющих значительную площадь, показатели, характе-

ризующие состояние кадрового потенциала, имеют низкий уровень. Произшедшие за последние десятилетия депопуляционные процессы в совокупности с нарушением сложившейся социально-экономической инфраструктуры привели к наибольшему снижению доступности медицинской помощи для населения этих территорий по сравнению с высоко урбанизированными. Однако, начиная с 2006 г., можно говорить об определенной положительной динамике показателей, характеризующий кадровый потенциал на территории социально-экономических районов Иркутской области с низкой плотностью населения.

Таблица 6

**Структура квалификационных характеристик среднего медицинского персонала ЛПУ социально-экономических районов Иркутской области с низкой плотностью населения (в %)**

Социально-экономические районы	Категории							
	Без		Вторая		Первая		Высшая	
	2003	2006	2003	2006	2003	2006	2003	2006
Иркутско-Черемховский	59,6	48,5	8,2	13,2	21,5	24,5	10,7	13,7
Братско-Тайшетский	57,3	46,7	5,6	9,0	23,2	26,5	13,9	17,8
Лено-Витимский	59,5	49,1	6,2	9,9	21,0	24,0	13,3	17,1
УОБАО	58,8	48,3	6,3	10,1	22,0	25,1	12,9	16,5
Иркутская область	56,4	45,2	7,3	11,7	24,2	27,6	12,1	15,5

ризующие состояние кадрового потенциала, имеют низкий уровень. Произшедшие за последние десятилетия депопуляционные процессы в совокупности с нарушением сложившейся социально-экономической инфраструктуры привели к наибольшему снижению доступности медицинской помощи для населения этих территорий по сравнению с высоко урбанизированными. Однако, начиная с 2006 г., можно говорить об определенной положительной динамике показателей, характеризующий кадровый потенциал на территории социально-экономических районов Иркутской области с низкой плотностью населения.

## USING SOCIAL-ECONOMIC DIVISION INTO DISTRICTS FOR STUDY PERSONNEL POTENTIAL OF THE MEDICAL INSTITUTIONS FROM THE POSITIONS OF EARLY DETECTION OF NEOPLASMS ON TERRITORIES WITH LOW DENSITY OF THE POPULATION

G.M. Gajdarov, S.V. Makarov  
(Irkutsk State Medical University)

In the article the outcomes of the analysis of a personnel potential of the institutions of the public health on the territories of Irkutsk region with a low density of population with usage of the social-economic division into districts are presented.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башалханова Л.Б., Безруков Л.А., Ващук Л.Н. и др. Природно-ресурсный потенциал Иркутской области. – Иркутск: Изд-во СО РАН, 1998. – 236 с.
2. Беляков Н.А., Кром Л.И. О тенденциях в организации последипломной подготовки кадров здравоохранения // Здравоохранение РФ. – 2004. – № 2. – С.49-51.
3. Винокуров М.А. Иркутская область: Освоение территории, экономико-географическая характеристика, население, гидроэнергетические и топливно-энергетические ресурсы, электроэнергетика. – Иркутск: Изд-во ИГЭА, 1998. – 127 с.
4. Вишняков Н.И., Дедков Е.Д., Федорова Н.М. Результаты анкетирования студентов медицинского вуза по вопросам последипломного образования и последующего трудоустройства // Здравоохранение Российской Федерации. – 2003. – № 4. – С.36-37.
5. Заридзе Д.Г., Мень Т.Х. Приоритетные направления противораковой борьбы в России // Российский онкологический журнал. – 2001. – № 5. – С.5-14.
6. Калининская А.А., Гуданова Е.М., Матвеев Э.Н. и др. Организация выездной медицинской помощи сельскому населению // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 4. – С.29-32.
7. Кучеренко В.З., Манерова О.А., Татарников М.А. Основные направления развития и оценки кадрового потенциала // Проблемы управления здравоохранением. – 2005. – № 5. – С.20-23.
8. Лезнин В.Л., Ползик Е.В. Пути совершенствования первичной профилактики онкологических заболеваний // Российский онкологический журнал. – 2003. – № 4. – С.39-41.
9. Медведкова Э.А. Социально-экономическое районирование Приангарья. – Новосибирск: Наука, 1985. – 151 с.
10. Мисевич К.Н., Рященко С.В. Географическая среда и условия жизни населения Сибири / Под ред. В.В. Воробьева. – Новосибирск, 1988. – 118 с.
11. Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований: курс лекций в рамках программы «О мерах по развитию онкологической помощи населению РФ» / Под ред. Ю.В. Шишкина. – М.: Изд. группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005. – 426 с.
12. Смолкин Е.Б. Рациональная система подготовки и трудоустройства врачей-специалистов // Бюллетень национального НИИ общественного здоровья. – 2006. – Вып. 3. – С.120-121.
13. Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Петрова Г.В. Состояние и стратегические направления развития онкологической службы России // Актуальные вопросы онкологии: Сб. ст. – Иркутск, 2002. – С.3-11.
14. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др. Организационные аспекты раннего выявления злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 2. – С.42-44.
15. Чулахин Н.Н. О проблемах закрепления выпускников медицинских вузов и колледжей в учреждениях здравоохранения // Здравоохранение. – 2006. – № 2. – С.143-152.

© ЗУБКОВ Р.А., РАСУЛОВ Р.И. – 2008

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕОРГАНЫХ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.А. Зубков, Р.И. Расулов

(Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Изучена структура неорганных забрюшинных опухолей, заболеваемость, спектр гистологических типов. **Ключевые слова:** неорганные забрюшинные опухоли, заболеваемость, гистологические типы, бессимптомное течение.

Первое описание забрюшинной опухоли в 1507 году выполнил Beniwiēni, который обнаружил ее на аутопсии (Wirbatz, 1963). Определение «забрюшинная саркома» предложил в 1829 году Lobstein, считавший, что эти опухоли исходят из позвонков. В отечественной литературе первое сообщение о неорганных забрюшинных опухолях (НЗО) было сделано Н.Н. Филипповым и М.М. Кузнецовым в 1890 году [2].

Частота встречаемости НЗО по данным литературы разных лет значительно варьирует, при этом прослеживается прямопропорциональная временная связь между развитием диагностических методов и частотой распространения НЗО. Так, по данным И.Т. Шевченко (1974) частота возникновения НЗО составляет 0,02-0,4% [6], в публикации P.G. Calo et al. (1994) этот показатель варьирует от 0,03% до 0,6% [5]. По данным других авторов частота распространения НЗО значительно выше, и достигает 1% от всех злокачественных новообразований [7]. Такое увеличение выявляемости НЗО связано, очевидно, с широким внедрением новейших методов инструментальной диагностики. Так по данным А.М. Дусмуратова и Х.С. Сайфиева (1990) при диспансерном обследовании 6308 человек с помощью ультрасонографии новообразования забрюшинного пространства были выявлены в 1,3% наблюдений, однако авторы не указали, какая их часть относится к неорганным опухолям.

Забрюшинные опухоли неорганного происхождения встречаются в любом возрасте, но преимущественно в интервале от 40 до 60 лет. По данным отечественной литературы у женщин они возникают примерно в 1,5-2 раза чаще, чем у мужчин [1,2,3,6]. В то же время,

по данным I. Alldinger et al. (2004) среди 117 пациентов с НЗО, мужчин было 50,4%, а женщин 49,6%. Такое же соотношение наблюдается и в некоторых других зарубежных публикациях [9].

Обращает внимание противоречивость данных о гистологических типах НЗО. В совместной публикации медицинских университетов городов Торонто и Хьюстона показано, что на 94 наблюдения в 40% верифицирована липосаркома, в 26% – лейомиосаркома, в 15% – плеоморфная саркома. Таким образом, имеется явное преобладание опухолей из жировой ткани [12].

По данным D. Erzen (2006) лейомиосаркома составила 37%, липосаркома – 28%, злокачественные опухоли периферических нервных стволов (Malignant peripheral nerve sheath tumors - MPNST) – 12% [8]. По данным отечественной литературы большую часть НЗО составляют опухоли из жировой ткани (41%).

Специфической чертой НЗО является длительное отсутствие клинических проявлений, симптоматика возникает, как правило, при вовлечении в опухолевый процесс или сдавлении соседнего органа с изменением функции последнего. Вследствие этого, всех пациентов с НЗО можно разделить на две группы: больные, имеющие клинические проявления к моменту постановки диагноза, и больные, не имеющие симптомов заболевания. При этом выявление опухоли в последней группе является случайной находкой. По литературным данным середины 90-х годов прошлого века частота пациентов с бессимптомным течением НЗО на момент постановки диагноза составляла 12-15% [1]. В начале XXI века этот показатель достиг 34-40%, что, конечно же, связано с широким внедрением ультрасонографии

ческого метода исследования [4].

Вопросы частоты встречаемости, половозрастная характеристика, спектр гистологических типов и длительность анамнеза для НЗО ранее на территории Восточной Сибири не изучались. Вероятнее всего причиной этого является малая частота встречаемости, поскольку даже в крупном лечебном учреждении трудно накопить достаточное для статистической обработки количество наблюдений. И только сводная статистика в течение многих лет позволяет набрать репрезентативную выборку пациентов.

**Материалы и методы**

Работа выполнена на базе Иркутского областного онкологического диспансера. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с неорганными забрюшинными опухолями, выявленными на территории области за период 1993-2006 гг.

Критерии включения: возраст пациентов 15 и более лет, наличие в забрюшинном пространстве первичной неорганической опухоли.

Критерии исключения: возраст пациентов менее 15 лет; лимфопролиферативные заболевания с поражением забрюшинного пространства; паразитарные заболевания и метастатическое поражение забрюшинного пространства; органические опухоли забрюшинного пространства.

**Результаты и обсуждение**

За период 1993-2006 гг. всего выявлен 171 пациент с НЗО. В качестве основных показателей онкологического процесса были выбраны заболеваемость и смертность. Они были рассчитаны с учетом меняющейся численности населения Иркутской области.

В 1993 году показатель заболеваемости НЗО составил 0,47 на 100 тысяч населения, смертности – 0,11 на 100 тысяч населения. Заболеваемость в 2006 году составила 1,46 на 100 тысяч населения, а смертность – 0,55 на 100 тысяч населения. Таким образом, относительный прирост заболеваемости составил около 300%, смертности – около 500%. Динамика изменения количества впервые выявленных случаев НЗО в абсолютных цифрах по годам представлена на графике 1.

Ретроспективный анализ показал, что заболеваемость, имеющая незначительные отклонения на протяжении 8 лет, резко увеличилась в 2002 году без каких либо последующих тенденций к снижению или нарастанию. Такое скачкообразное увеличение заболеваемости можно объяснить, с одной стороны, улучшением диагностики за счет широкого распространения аппаратов УЗИ и КТ, а с другой стороны с улучшением работы ракового регистра, что, по-видимому, и объясняет резкий рост показателя практически в два раза. Стоит отметить также разницу в росте показателей за

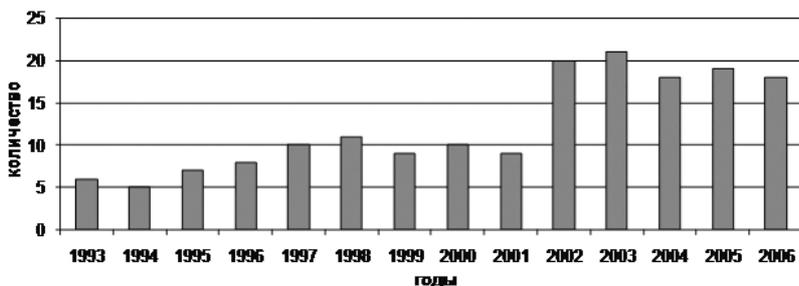


Рис. 1. Частота впервые выявленных неорганных забрюшинных опухолей за период 1993-2006 гг.

болеваемости и смертности. Если первый показатель за период в 14 лет увеличился в 3 раза, то второй – в 5 раз. Такое несоответствие прироста заболеваемости и смертности, вероятно, также связано с улучшением работы

ракового регистра. Предположительно, в показатель смертности 2006 года попали пациенты, заболевшие в середине и конце 90-х годов XX века, и не учтенные в показателях заболеваемости по своим годам, соответственно автоматически «сместившиеся» как впервые заболевшие в годы смерти.

Таблица 1

**Возрастная характеристика неорганных забрюшинных опухолей**

Возраст	Количество
15-19	8 (4,7%)
20-29	8 (4,7%)
30-39	20 (11,6%)
40-49	39 (22,8%)
50-59	50 (29,3%)
60-69	33 (19,3%)
Старше 70	13 (7,6%)

Частота встречаемости НЗО в разных возрастных категориях приведена в таблице 1; мужчин было 36,8%, женщин 63,2% наблюдений; городское население составило 78,4%, сельское 21,6% наблюдений.

Таблица 2

**Морфологическая характеристика злокачественных НЗО**

Морфологическая группа	Гистологический тип	Количество
Опухоли мезенхимы	Липосаркома	30 (21,3%)
	Лейомиосаркома	27 (19,2%)
	Плеоморфная саркома	12 (8,5%)
	Фибросаркома	9 (6,5%)
	Гемангиоперицитомы	8 (5,7%)
	Ангиосаркома	4 (2,8%)
	Рабдомиосаркома	4 (2,8%)
	Синовиальная саркома	3 (2,1%)
	Мезенхимомы	2 (1,4%)
	Гемангиоэндотелиома	1 (0,7%)
Нейрогенные опухоли	MPNST	20 (14,2%)
	Нейробластома	2 (1,4%)
Герминогенные опухоли	Тератома	7 (5%)
Опухоли эндокринной системы	Злокачественная параганглиома	6 (4,2%)
Опухоли неопределенной дифференцировки		6 (4,2%)

Таким образом, в группе пациентов с НЗО преобладают женщины, большая часть пациентов трудоспособного возраста.

Патологоанатомическое исследование препаратов позволило установить в 141 (82,5%) наблюдениях злокачественный характер опухоли, в 30 (17,5%) наблюдениях доброкачественный характер опухоли, что, в целом соответствует обобщенным литературным данным [1,2,3,6,10,11]. Морфологическая характеристика злокачественных новообразований забрюшинного пространства весьма разнообразна и представлена в таблице 2.

Преобладали опухоли мезенхимы – липосаркома и лейомиосаркома в соотношении 1:1 (табл. 2).

Третье место занимают опухоли из периферических нервных стволов (MPNST). Такое распределение связано с особенностями гистологической классификации и ее изменениями в третьей редакции классификации ВОЗ мягкотканых опухолей (2000 год).

Ранее группа злокачественных опухолей из периферических нервных стволов (MPNST) была представлена большим количеством терминов нередко являющимися синонимами. Например, шваннома – неврилеммома – нейролеммома, многие, из которых переходили из одной гистологической классификации в другую. Отметим, что такая разнородная терминология значительно затрудняла работу по систематизации и унификации тактических подходов к диагностике и лечению НЗО.

Анализ данных о наличии симптоматики к моменту постановки диагноза проводили отдельно для пациентов с доброкачественными и злокачественными НЗО. Установлено, что в группе больных с доброкачественными НЗО, бессимптомное течение заболевания наблюдалось у 10 из 30 человек, что составило 33,3%. В группе больных со злокачественными НЗО бессимптомное течение заболевания наблюдалось у 50 из 141 пациентов, что составило 35,5%. При анализе таблиц сопряженности при помощи критерия  $\chi^2$  выявлено, что вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы составляет более 90%, т.е.  $p > 0,9$ . Следовательно, значимых различий по количеству пациентов с бессимптомным течением в группе доброкачественных и группе злокачественных НЗО нет.

Среди пациентов, имевших симптомы заболевания к моменту постановки диагноза, некоторый интерес представляет длительность анамнеза. Выявлено, что этот показатель для доброкачественных опухолей в

среднем составил  $18,56 \pm 16,9$  месяцев, а для злокачественных опухолей –  $7,7 \pm 7,1$  месяца. При анализе полученных данных при помощи Т критерия Манна-Уитни выявлено, что вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы составляет около 16% ( $p = 0,16$ ), следовательно значимых различий в длительности анамнеза между пациентами с доброкачественными и злокачественными НЗО нет.

В группе пациентов с бессимптомным течением единственным значимым методом диагностики являлось ультразвукографическое исследование, которое проводили по поводу сочетанной патологии.

Таким образом, на протяжении последних 14 лет выявлено значительное увеличение заболеваемости НЗО. Рост показателя связан, с улучшением выявляемости, совершенствованием системы ракового регистра, диагностики. НЗО чаще встречаются у женщин, большая часть из которых трудоспособного возраста. В структуре НЗО преобладают злокачественные опухоли. Гистологическая характеристика их разнообразна и представлена опухолями разных морфологических групп. Наиболее частыми гистологическими типами явились лейомиосаркома, липосаркома и MPNST. Приблизительно 30% больных с НЗО, независимо от характера злокачественности процесса, имели бессимптомное течение болезни. Нет значимых различий по длительности анамнеза между доброкачественными и злокачественными НЗО.

## THE EPIDEMIOLOGY OF NON-ORGANIC RETROPERITONEAL TUMOURS IN IRKUTSK AREA

R.A. Zubkov, R.I. Rasulov  
(Irkutsk Regional Oncological Clinic)

The structure of non-organic retroperitoneal tumours, disease, a spectrum of histologic types is investigated.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Альмяшев А.З.* Комплексная диагностика и лечение первичных неорганных забрюшинных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 1997. – 22 с.
2. *Бачиашвили А.К.* Комплексная диагностика, лечение и прогноз неорганных опухолей забрюшинного пространства: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 42 с.
3. *Савич В.Л.* Неорганные забрюшинные опухоли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1989. – 22 с.
4. *Степанова Ю.А.* Диагностика неорганных забрюшинных образований по данным комплексного ультразвукового исследования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 29 с.
5. *Цвиркун В.В.* Неорганные забрюшинные образования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 42 с.
6. *Цуркан А.М.* Первичные и рецидивные неорганные опухоли забрюшинного пространства. – Кишинев: Штиница, 1992. – 148 с.
7. *Dalton R.R., Donohue J.H., Mucha P., et al.* Management of retroperitoneal sarcomas // *Surgery*. – 1989. – Vol. 106, № 4. – P.725-733.
8. *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. – P.2-9.
9. *Gockel I., Oberholzer K., Gonner U., Mantaj S.* Retroperitoneal sarcomas: diagnostic and therapy // *Zentralbl Chir.* – 2006. – Vol. 131. – P.223-229.
10. *Jacques-Olivier B., Coquard I., Leyvraz S., Cherix S.* Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas // *Int. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 119. – P.706-711.
11. *Matthias H.M. Schwarzbach, Hormann Y., Hinz U.* Clinical Results of Surgery for Retroperitoneal Sarcoma With Major Blood Vessel Involvement // *J. Vasc Surgery*. – 2006. – Vol. 44. – P.46-55.
12. *Pawlik Timothy M., Pisters Peter W.T.* 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. – P.508-517.
13. *Weissferdt A., Neuling K., English M., et al.* Peripheral primitive neuroectodermal tumor with postchemotherapy neuroblastoma-like differentiation // *Pediatr Dev Pathol.* – 2006. – Vol. 9. – P.229-233.

# ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ГЛАДКАЯ В.С., ЕГОРОВА А.Т. – 2008

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ РЕСПУБЛИКИ ХАКАСИЯ

В.С. Гладкая, А.Т. Егорова

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. А.Т. Егорова; Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Медико-психолого-социальный институт, директор – д.м.н. О.В. Штыгашева)

**Резюме.** *Обследовано 374 женщины в возрасте от 16 до 35 лет, из них 225 женщин-хакасок и 149 женщин-европеоидов. Анализ историй родов этих женщин. Большинство женщин-хакасок имеют лептосомную конституцию – 67,1%. Женщины-европеоиды в 61,1% являются представительницами мегалосомной конституции и отличаются большими габаритными и компонентными параметрами тела. Пельвиометрические параметры женщин-хакасок имеют меньшие значения, чем у европеоидов, среди форм узкого таза преобладает поперечносуженный (29,8%). Поздний гестоз чаще встречался у женщин-хакасок мезосомного (36,1%) телосложения. Среди европеоидов поздний гестоз чаще встречался у мегалосомных (28,4%). Течение родов у женщин-хакасок характеризуется меньшей продолжительностью родового акта, увеличением частоты быстрых (17,3%) и стремительных родов (8,0%). Родоразрешение путем операции кесарево сечение чаще наблюдалось у женщин-европеоидов (18,8%). Антропометрические параметры новорожденных, родившихся от женщин хакасок, имеют меньшие значения, чем новорожденные европеоиды.*

**Ключевые слова:** *ретроспективный и проспективный анализ медицинских документов, антропометрия пельвиометрия, соматотипирование, оценка индекса массы тела.*

В настоящее время одной из важных задач медицины является перенос акцента с изучения болезней на укрепление здоровья и появляется необходимость детализированной информации об исходном состоянии здоровья населения [13,14]. Неотъемлемой частью характеристики здоровья считается оценка физического развития и функционального состояния органов и систем организма [20]. Исследование физического развития женского населения Республики Хакасия до настоящего времени носило единичный характер, что явилось побудительным мотивом для выполнения данных исследований. Актуальность исследования обусловлена тем, что в Хакасии в последние годы в условиях экономической нестабильности, разрушения сельского хозяйства, высокой заболеваемости и смертности среди населения выявляется длительное снижение рождаемости, а проблема охраны репродуктивного здоровья приобретает особую социальную значимость.

Цель исследования: выявить взаимосвязь этнических и конституциональных особенностей физического развития с течением беременности, родов и перинатальных исходов у женщин репродуктивного возраста, проживающих в сельской местности Республики Хакасия.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлись женщины репродуктивного возраста, проживающие на территории Аскизского района Республики Хакасия. Выбор данной местности обусловлен тем фактом, что здесь проживает 1/3 коренного населения Хакасии. Всего обследовано 374 женщины в возрасте от 16 до 35 лет. Исследования проводились в 2004 году в рамках клинико-антропологической экспедиции по изучению физического развития и репродуктивного здоровья женщин. По социальному статусу обследованные женщины были рабочими, служащими, а также встречались безработные. В этническом аспекте изучаемая группа женщин представлена хакасками и европеоидами. Этническая принадлежность устанавливалась на основании опроса, для исключения метисации учитывались три поколения. Обследовано 225 женщин-хакасок и 149 женщин-европеоидов.

Всем женщинам проведено комплексное антропологическое исследование, включающее антропо- и пельвиометрию. Антропометрическое исследование проводилось по общепринятой методике В.В. Бунака (1941). Определение типа телосложения осуществлялось с применением компьютерной программы «SOMA» по И.Б. Галанту (1927) в модификации В.П. Чтецова (1979) [4,10,19].

По результатам антропометрических исследований

производили расчет индекса массы тела (ИМТ) [6,21].

Пельвиометрическое исследование проводилось с учетом общепринятых рекомендаций и включало измерение наружных размеров большого таза: *distancia spinarum*; *distancia cristarum*; *distancia trochanterica*; *conjuncta externa*. В зависимости от величины размеров большого таза у обследованных женщин определены формы таза [7,8,9,16,18].

Ретроспективное исследование медицинских документов проводилось с целью выявления особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин-хакасок и европеоидов разных типов телосложения.

Статистическая обработка данных включала: метод вариационной статистики и корреляционный анализ. Оценка достоверности межгрупповых различий проводилась по t-критерию Стьюдента. Значимыми признавались результаты исследования при  $p < 0,05$  [1,17].

### Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин-хакасок составил  $28,87 \pm 0,4$  лет, женщин-европеоидов –  $27,77 \pm 0,5$  лет. Исследуя физический статус женщин, выявлены существенные этнические различия. Женщины-европеоиды в физическом плане по большому числу измерительных и расчетных признаков оказались крупнее, чем женщины-хакаски. Длина и масса тела женщин-хакасок составили  $155,36 \pm 0,38$  см и  $56,51 \pm 0,69$  кг, что меньше аналогичных параметров женщин-европеоидов ( $162,40 \pm 0,52$  см и  $62,66 \pm 1,04$  кг,  $p < 0,001$ ).

Следуя рекомендациям ВОЗ, по результатам антропометрии у обследованных женщин производили расчет ИМТ. В обеих группах средние значения ИМТ лежали в пределах нормы. Однако среди женщин-хакасок чаще регистрировалась нормальная масса тела (63,6%), чем у женщин-европеоидов (58,4%) ( $p < 0,001$ ). Избыточная масса тела и ожирение чаще выявлялась у европеоидов (24,8%, 8,1%), чем у женщин-хакасок (20,9%, 7,6%), ( $p < 0,001$ ).

Соматотипическая диагностика по схеме В.П. Чтецова выявила существенные этнические различия. Среди женщин-хакасок преобладают женщины, имеющие лептосомную конституцию (67,1%), что обусловлено малым ростом (ниже 161 см). Среди женщин-европеоидов преобладают представительницы с мегалосомной конституцией (61,1%), ( $p < 0,001$ ). Среди женщин хакасок чаще, встречается стенопластический (59,1%;  $p < 0,001$ ) и пикнический тип (15,1%;  $p < 0,01$ ) Среди женщин европеоидов чаще выявлен субатлетический – 48,3% ( $p < 0,001$ ) и эурипластический типы – 10,7%

( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Выявлены этнические особенности параметров



Примечание: \* - значимость различий ( $p < 0,001$ ).

Рис. 1. Распределение женщин различных этнических групп по схеме В.П. Чтцова.

большого таза женщин репродуктивного возраста, проживающих в Хакасии. У женщин европеоидной груп-

мезосомного (36,1%), чем у представительниц лептосомного (14,6%,  $p < 0,001$ ) телосложения ( $p < 0,001$ ). Среди европеоидов поздний гестоз чаще встречался у мегалосомных (28,4%) и мезосомных (27,3%,  $p < 0,001$ ).

Таблица 1

Этнические особенности пельвиометрических параметров

Параметры, см	Хакасы (n=225)	Европеоиды (n=149)	p
Distantia. spinarum	23,62±0,09	25,01±0,11	$p_{1-2} < 0,001$
Distantia. cristarum	26,65±0,09	27,92±0,12	$p_{1-2} < 0,001$
Distantia. trochanterica	30,08±0,09	31,70±0,16	$p_{1-2} < 0,001$
Conjugata. externa	18,74±0,07	20,21±0,09	$p_{1-2} < 0,001$

пы все значения размеров большого таза больше ( $p < 0,001$ ), чем у женщин-хакасок (табл. 1).

На основании данных пельвиометрии определены

первородящих составляет 8-10 часов, у повторнородящих – 6-8 часов [2, 11, 16, 18]. При изучении течения родового акта в сравниваемых группах определялась об-

Таблица 2

Частота встречаемости форм таза у обследованных женщин

Формы таза	Хакасы (n=225)		Европеоиды (n=149)		p
	абс.	%	абс.	%	
Нормальный таз	80	35,6	109	73,8	$p_{1-2} < 0,001$
Поперечносуженный таз	67	29,8	20	13,4	$p_{1-2} < 0,001$
Общеравномерносуженный таз	47	20,9	13	8,1	$p_{1-2} < 0,001$
Простой плоский таз	28	12,4	7	4,7	$p_{1-2} < 0,001$
Плоскорихитический таз	3	1,3	-	-	-

формы таза у обследованных женщин (табл. 2). Среди европеоидов таз нормальной формы встречался у 73,8% женщины, а у женщин-хакасок – у 35,6% обследованных ( $p < 0,001$ ).

Различные формы сужения таза у женщин-хакасок составили 64,4%. Поперечносуженный таз среди хакасок выявлен в 29,8%, а у европеоидов – в 13,4% ( $p < 0,001$ ). Общеравномерносуженный таз чаще выявлялся среди хакасок, чем у европеоидов (20,9% и 8,1% соответственно,  $p < 0,001$ ). Простой плоский таз также чаще наблюдался у женщин-хакасок, чем у европеоидов (12,4% и 4,7% соответственно,  $p < 0,001$ ). Плоскорихитический таз у женщин-хакасок выявлен в 1,3% случаев. У женщин-европеоидов частота встречаемости узкого таза не отличается от среднестатистических данных.

Анализ репродуктивного здоровья женщин выявил, у женщин-хакасок более позднее наступление менархе, чем у европеоидов (13,9±0,1 и 13,5±0,1 лет, соответственно  $p < 0,01$ ). Среди женщин-хакасок преобладали повторно (65,8%) и многорожавшие женщины (14,7%).

Уменьшение общей продолжительности родов у женщин хакасок, по-видимому, можно объяснить истори-

Таблица 3

Длительность родового акта у обследуемых женщин

Продолжительность родов	Хакасы, (n=225)	Европеоиды, (n=149)	p
Первородящие:	77 чел.	70 чел.	
Продолжительность родов, час.	8,45±0,36	10,38±0,51	$p < 0,01$
I период, час.	7,89±0,35	9,94±0,51	$p < 0,001$
II период, час.	0,37±0,03	0,42±0,03	
III период, час.	0,13±0,01	0,13±0,01	
Повторнородящие:	148 чел.	79 чел.	
Продолжительность родов, час.	5,38±0,23	7,20±0,36	$p < 0,001$
I период, час.	5,10±0,23	6,79±0,36	$p < 0,001$
II период, час.	0,21±0,01	0,23±0,01	
III период, час.	0,13±0,004	0,14±0,01	

чески сложившимся полукочевым укладом жизни и определенной позой во время родов – стоя на коленях [5, 12].

Антропометрические параметры новорожденных у женщин различных этнических групп

Этнические группы	Пол ребенка	Параметры			
		масса тела, г	длина тела, см	окружность головы, см	окружность груди, см
Хакасы	Средние значения	3334,4±30,6	53,6±0,2	34,0±0,1	32,8±0,1
Европеоиды	Средние значения	3469,7±39,2	54,6±0,3	34,3±0,1	33,4±0,1
Значимость различий		$p_{1-2} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,01$	$p > 0,05$	$p_{1-2} < 0,01$

Осложненное течение родов чаще наблюдалось у женщин-европеоидов (67,1%), чем у женщин-хакасок (60,9%). Среди всех обследованных женщин срочные роды наблюдались в 96% и преждевременные – в 4% случаев.

Среди женщин-хакасок достоверно чаще наблюдались быстрые роды (17,3%), чем у женщин-европеоидов (7,4%,  $p < 0,001$ ). Стремительные роды у женщин-хакасок выявлены в 9,0% случаев, среди европеоидов их не было. Слабость родовой деятельности среди женщин-европеоидов отмечена в 18,8%, у хакасок это осложнение родов встречалось в 11,1% случаев ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Несмотря на то, что у женщин-хакасок в 64,4% случаях выявлен анатомически суженный таз, клинически



Примечание: \* - значимость различий, слабость родовой деятельности ( $p < 0,05$ ) и быстрые роды ( $p < 0,01$ ); крупный плод ( $p < 0,05$ ) и клинически узкий таз ( $p < 0,1$ ).

Рис. 2. Частота осложнений родов у обследованных женщин.

кое несоответствие в родах выявлено в 0,4%, тогда как у европеоидов в 2,7% случаев ( $p < 0,1$ ). Это объясняется тем, что масса тела новорожденных у женщин коренной национальности меньше, чем у новорожденных европеоидов. Кроме того, крупный плод у женщин-хакасок встречался в 8,0%, т.е. в два раза реже, чем среди европеоидов – 15,4% случаев ( $p < 0,05$ ).

Кесарево сечение в настоящее время является наиболее распространенной родоразрешающей операцией. Частота оперативного родоразрешения у женщин-хакасок составила 10,7%, а у женщин-европеоидов – 18,8% случаев, ( $p < 0,05$ ). Кесарево сечение у всех женщин в плановом порядке было произведено в 38,5%, а в экстренном – в 61,5% случаев. Основными показаниями для планового родоразрешения являлись: рубец на матке – в 65%, тяжелый гестоз – в 35%. Основными показаниями для экстренного оперативного родоразрешения у всех женщин являлись: слабость родовой деятельности – 40,6%, рубец на матке – в 21,9%, гестоз средней и тяжелой степени – в 12,5%, клинически узкий таз – в 15,6%, предлежание плаценты – в 6,3%, тазовое предлежание плода – в 3,1%.

Общая кровопотеря при самопроизвольных родах у женщин-хакасок и европеоидов составила  $215 \pm 5,0$  мл и  $216 \pm 6,5$  мл соответственно.

Определенные соотношения выявлены между физическим статусом женщин-хакасок и особенностями течения беременности и родов. Имеется средняя степень корреляции между частотой операции кесарева сечения и массой тела женщины ( $r = 0,764$ ,  $p < 0,01$ ).

Изучены антропометрические параметры и состояние новорожденных у женщин-хакасок и европеоидов разных типов телосложения. Оценка физического развития новорожденных проводилась по данным массы, длины тела, окружности головы и груди (табл. 4). Выявлено, что масса, длина тела и окружность груди но-

ворожденных от женщин-хакасок имеют меньшие значения, чем новорожденные европеоиды ( $p < 0,01$ ).

Все параметры новорожденных у женщин-хакасок лептосомной конституции (масса тела –  $3246,7 \pm 34,5$  г; длина тела –  $53,2 \pm 0,2$  см; окружность головы –  $33,8 \pm 0,1$  см; окружность груди –  $32,6 \pm 0,1$  см) имели меньшие значения, чем у женщин мезосомной (масса тела –  $3593,3 \pm 78,3$  г; длина тела –  $54,3 \pm 0,6$  см; окружность головы –  $34,7 \pm 0,2$  см; окружность груди –  $33,5 \pm 0,3$ ) и мегалосомной (масса тела –  $3411,9 \pm 79,0$  г; длина тела –  $54,5 \pm 0,5$  см; окружность головы –  $34,2 \pm 0,3$  см; окружность груди –  $33,3 \pm 0,3$  см, при  $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ) конституции.

Состояние новорожденных при рождении оценивали по шкале Апгар (на 1 и 5 минутах жизни). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у новорожденных от женщин-хакасок и европеоидов составила  $7,51 \pm 0,06$  и  $7,31 \pm 0,09$  баллов, ( $p < 0,1$ ). Средняя оценка по шкале Апгар на пятой минуте у новорожденных хакасок составила  $8,64 \pm 0,4$  и  $8,45 \pm 0,06$  баллов у европеоидов, достоверно не различались.

Анализ течения неонатального периода показал, что заболеваемость новорожденных среди женщин-хакасок ниже, чем у европеоидов и составила 26,7% и 30,2%, соответственно. Детей родившихся с оценкой по шкале Апгар от 3 до 6 баллов у женщин коренной национальности меньше, чем у европеоидов (12%, и 20,1% соответственно,  $p < 0,05$ ).

При изучении заболеваемости новорожденных-хакасок выявлено, что церебральная ишемия наблюдалась в 22,2%, респираторный дистресс-синдром – в 4,4%, родовая травма – в 4,4% случаев.

Комплексная оценка физического развития женщин-хакасок репродуктивного возраста, выявила, что при длине тела  $155,36 \pm 0,38$  см и массе  $56,51 \pm 0,69$  кг, большинство имеют лептосомную конституцию (67,1%), определяемую по методу В.П. Чтецова. Женщины-европеоиды, проживающие на территории Хакасии, отличаются большими габаритными (длина тела  $162,40 \pm 0,52$  см и масса  $62,66 \pm 1,04$  кг) параметрами тела, большинство имеют мегалосомную конституцию (61,1%).

Сравнительный анализ пельвиометрических параметров обследованных женщин выявил меньшие их значения у женщин-хакасок: межостный –  $23,62 \pm 0,03$  см; межгребневый –  $26,65 \pm 0,03$  см; межвертельный –  $30,08 \pm 0,03$  см; наружная конъюгата –  $18,74 \pm 0,07$  см., и могут быть рекомендованы в качестве нормативных показателей для данной этнической группы. Среди женщин-хакасок в 64,4% случаев выявлен анатомически узкий таз, среди форм узкого таза преобладает поперечно-суженный – 46,2%.

У женщин-хакасок выявлено более позднее начало менархе ( $13,9 \pm 0,1$  лет). Осложнения первой половины беременности (ранний гестоз и анемия) у хакасок встречаются в два-три раза реже, чем у европеоидов (28,4% и 51,7%; 8,4 и 25,5% соответственно). Поздний гестоз чаще регистрировался среди женщин мезосомной кон-

ституции независимо от этнической принадлежности: среди хакасок в 36,1% случаев, у европеоидов – в 27,3% случаев.

Течение родов у женщин-хакасок характеризуется меньшей продолжительностью родового акта, достоверным увеличением частоты быстрых (17,3%) и стреми-



Примечание: \* - значимость различий ( $p < 0,05$ ).

Рис. 3. Сравнительная характеристика родоразрешения у обследованных женщин.

тельных (8,0%) родов ( $p < 0,05$ ). Осложненное течение родов чаще наблюдалось у женщин-европеоидов (67,1%), чем у женщин-хакасок (60,9%). Родоразрешение путем операции кесарево сечение у женщин-хакасок проведено в 10,7%, а у европеоидов – 18,8% случаях ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Антропометрические параметры новорожденных, родившихся от женщин-хакасок, имеют достоверно ( $p < 0,001$ ) меньшие значения, чем новорожденные европеоиды и составили: масса  $3334,4 \pm 30,6$  г; длина тела  $53,6 \pm 0,2$  см; окружность головы  $34,4 \pm 0,1$  см; окружность груди  $33,2 \pm 0,2$  см. Дети в асфиксии чаще рождались у женщин-европеоидов, чем у хакасок – (20,1% и 12,0% соответственно, при  $p < 0,05$ ).

Этнические особенности физического статуса женщин-хакасок и их новорожденных, обусловлены генетическими факторами, по нашим данным способствуют физиологическому течению беременности и родов.

Таким образом, клиническая антропология дает возможность прогнозировать состояние здоровья женщин репродуктивного возраста с целью прогнозирования исходов беременности и родов при условии индивидуального подхода к каждой беременной женщине.

## PARTICULARITIES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH OF THE WOMEN, LIVING IN RURAL TERRITORY OF THE REPUBLIC OF KHAKASSIA

V.S. Gladkaya, A.T. Egorova  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

It is surveyed 374 women in the age of from 16 to 35 years, from them 225 Khakas women and 149 European women. The analysis of histories of deliveries of these women. The majority of Khakas women have leptosomic constitution – 67,1%. European women in 61,1% have megalosomic constitutions and differ in the big dimensional and componental parameters of a body. Pelviometric parameters of Khakas women have smaller values, than in European women, among forms of a narrow basin of transversal narrowed prevails (29,8%). Late gestosis was met in Khakas women with mesosomic (36,1%) constitution more often. Among European women late gestosis was met in megalosomic (28,4%) more often. The course of deliveries in Khakas women is characterized by smaller duration of the patrimonial certificate(act), increase of frequency fast (17,3%) and prompt deliveries (8,0%). Delivery by caesarean section was observed in European women (18,8%) more often. Anthropometrical parameters newborn, born from Khakas women, have smaller values, than newborns of European women.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 382 с.
2. Акушерско-гинекологическая помощь / Под ред. В. И. Кулакова. – М.: МЕДпресс, 2000. – 512 с.
3. Акушерство от десяти учителей: Пер. с англ. / Под ред. С. Кэмпбелла, К. Лиза. – М.: Мед. Информ. Агентство, 2004. – 464 с.
4. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. – М.: Медицина, 1931. – 222 с.
5. Бутанаев В.Я. Традиционная культура и быт хакасов. – Абакан: Хакас. кн. изд-во, 1996. – 132 с.
6. ВОЗ: Применение антропометрии у женщин для прогнозирования исходов беременности. Меморандум совещания // Бюл. ВОЗ. – 1991. – № 5. – С.11-21.
7. Воронин К.В., Потапов В.А., Правосудович А.Н. Акушерское обследование. – М.: МЕДпресс, 2001. – 128 с.
8. Каарма Х.Т. Клиническая антропология в акушерской практике // Актуальные вопросы медицинской и клинической антропологии: Тез. докл. науч. конф. – Томск, 1991. – С.27-29.
9. Калганова Р.И. Узкий таз в современном акушерстве. – М.: Медицина, 1965. – 95 с.
10. Клиорин А.И., Малащенко С.И. Конституция и здоровье человека. – Л.: Медицина, 1987. – 183 с.
11. Кулаков В.И., Серов В.Н., Баращнев Ю.И. и др. Руководство по безопасному материнству. – М.: Триада - X, 1998. – 531 с.
12. Кустова Ю.Г. Ребенок и детство в традиционной культуре хакасов. – СПб.: Петерб. Востоковедение, 2000. – 97 с.
13. Николаев В.Г., Макаренко Т.А., Шарайкина Е.П. Конституционный подход в оценке физиологических функций и патологии женской половой сферы // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 1995. – Вып. 3-4. – С.170-177.
14. Николаев В.Г., Шарайкина Е.П., Синдеева Л.В. и др. Методы оценки индивидуально-типологических особенностей физического развития человека: Учеб.-метод. пособие. – Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2005. – 111 с.
15. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека / Под ред. В.Г. Николаева. – Красноярск: Амальгама, 2001. – 172 с.
16. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др. Акушерство / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.
17. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1968. – 210 с.
18. Чернуха Е.А. Родовый блок. – М.: Триада - X, 2005. – 533 с.
19. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин // Вопр. антропологии. – 1979. – Вып. 60. – С.3-14.
20. Шедрина А.Г. Онтогенез и теория здоровья. – Новосибирск: Наука, 2003. – 169 с.
21. Maternal anthropometry for prediction of pregnancy outcomes: memorandum from a USAID/WHO/PAHO/Mother Care meeting // Bull. World Health Organ. – 1991. – Vol. 69, № 5. – P.523-532.

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

В.П. Петухов, Д.Б. Цоктоев

(Иркутский областной противотуберкулезный диспансер, гл. врач – М.Е. Кошечев)

**Резюме.** В статье представлены результаты комплексного лечения больных туберкулезом периферических лимфатических узлов с применением модифицированной непрямой лимфотропной терапии. Использование данного метода позволило улучшить результаты консервативного лечения, уменьшить число оперативных вмешательств и избежать рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:** внелегочный туберкулез, туберкулез периферических лимфатических узлов, непрямая лимфотропная терапия.

В течение последних лет туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом в Иркутской области прочно занимает третье место. Областные показатели заболеваемости и болезненности ТПЛУ за последние четыре года не превышают показателей Сибирского Федерального округа и его отдельных территорий: Новосибирской области, Красноярского края [1,2]. Удельный вес больных с ТПЛУ среди всех больных с впервые выявленным туберкулезом внелегочной локализации в Иркутской области варьировал от 7,0% в 2002 г. до 12,0% в 2006 г. Кроме того, по данным стационара Иркутского областного противотуберкулезного диспансера за последние 4 года увеличилось до 25% количество осложненных форм ТПЛУ: абсцедирование, свищи. Ведущим методом лечения является этиотропная терапия комбинацией основных противотуберкулезных препаратов – изониазида, рифампицина, комбутола, стрептомицина, пипразинамида. Для повышения эффективности лечения туберкулезного поражения лимфатической системы рекомендуется внутривенное или внутримышечное введение изониазида и внутривенное введение или пероральный прием рифампицина – как наиболее эффективных антибактериальных препаратов. Однако в настоящее время произошел значительный рост частоты сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени, центральной нервной системы (ЦНС) и связанной с этим плохой переносимости антибактериальных препаратов при пероральном приеме, внутримышечном и внутривенном введениях. Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, связанное с современными особенностями патоморфоза возбудителя, привело к необходимости усовершенствования существующих методов интенсивной химиотерапии для достижения более высокоэффективного терапевтического эффекта и в то же время обладающими наименьшим числом побочных эффектов. Нами впервые в ИОПТД применена в 2007 г. модифицированная непрямая лимфотропная терапия изониазидом в сочетании с аппликациями рифампицина и димексида у больных с впервые выявленным ТПЛУ.

Цель работы: оценка эффективности консервативного лечения пациентов с впервые выявленным ТПЛУ.

### Материалы и методы

Непрямая лимфотропная терапия проведена 8 больным с впервые выявленным ТПЛУ. Все больные – лица женского пола, в возрасте от 25 до 58 лет. Туберкулезом ранее не болели, туберкулезный контакт не прослежен. Сроки от начала заболевания до выявления варьировали от 3-х месяцев до 2-х лет. У шести больных ТПЛУ заподозрен в лечебных учреждениях общей лечебной сети на основании гистологического и цитологического исследований после пункционной или резекционной биопсий лимфатических узлов, в дальнейшем данный диагноз подтвержден в ИОПТД. У двух больных диагноз подтвержден морфологическими и бактериологическими методами после лечебно-диагностической лимфаденэктомии, выполненной в ИОПТД. У 7 больных патологический процесс локализовался в шейных лимфатических узлах: в 3-х случаях двустороннее поражение, в 4-х – одностороннее. У одного

больного были поражены подвздошно-паховые и шейные лимфатические узлы с обеих сторон. Эффективность лечения оценивалась клиническими методами: мониторинг температуры тела, веса больных, пальпацией периферических лимфоузлов. Всем больным до и после лечения выполняли следующие лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови; уровень гаптоглобина, циркулирующих иммунных комплексов и средних молекул сыворотки крови; ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов с целью оценки динамики изменения их размеров.

Для проведения непрямой лимфотропной терапии использовали 10% раствор изониазида ввиду его наибольшей бактерицидной активности среди всех противотуберкулезных препаратов в отношении возбудителя туберкулеза. Количество вводимого лимфотропно изониазида – из расчета 8 мг на 1 кг массы больного. Введение препарата производили в соответствующее клетчаточное пространство, регионарное по отношению к пораженной группе лимфатических узлов 3 раза в неделю: подмышечная и подвздошно-паховая области. Предварительно проводили стимуляцию лимфообращения путем болюсного введения лекарственной смеси, содержащей 2,500 ЕД гепарина и 0,25% раствор новокаина в объеме от 6 до 8 мл в зависимости от возраста, выраженности клетчаточного пространства в месте введения. При двухсторонней локализации процесса чередовали места введения. После введения изониазида сразу же проводили аппликацию разведенного в четыре раза дистиллированной водой димексида в сочетании с рифампицином в количестве 0,45 г на область пораженных периферических лимфатических узлов. Аппликации применяли ежедневно: 5 дней в неделю. Кроме этого больной ежедневно получал еще два противотуберкулезных препарата. Их выбор исходил в зависимости от выраженности неспецифического компонента воспаления (периаденита), наличия или отсутствия патологии ЖКТ, ЦНС и органов чувств (слуха, зрения). Метод применяли в течение 8 недель с обязательным контролем раз в 2 недели показателей свертывающей системы крови. Каких либо патологических отклонений не выявлено.

### Результаты и обсуждение

У всех больных наблюдался хороший эффект от лечения, отсутствовали побочные эффекты. Больные уже через 1,5 недели отмечали уменьшение симптомов интоксикации: нормализовался аппетит, исчезла общая слабость, через 2-3 недели по результатам объективного исследования – констатировали уменьшение размеров периферических лимфатических узлов, отмечалась прибавка в весе, нормализовалась температура тела. Уменьшение размеров лимфатических узлов подтверждали инструментальными методами исследования: УЗИ мягких тканей области расположения пораженных периферических лимфатических узлов. Через 3-5 недель у всех больных исчезли симптомы интоксикации. У шести больных применение модифицированной непрямой лимфотропной терапии позволило обойтись без оперативного вмешательства ввиду выраженной положительной динамики. У этих больных лимфатические узлы значительно уменьшились, стали обычных размеров и типичной эхоструктуры. В то время как у больных, получавших специфическое антибактериальное лечение в 2000-2006 гг., составивших группу сравнения, при обычных путях введения антибактериальных пре-

паратом, симптомы интоксикации исчезали только через 6-8 недель от начала лечения. Уменьшение размеров лимфатических узлов происходило в эти же сроки. За этот же период из 68 выявленных больных с ТПЛУ 24 выполнено хирургическое вмешательство ввиду неэффективности проводимой консервативной терапии, причем 6 больным потребовалось хирургическое вмешательство спустя один или два года после проведения консервативных курсов антибактериального лечения ввиду обострения специфического процесса в лимфатических узлах.

Кроме этого оценивали активность воспалительного процесса лабораторными методами. У всех больных при поступлении выявлен сниженный лейкоцитарный индекс Кальф-Калифа: 0,2-0,4. На фоне лимфотропного лечения индекс увеличивался до 0,7-0,9, но не достигал нормальных значений. Данный факт мы объясняем специфическим поражением лимфатической системы и иммуносупрессией. У всех больных констатировали уменьшение на фоне лечения в сыворотке крови уровня средних молекул, гаптоглобина, что свидетельствовало об уменьшении активности специфического воспалительного процесса (табл. 1).

Как видно из данной таблицы у всех больных на фоне лимфотропной терапии происходит уменьшение

Таблица 1

## Динамика показателей крови

Больные	Средние молекулы		Гаптоглобин	
	до лечения, ед.Оп.	после, ед.Оп.	до лечения, г/л	после, г/л
1	0,44	0,33	2,2	1,4
2	0,36	0,26	1,8	1,2
3	0,28	0,26	2,4	1,2
4	0,33	0,28	1,9	1,4
5	0,34	0,28	2,0	1,7
6	0,36	0,27	1,75	1,25
7	0,38	0,28	1,65	1,4
8	0,36	0,28	1,6	1,1

уровня средних молекул ( $0,28 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ), гаптоглобина ( $1,33 \pm 0,9$ ,  $p < 0,001$ ). Уровень ЦИК оставался практически на прежнем уровне. Вышеперечисленные показатели для оценки эффективности лечения мы стали применять только с 2007 г., поэтому у нас нет возможности сравнить их с группой больных, получавших стандартное специфическое антибактериальное лечение в период с 2000 по 2006 гг.

Через 8 недель все больные переведены на следующий этап лечения – фаза продолжения химиотерапии в связи с хорошей клинико-лабораторной, инструментальной динамикой. У двух больных проведение не прямой лимфотропной терапии позволило достигнуть отграничения воспалительного процесса, исчезновения периаденита. Диагноз специфического поражения лимфоузлов этим больным выставлен на основании результатов резекционной биопсии, выполненной в учреждениях общей лечебной сети. В этих случаях выполнено

оперативное лечение через 2 месяца в связи с осложненным течением заболевания. Показаниями для оперативного лечения явились: наличие индуративной формы ТПЛУ, казеозный распад в центре лимфатических узлов с тенденцией к формированию свищевой формы. Данные формы заболевания диагностированы при УЗИ. Объемы операций – лимфаденэктомия, абсцессэктомия, фистулэктомия. В послеоперационном периоде у этих больных продолжена не прямая лимфотропная терапия в течение 1,5 недель в связи с явлениями послеоперационного периаденита, который купирован на фоне лечения. В дальнейшем больные были переведены на стандартный режим лечения (фаза продолжения химиотерапии). Мы считаем, что формирование данных неблагоприятных форм поражения периферических лимфатических узлов (индуративной, казеозно-абсцедирующей) связано с запоздалой диагностикой и отсутствием или несвоевременным началом специфического антибактериального лечения после резекционной биопсии лимфатических узлов. В отдаленном послеоперационном периоде ни у одного больного мы не получили реактивации туберкулезного процесса. Из послеоперационных осложнений – в одном случае обратимый послеоперационный парез ветви лицевого нерва, иннервирующей угол рта. Все больные с

изолированным ТПЛУ в дальнейшем были выписаны на амбулаторный этап лечения. При плановом осмотре этой категории больных через 6 месяцев реактивации процесса в лимфатических узлах по данным клинико-инструментальных исследований не выявлено. Из 68 больных группы сравнения у 34, несмотря на весь проведенный комплекс лечебных мероприятий, имелись остаточные изменения в виде наличия увеличенных или кальцинированных лимфатических узлов, келоидных рубцов мягких тканей. Общая продолжительность стационарного и амбулаторного лечения (интенсивная фаза и фаза продолжения химиотерапии) больных в этой группе составила в среднем 6,5 месяцев. Длительность лечения больных, получавших лимфотропную терапию, уменьшилась до 5 месяцев. Лимфотропная терапия легко переносилась больными, побочные эффекты и осложнения отсутствовали. В то время как в группе сравнения у 45 больных приходилось временно отменять, либо уменьшать дозы противотуберкулезных антибактериальных препаратов в связи с явлениями лекарственной непереносимости, обострения сопутствующей патологии со стороны органов ЖКТ, центральной нервной системы.

Таким образом, применение модифицированной не прямой лимфотропной терапии в комплексном лечении больных с ТПЛУ повышает его эффективность, позволяет непосредственно подводить изониазид в зону специфического воспалительного процесса, сократить сроки стационарного и амбулаторного лечения больных. Модифицированная не прямая лимфотропная терапия проста в исполнении, не требует значительных материально-технических затрат, лишена побочных эффектов и позволяет избежать рецидивов заболевания.

## THE COMPLEX TREATMENT OF PERIPHERAL LYMPH NODE TUBERCULOSIS

V.P. Petukhov, D.B. Tsoktoev  
(Irkutsk Regional Tuberculosis hospital)

The results of complex treatment of patients with peripheral lymph node tuberculosis in combination with indirect lymphotropic therapy are shown in the article. Using this method it is possible to improve the results of conservative treatment, to reduce the number of surgical operation and to avoid disease relapses.

## ЛИТЕРАТУРА

- Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 6. – С.23-26.
- Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006. – М., 2007. – 104 с.

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ПОСТРАДАВШИХ ПРИ МАССОВОМ ОТРАВЛЕНИИ СОДЕРЖАЩИМИ АЛКОГОЛЬ ЖИДКОСТЯМИ В ПРОЦЕССЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ю.В. Зобнин, Ц.Б. Дашеева, М.А. Третьякова, О.В. Серебряникова, Е.В. Макарова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов; МУЗ «Городская клиническая больница № 9» г. Иркутска, гл. врач – Л.П. Пчела, терапевтическое отделение, зав. – О.В. Серебряникова)

**Резюме.** Представлены результаты исследования основных показателей функции печени у 35 больных, находившихся на стационарном лечении по поводу массового отравления содержащими алкоголь жидкостями. В клинической картине заболевания преобладали признаки холестатического гепатита. За время лечения не выявлено отчетливой положительной динамики изученных показателей.

**Ключевые слова:** алкоголь, гепатит, холестаз.

Эпидемия отравлений содержащими алкоголь жидкостями с преимущественным поражением печени, охватившая во второй половине 2006 г. и в первой половине 2007 г. многие регионы Российской Федерации, включая Иркутскую область, привела к возникновению чрезвычайной ситуации в некоторых муниципальных образованиях, в число которых вошел и Иркутск. По данным ГУЗ «Территориальный центр медицины катастроф Иркутской области» и Департамента здравоохранения администрации Иркутской области в Иркутске с момента начала эпидемии на 23.10.06 было зарегистрировано 17 пострадавших, а по состоянию на 31.08.2007 зарегистрировано 641 пострадавших, из которых умерло 26. В городе с 01.11.06 г. Постановлением мэра г. Иркутска № 031-06-1518/6-1 «О введении на территории г. Иркутска режима повышенной готовности» на территории Иркутска был введен режим повышенной готовности. Приказом начальника Управления здравоохранения и социальной помощи населению Комитета по социальной политике и культуре администрации г. Иркутска № 219-08-490/6 от 15.11.06 «О госпитализации больных токсическим гепатитом» было предписано обеспечить прием больных токсическим гепатитом следующим лечебным учреждениям: МУЗ «МСЧ ИАПО», МУЗ «ГКБ № 1», МУЗ «ГКБ № 3», МУЗ «ГКБ № 8», МУЗ «ГКБ № 10», МУЗ «ГКБ № 9» (больных, поступающих для продолжения лечения); специалистам-токсикологам МУЗ «МСЧ ИАПО» следовало обеспечить оказание консультативной помощи больным, находящимся на лечении в других лечебных учреждениях. Кроме того, был определен график госпитализации пострадавших в соответствующие лечебные учреждения в зависимости от места проживания и дня недели. На основании этого приказа в терапевтическое отделение МУЗ «Городская клиническая больница № 9» г. Иркутска госпитализировались пострадавшие от отравления содержащими алкоголь жидкостями с преимущественным поражением печени, по направлению других лечебных учреждений после уточнения диагноза отравления и назначения лечения.

Учитывая имеющиеся данные о своеобразном характере поражения печени, связанном с гипотетическим этиологическим фактором – полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом, а также сведения об упорном и длительном течении данного заболевания, впервые встретившегося в нашей практике, мы проанализировали клинические и лабораторные показатели у больных, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении МУЗ «ГКБ № 9» в связи с отравлением содержащими алкоголь жидкостями.

Под нашим наблюдением находились 35 больных в возрасте от 30 до 67 лет (средний возраст  $43,3 \pm 1,5$  года), из которых большую часть (77,1%) составляли мужчины. Больные переводились в отделение после обследо-

вания и непродолжительного лечения в Городской инфекционной больнице (51,4%), в отделении острых отравлений МУЗ «МСЧ ИАПО» (28,6%), направлялись бригадами скорой медицинской помощи (8,6%), врачами поликлиники (8,6%) или обращались самостоятельно (2,9%).

При поступлении больные жаловались на слабость (100%), различной степени пожелтение глаз и кожи (100%), зуд кожи (91,4%), потемнение мочи (85,7%), обесцвечивание стула (71,4%), тошноту (34,3%), рвоту (8,6%), озноб (5,7%). Все больные связывали начало заболевания с употреблением алкогольных напитков, в том числе спирта сомнительного качества (51,4%), водки (37,1%), крепких сортов пива (5,7%) и крепленого вина (5,7%). Давность, как правило, неоднократно, приема содержащих жидкостей называли от десяти дней до полутора месяцев. Время появления первых признаков заболевания оценивали от 3-5 дней до месяца и больше. Значительная часть (74,3%) больных не отрицали длительного пристрастия к употреблению алкоголя. Некоторые больные (22,9%) ранее отмечали эпизоды появления желтухи после алкогольных эксцессов. Лишь немногие (5,7%) больные сообщили о перенесенном ранее вирусном гепатите. Среди перенесенных заболеваний больные сообщали о туберкулезе (8,6%), гастритах (17,1%), гипертонической болезни (2,9%), алкогольной полинейропатии (2,9%).

При объективном исследовании состояние большинства больных (85,7%) расценено, как средней тяжести, реже – как тяжелое (8,6%). Признаки энцефалопатии латентной выявлены у 88,6%, первой и второй степени – у 11,4% больных. У всех больных обнаруживали желтушное с шафранным или оливковым оттенком окрашивание слизистых, склер и кожи. При этом на склерах, нередко (28,6%), обнаруживали темно-коричневые конгломераты (глыбки) пигмента, свидетельствующие о давности желтухи. Кожа у больных отличалась сухостью, часто (82,9%) обнаруживались расчесы. Практически не обнаруживали «печеночные» знаки и геморрагии. Складывается впечатление о склонности данной группы больных к артериальной гипотонии: средний уровень систолического давления составил  $111,4 \pm 1,9$ ; диастолического –  $71,4 \pm 1,9$  мм рт.ст. Частота сердечных сокращений –  $80,7 \pm 1,9$  уд. в мин. Умеренную болезненность в области правого подреберья обнаруживали у 51,4% больных.

При ультразвуковом исследовании признаки умеренного увеличения печени и повышение ее эхогенности выявляли у всех больных, реже, обнаруживали повышение эхогенности поджелудочной железы (22,9%), утолщение стенки желчного пузыря (17,1%) и его деформацию (2,9%), увеличение размеров селезенки (8,6%).

При лабораторном исследовании обнаруживали в крови тенденцию к анемии (средний уровень эритро-

цитов –  $3,6 \pm 0,09 \times 10^9$ /л; гемоглобин –  $113,6 \pm 2,2$  г/л, умеренный лейкоцитоз ( $10,5 \pm 3,8 \times 10^9$ /л), ускорение СОЭ ( $8,5 \pm 2,1$  мм/час), гипербилирубинемия с преимущественным (до 71% от общего билирубина) увеличением конъюгированной фракции, умеренное увеличение активности аланинаминотрансферазы, существенное увеличение щелочной фосфатазы, уровня холестерина. Уровни глюкозы ( $5,3 \pm 0,2$  ммоль/л), общего белка ( $73,0 \pm 1,8$  г/л), амилазы ( $26,9 \pm 0,8$  г/ [ч.л]), мочевины ( $6,4 \pm 0,5$  ммоль/л), креатинина ( $66,5 \pm 2,8$  мкмоль/л), фибриногена ( $5,8 \pm 0,3$  г/л), протромбиновый индекс ( $91,9 \pm 1,7$  %) находились в пределах показателей, близких к нормальным. В моче выявляла гипостенурию (УВ  $1010 \pm 0,8$ ), умеренную преходящую протеинурию ( $0,079 \pm 0,04$  г/л), билируинурию.

ки, проведенной в целом для группы, представлены в таблице.

Приведенные материалы подтверждают предположение о том, что токсическое поражение печени при массовом отравлении содержащими алкоголь жидкостями, наблюдавшемся в г. Иркутске, носило своеобразный подострый характер с постепенно развивавшимся на фоне предшествующей патологии печени процессом. Оно протекало с преобладанием холестатического синдрома, о чем свидетельствует выявленное относительно благоприятное течение заболевания с умеренно выраженными печеночной энцефалопатией и гепатомегалией без сопутствующей явной спленомегалии, с преимущественным увеличением конъюгированной фракции билирубина, значительным увеличе-

Таблица 1

## Основные показатели функции печени в процессе стационарного лечения

Показатель	При поступлении	В процессе лечения	При выписке
	1	2	3
Билирубин общий (мкмоль/л)	$415,9 \pm 40,1$	$420,9 \pm 42,5$	$417,5 \pm 42,7$
Билирубин конъюгированный (мкмоль/л)	$295,3 \pm 29,5$	$290,4 \pm 29,7$	$290,1 \pm 29,5$
Билирубин неконъюгированный (мкмоль/л)	$118,9 \pm 13,4$	$131,9 \pm 18,9$	$129,7 \pm 19,6$
Аспартатаминотрансфераза (ммоль/ [ч.л])	$1,3 \pm 0,14$	$1,1 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,09$
Аланинаминотрансфераза (ммоль/ [ч.л])	$2,7 \pm 0,27$	$2,5 \pm 0,22$	$2,3 \pm 0,22$
Щелочная фосфатаза (мкмоль/ [ч.л])	$2408,6 \pm 188,7$	$2556,3 \pm 175,7$	$2500,6 \pm 176,1$
Холестерин общий (ммоль/л)	$13,0 \pm 0,9$	-	$13,1 \pm 0,9$

Примечание: статистические различия между показателями в графах 1 и 2; 1 и 3 незначимы ( $p > 0,05$ ).

Все больные получали гепатотропную поддержку растворами глюкозы, тиамин хлорида, пиридоксина гидрохлорида, аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата, препараты урсодезоксихолевой кислоты, реже – глюкокортикостероиды, эссенциальные липиды, смесь аминокислот. С целью уменьшения зуда применяли антигистаминные средства и тиосульфат натрия.

В результате лечения у больных улучшилось самочувствие, отмечалось некоторое уменьшение интенсивности желтухи, снижение слабости, появление аппетита, уменьшение зуда, нормализация цвета мочи. В крови отмечено некоторое уменьшение уровня лейкоцитов ( $8,3 \pm 1,1 \times 10^9$ /л). Эти изменения позволили у большинства больных оценивать эффективность проведенного лечения как улучшение. Средняя продолжительность госпитализации составила  $16,6 \pm 0,5$  койко-дней.

В то же время, анализ лабораторных показателей функции печени не выявил отчетливых положительных изменений за время лечения. Результаты такой оцен-

нием активности щелочной фосфатазы и уровня холестерина в крови, с мучительным кожным зудом. Определенная роль в формировании заболевания принадлежит и выявляемой нефропатии, протекающей с тубуло-интерстициальным компонентом, что подтверждается отмеченной протеинурией и гипостенурией, вероятно, связанной со значительной билируинурией.

Отсутствие отчетливой положительной динамики в процессе лечения, подтверждает имеющееся мнение о данном патологическом процессе как о продолжительном и трудно поддающемся кратковременной медикаментозной терапии, что характерно и для внутридолькового (внутриклеточного) холестаза иной этиологии.

Более точные характеристики данного острого массового заболевания и его исходов могут быть получены лишь при продолжительном динамическом наблюдении пострадавших, и длительном лечении, одним из основных условий, эффективности которого является отказ от злоупотребления алкоголем.

## SOME PARAMETERS OF FUNCTION OF THE LIVER IN VICTIMS OF THE MASS POISONING WITH ALCOHOL CONTAINING LIQUIDS DURING HOSPITALIZATION

Yu.V. Zobnin, T.B. Dasheeva, M.A. Tretjakova, O.V. Serebrennikova, E.V. Makarova  
(Irkutsk State Medical University, «City Hospital № 9», Irkutsk)

A finding of investigation of the basic parameters of function of a liver in 35 patients who were hospitalized concerning a mass poisoning by alcohol containing liquids are submitted. In a clinical course of disease attributes of cholestatic hepatitis prevailed. During treatment it was not revealed the distinct positive dynamics of the investigated parameters.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. – СПб.: Фолиант, 2004. – С.637-658.
2. Острые отравления спиртами: Метод. письмо / Под ред. проф. В.Г. Сенцова. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2004. – 32 с.
3. Подымова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций // Гастроэнтерология – приложение к Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – 7 с.
4. Delaney K.A. Hepatic Principles // Goldfrank's toxicologic emergencies / Ed. L.R. Goldfrank. – 6th ed. – Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1998. – P.213-228.
5. Wax P.M. Toxicologic Plagues and Disasters in History // Goldfrank's toxicologic emergencies / Ed. L.R. Goldfrank. – 6th ed. – Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1998. – P.19-28.

## СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫМИ ДЕФЕКТАМИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (НА ПРИМЕРЕ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

И.Ф. Грачев, Д.И. Грачев, Д.С. Арутюнов, В.Ф. Даллакян, А.Э. Харазян, Д.О. Санодзе

(Московский медико-стоматологический университет, ректор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Н.Д. Юшук)

**Резюме.** В статье представлены результаты социологического исследования основных проблем в системе оказания ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами. Выявлены ключевые проблемы, связанные с подготовкой кадров, отсутствием преемственности в работе специалистов и комплексного подхода к реабилитации больных.

**Ключевые слова:** ортопедическая стоматологическая помощь, челюстно-лицевые дефекты, социологическое исследование, Орловская область.

Совершенствование клинических и организационных аспектов оказания ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами (ЧЛД) возможно при наличии определенной информации о деятельности стоматологических учреждений по данному разделу. Как показывает анализ, статистическая информация, имеющая отношение к данному роду деятельности, практически отсутствует. Собственно процесс оказания стоматологической помощи больным с ЧЛД в отделениях ортопедической стоматологии традиционно не отличается, что прописано существующей нормативно-правовой базой. Все имеющиеся приказы не выделяют данный вид деятельности. Вместе с тем, анализ доступной литературы показал, что существует ряд проблем, решение которых в настоящее время является насущной необходимостью. Если речь вести об этапах реконструктивной хирургии, операциях по поводу опухолей челюстно-лицевой области и других хирургических аспектах, то эти вопросы достаточно глубоко проработаны. Наиболее актуальной становится ортопедическая реабилитация данных категорий больных.

Дефекты челюстно-лицевой области возникают с различной частотой и имеют разный генез. Как правило, они сопровождаются выраженными эстетическими и функциональными нарушениями. Врач-стоматолог сталкивается в данном случае с решением сложной клинико-психологической задачи – восстановление утраченных функций и внешнего вида, приближенного к естественному.

Все это создало предпосылки для проведения социологического исследования – опроса врачей-стоматологов-ортопедов на предмет выявления наиболее ключевых проблем в организации их деятельности при лечении больных с челюстно-лицевыми дефектами.

По специальной разработанной анкете сплошным были опрошены врачи-стоматологи-ортопеды, работающие в государственных (муниципальных) и частных стоматологических организациях на территории Орловской области.

Врачам представилась возможность оценить уровень оказания ортопедической стоматологической помощи больным ЧЛД в современных условиях. Оценки респондентов распределились следующим образом:

- «на достаточно высоком уровне» – 1,4%;
- «на недостаточно высоком уровне» – 4,2%;
- «на среднем уровне» – 62,6%;
- «на низком уровне» – 28,5%;

- «на очень низком уровне» – 3,3%.

Данное распределение ответов показывает, что в целом уровень оказания ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД оценивается врачами преимущественно со смещением оценок в негативную сторону. Большинство врачей оценило данный уровень, как средний (62,6%). При этом настораживает тот факт, что суммарно примерно треть опрошенных дали низкие оценки – 31,8%. Это еще раз подтверждает необходимость преобразований в системе оказания медицинской помощи больным с ЧЛД.

Учитывая субъективность суммарных количественных оценок в социологических методах исследования, необходимой явилась их детализация в зависимости от стажа и места работы специалистов, так как дать объективную характеристику тому или иному явлению относительно организации деятельности возможно только при наличии определенного опыта работы.

В таблице 1 представлена взаимосвязь оценок рес-

Таблица 1

**Оценки уровня оказания ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД в зависимости от стажа работы врачей (на 100 опрошенных данной стажевой группы)**

Стажевые группы	Оценки уровня				
	достаточно высокий	недостаточно высокий	средний	низкий	очень низкий
до 5 лет	2,2	7,3	81,0	9,3	0,2
5-9 лет	1,6	5,8	76,8	15,1	0,7
10-14 лет	0,9	6,9	60,3	29,4	2,5
15-19 лет	0,7	1,4	51,8	41,9	4,2
20 лет и более	0,8	0,7	46,9	46,2	5,4
Итого:	1,4	4,2	62,6	28,5	3,3

пондентов уровня оказания ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД в зависимости от стажа работы респондентов.

Анализ данных таблицы позволяет сделать вывод о том, что имеется определенная зависимость в оценках уровня оказания ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД от стажа работы врачей по специальности. Обращает внимание преобладание оценки «средний» во всех стажевых группах над другими оценками, однако в разных группах их уровень различен.

Наибольшее число оценок «достаточно высокий» и «недостаточно высокий» приходится на стажевые группы до 5 лет и 5-9 лет. Эти же группы дают наибольшее число «средних оценок»: до 5 лет – 81,0, 5-9 лет – 76,8 на 100 опрошенных соответственно. Также среди них отмечено наименьшее число оценок «низкий» и «очень низкий».

Следует отметить, что по мере увеличения стажа работы врачей-стоматологов, увеличивается число негативных оценок и снижается число позитивных и сред-

них. Так, наибольшее количество оценок «низкий» отмечено в стажевых группах 15-19 лет и 20 лет и более, что составило 41,9 и 46,2 на 100 опрошенных данной стажевой группы соответственно. В этих же группах отмечается наименьшее по сравнению с остальными число оценок «средний». Все это позволяет делать вывод, что более опытные специалисты выражаются наиболее критично в отношении уровня оказания ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД по сравнению со специалистами, имеющими небольшой стаж работы. Кроме того, именно среди специалистов старших стажевых групп, отмечается наибольшее число случаев оказания стоматологической помощи больным с ЧЛД.

**Оценки уровня оказания ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД в зависимости от места работы врачей (на 100 опрошенных)**

Структуры	Оценки уровня				
	достаточно высокий	недостаточно высокий	средний	низкий	очень низкий
Государственные	0,4	0,3	45,0	47,5	6,8
Частные	3,1	9,5	75,0	12,1	0,2
Итого:	1,4	4,2	62,6	28,5	3,3

Важно также рассмотреть взаимосвязь оценок уровня оказания ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД врачами с местом их работы (табл. 2). Установлено, что сохраняются примерно одинаковые тенденции в оценках внутри сравниваемых групп (государственные и частные стоматологические организации), в тоже время имеются существенные различия в оценках между группами.

Максимальное число ответов приходится на оценку «средний» как в государственных, так и частных стоматологических структурах, однако последние дают такую оценку значительно чаще: 75,0 против 45,0 на 100 опрошенных соответственно. В целом врачи государственных структур склонны наиболее критично оценивать ситуацию с оказанием ортопедической помощи больным с ЧЛД. Среди них чаще встречаются оценки «низкий» и «очень низкий», что составляет 47,5 и 6,8 на 100 опрошенных соответственно. То есть более половины всех ответов врачей, работающих в государственном секторе стоматологии, носят негативный характер в оценках. Очевидно, это связано с тем, что основной объем оказания данного вида медицинской помощи осуществляется в государственных и муниципальных стоматологических учреждениях, что также подтверждается данными, приведенными выше.

В исследовании также изучался вопрос наличия проблем в организации ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД. При опросе врачей было установлено, что 87,6% утвердительно отмечают наличие данных проблем, 10,3% затрудняется с ответом и лишь 2,1% респондентов не считают, что проблемы имеются. При анализе анкетных материалов было выявлено, что основной удельный вес среди затруднившихся с ответом и давших отрицательный ответ, занимают специалисты с незначительным стажем работы (до 5 лет), а также сотрудники частных стоматологических структур. Врачи, имеющие достаточный опыт работы, практически единогласно указали на наличие проблем в организации данного вида специализированной стоматологической помощи. В связи с этим представлялось целесообразным оценить, какие, по мнению респондентов, проблемы имеют место быть в настоящее время.

Результаты анализа проблем в организации ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД представлены на рисунке 1. В данном случае каждый респондент имел возможность выбрать несколько вариантов ответов, что в последующем позволило их ранжировать в зависимости от количественного преобладания.

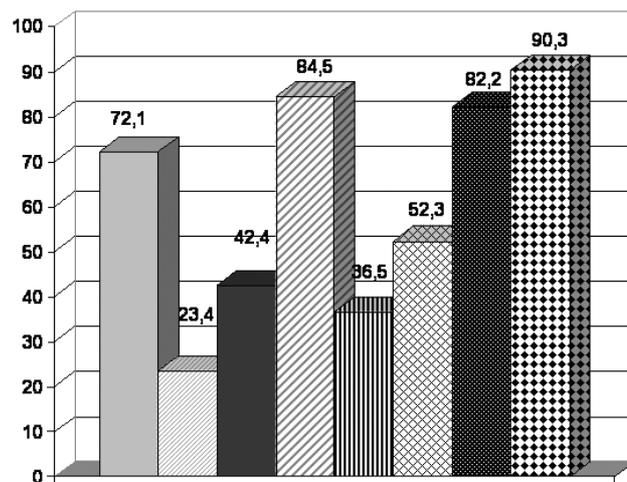
В ходе анализа ответов на поставленный перед респондентами вопрос было выявлено 8 основных проблем, которые существуют в настоящее время в системе ортопедического стоматологического лечения больных с ЧЛД.

Из данных рисунка видно, что в целом респонденты выделяют пять наиболее значимых с их точки зрения проблем. В первом месте было указано на отсутствие комплексного подхода к реабилитации пациентов с ЧЛД, на что указало 90,3 на 100 опрошенных врачей. Очевидно, что к настоящему времени не сложилось единой системы в оказании данного вида специализированной помощи. Одной из причин этого может

являться то, что частота проявления данных дефектов среди населения низкая, что подтверждается статистическими исследованиями, приведенными выше. Также одной из причин может являться наличие множества различных типов учреждений, оказывающих хирургическую помощь в

челюстно-лицевой области, что приводит к отсутствию единства в формировании этапов реабилитации.

Подтверждением этого довода может служить и высокий уровень ответов по следующей проблеме, кото-



- Недостаточная преемственность в работе между специалистами
- ▣ Отсутствие опыта у врачей-стоматологов-ортопедов в решении нестандартных клинических задач
- Отсутствие экономической заинтересованности стоматологических учреждений
- ▣ Отсутствие врачей-стоматологов-ортопедов в структуре специализированных медицинских учреждений
- ▣ Недостаточный уровень информированности пациентов о возможности ортопедической стоматологической реабилитации
- ▣ Неадекватность норм по труду для врачей-стоматологов-ортопедов, осуществляющих лечение больных с ЧЛД
- Отсутствие материальной заинтересованности врачей-стоматологов-ортопедов в конечных результатах труда
- ▣ Отсутствие комплексного подхода к реабилитации пациентов с ЧЛД

**Рис. 1. Основные проблемы в организации ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД по данным оценок врачей (на 100 опрошенных).**

рая занимает второе место — отсутствие врачей-стоматологов-ортопедов в структуре специализированных медицинских учреждений (84,5 на 100 опрошенных). Известно, что дефект в челюстно-лицевой области может возникать в результате реконструктивно-восстано-

вительных операций по поводу злокачественного или доброкачественного новообразования, травмы, ранения или врожденного дефекта. Хирургическую помощь такие больные могут получать в челюстно-лицевых стационарах, нейрохирургических отделениях стационаров, онкологических диспансерах, специализированных ЛОР-стационарах или отделениях. Соответственно, по мнению респондентов, наличие врача-стоматолога-ортопеда в штате таких учреждений позволит приблизить данный вид помощи больным, обеспечить преемственность в работе специалистов и соблюдение этапов и сроков реабилитации. На практике решение данного вопроса зачастую затруднено из-за единичности случаев, в которых требуется ортопедическая реабилитация. В итоге такие специалисты не могут быть обеспечены необходимым объемом работы постоянно. Очевидно, что должен быть иной способ решения данной проблемы.

На третьем месте в структуре всех проблем в организации ортопедической стоматологической помощи больным с ЧЛД, респонденты выделили отсутствие материальной заинтересованности врачей-стоматологов-ортопедов в конечных результатах труда, что составило 82,2 ответа на 100 опрошенных. Собственно процесс ортопедического лечения сложный, трудоемкий и длительный. Стоимость таких ортопедических конструкций, как правило, невелика. Это делает работу по протезированию больных с ЧЛД непривлекательной с экономической точки зрения. На практике увеличение стоимости подобных работ практически невозможно, так как зачастую больные, имеющие ЧЛД, особенно в результате онкологических заболеваний, относятся к низкодходным группам населения. Возникает противоречие между этическими императивами, клинической необходимостью и экономической целесообразностью. Решение данного вопроса требует государственной поддержки в части социальной защиты данных больных. При этом должны адекватно компенсироваться общественно необходимые затраты, которые возникают в результате лечения больных с ЧЛД. Весь этот комплекс обстоятельств и обуславливает столько высокий уровень оценок врачей, нашедших свое отражение в ходе их анкетирования.

Следующей важной проблемой, на которую указали респонденты, явилась недостаточная преемственность в работе между специалистами. На данную проблему 72,1 ответов респондентов (на 100 опрошенных). Важность преемственности в работе между специалистами и учреждениями, оказывающими медицинскую помощь больным с ЧЛД, очень высока. Косвенно это подтверждалось данными исследования, приведенными выше.

Пятое ранговое место в структуре всех проблем занимает неадекватность норм по труду для врачей-стоматологов-ортопедов, осуществляющих лечение больных с ЧЛД. Число выразивших данное мнение составило 52,3 на 100 опрошенных. То есть более половины респондентов (очевидно с большим стажем работы), склоняются к необходимости пересмотра норм по труду. Собственно в процессе ортопедического лечения больных с исследуемой патологией используются нормы и нормативы, которые разрабатывались десятки лет назад и не могут учитывать современные технологии. Кроме того, в нормы времени не включены трудозатраты, связанные с беседами, динамическим наблюдением больных, то есть комплексной реабилитацией. Все это выводит проблему нормирования труда в число приоритетных в плане своего решения.

Также среди проблем, выявленных в ходе анкетирования врачей, выделились: отсутствие экономической заинтересованности стоматологических организаций

(особенно частных); недостаточный уровень информированности больных о возможности ортопедической стоматологической реабилитации и отсутствие опыта у врачей-стоматологов-ортопедов в ведении нестандартных клинических случаев. Число этих ответов составило 42,4; 36,5 и 23,4 на 100 опрошенных соответственно.

Отдельным вопросом анкеты был следующий: «Считаете ли Вы необходимым наличие преемственности в работе врачей-стоматологов-ортопедов и врачей-хирургов, осуществляющих реконструктивно-восстановительные операции в челюстно-лицевой области?». Утвердительно на данный вопрос ответило 95,2% респондентов. Отрицательных ответов зафиксировано не было и 4,8% затруднились с ответом.

В связи с этим, был задан вопрос о возможных путях формирования данной преемственности. Респонденты выделили три ключевых момента, которые необходимо использовать с целью совершенствования преемственности в работе специалистов и повышения эффективности оказания медицинской помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами:

- «участие врача-стоматолога-ортопеда в процессе планирования оперативного вмешательства» — 62,4 на 100 опрошенных врачей;

- «необходимость контакта врача-стоматолога-ортопеда с больным до проведения оперативного вмешательства» — 75,7 на 100 опрошенных;

- «информирование врачей-хирургов, осуществляющих оперативное вмешательство, о существующих технологиях ортопедической стоматологической реабилитации для направления больных в стоматологические организации» — 92,4 на 100 опрошенных врачей.

Частота данных ответов показывает, что все они имеют достаточно высокие уровни. В тоже время наибольшее число ответов пришлось на информирование больных врачами-хирургами.

Исследованием также предполагалось изучение отношения респондентов к уровню подготовки специалистов по вопросам ортопедического лечения больных с ЧЛД. 67,8% опрошенных указало на наличие проблем в данной части; 12,4% респондентов считает, что проблем с подготовкой специалистов нет, и 19,8% затруднились с ответами. Врачи, которые в ходе анкетирования положительно ответили на данный вопрос, указали на наличие следующих проблем в системе подготовки специалистов:

- «недостаточный уровень квалификации врачей-стоматологов-ортопедов и зубных техников» — 49,8%;

- «ограниченный объем знаний по данной проблеме, получаемый как на до-, так и последипломном уровнях» — 86,6%;

- «отсутствие специализированных тематических усовершенствований врачей по челюстно-лицевому протезированию» — 74,1%;

- «низкая заинтересованность врачей-стоматологов-ортопедов в углубленной специализации по данной проблеме» — 91,4%.

Как видно из представленных данных, основные проблемы связаны с заинтересованностью обучения специалистов по данному направлению и недостаточный объем учебной информации, которую получают врачи, обучаясь на вузах на до- и последипломном уровнях.

Таким образом, проведенное социологическое исследование позволило выявить ряд проблем в состоянии медицинского обслуживания больных с ЧЛД, которые существуют на современном этапе. Эти данные необходимо использовать на территориях при разработке научно обоснованных подходов к совершенствованию ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами.

## THE SOCIOLOGICAL ASPECTS OF ORGANIZATION OF ORTHOPEDIC STOMATOLOGIC ASSISTANCE TO THE PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL DEFECTS IN MODERN CONDITIONS (ON THE EXAMPLE OF ORLOVSKAYA REGION)

I.F. Grachev, D.I. Grachev, D.C. Arutunov, V.F. Dallakjan, A.E. Kharazjan, D.O. Sanodse  
(Moscow Medical-Stomatologic University)

The results of sociological investigation of the main problems in the system of rendering orthopedic stomatologic assistance to the patients with maxillofacial defects have been presented. There have been revealed the key problems, associated with training the personnel, absence of succession in the work of specialists and complex approach to the patients rehabilitation.

© ПАРОЛИНА Л.Е., МОРОЗОВА Т.И., БАРИНБОЙМ О.Н., ЗУР И.М., ДОКТОРОВА Н.П. – 2008

## ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ЛИЦ С ЕДИНИЧНЫМИ ДЕСТРУКЦИЯМИ

Л.Е. Паролина, Т.И. Морозова, О.Н. Баринбойм, И.М. Зур, Н.П. Докторова

(Саратовский областной противотуберкулезный диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. Т.И. Морозова; Саратовский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. П.В. Глыбочко, кафедра физиотерапии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. Т.И. Морозова)

**Резюме.** Для определения причин неэффективности терапии впервые выявленного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с единичными полостями распада проведено наблюдение за 70 больными с сохранением деструкций по окончании стационарного этапа лечения и 78 больными с рубцеванием полостей распада и прекращением бактериовыделения. Получены достоверные различия между группами по наличию комбинации различных факторов: тяготящих социальных условий; сопутствующих хронических неспецифических заболеваний легких с осложненным течением; объема поражения более двух долей, размера полости распада более 2 см; лекарственной устойчивости к 3 и более химиопрепаратам; переносимости химиотерапии и отношения пациентов к лечению.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулез, единичные деструкции, эффективность лечения.

Во фтизиатрической практике существует дифференцированный подход к ведению больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУТ) в зависимости от характера лекарственной устойчивости (ЛУ), которая значительно утяжеляет терапевтический процесс, удлиняет сроки лечения, снижает его эффективность и служит значимым фактором для пополнения резервуара лекарственно-резистентной туберкулезной инфекции [2,4,5,8]. Исход терапии больных с деструктивным туберкулезом определяется многими факторами, к которым могут быть отнесены особенности выявления, социально-экономический статус больных, сопутствующая патология, наличие и спектр ЛУ, размеры и количество полостей при выявлении туберкулезного процесса [3,6,7]. Понимание причин неэффективности лечения больных с единичными полостями распада среди лиц с ЛУТ позволяет определить ключевые направления усилий фтизиатрической службы, сформировать дифференцированные подходы к лечению больных с разным объемом деструктивных процессов [1].

Цель исследования: определить причины неэффективности терапии впервые выявленного ЛУТ легких с единичными полостями распада.

### Материалы и методы

Дизайн исследования определен как аналитическое проспективное, рандомизированное.

Критериями включения в исследование являлись: впервые выявленные больные инфильтративным туберкулезом легких с наличием одиночных полостей распада; доказанная ЛУ к любому количеству противотуберкулезных препаратов; лица обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет.

Критериями исключения определены: сопутствующая патология в стадии декомпенсации; сопутствующая ВИЧ-инфекция; генерализованный туберкулез; объем терапии менее 90 доз.

Под наблюдением находились 148 больных, отвечающих указанным критериям, среди которых по объему деструктивных изменений были выделены больные с малыми кавернами (менее 2 см в диаметре) – 54 человека, средними (от 2 до 4 см) – 76 и большими (более 4 см в диаметре) – 18. ЛУ к каждому из противотуберкулезных препаратов была представлена следующим образом: чаще встречалась ЛУ к основным противотуберкулезным препаратам:

стрептомицину – 83,8%, рифампицину – 71,6%, изониазиду – 66,2%, этамбутолу – 44,6%; реже – к препаратам резервного ряда: рифабутину – 27,0%, канамицину – 18,9%, офлоксацину – 4,2% и ПАСК – 1,4%. ЛУ к протионамиду и пирозинамиду не исследовалась. Следует отметить, что при тщательном сборе анамнеза при поступлении косвенные сведения о возможном наличии ЛУ были обнаружены менее чем у четверти больных – 34 (23,0%), которые заключались в наличии контакта с лекарственно-резистентным туберкулезом, либо с длительно и нерегулярно лечившимся больным при отсутствии сведений о ЛУ.

По результатам стационарного этапа терапии больные были разделены на 2 группы. В группу неэффективно леченных (1 группа) вошли 70 больных с сохранением деструкций, во 2 группу (эффективно леченных) – 78 больных с рубцеванием полостей распада и прекращением бактериовыделения на стационарном этапе терапии.

Для определения причин неэффективности в обеих группах оценивались особенности выявления, социальный статус больных, условия жизни, характер сопутствующей патологии. Проводился анализ клинических, лабораторных, микробиологических характеристик туберкулезного процесса при выявлении и в динамике через каждые 30 доз. Рентгенологические изменения регистрировались через 60 доз и далее в соответствии с выбранным режимом химиотерапии. Качество лечебного процесса оценивалось с учетом данных об адекватности назначенной комбинации химиопрепаратов сведениям о лекарственной чувствительности возбудителя, своевременности коррекции химиотерапевтических схем с учетом ЛУ, оценки длительности терапии и количестве принятых больными доз противотуберкулезных препаратов.

Динамика туберкулезного процесса определялась с помощью основных и специально разработанных дополнительных критериев эффективности. Рубцевание полости распада, полное либо частичное рассасывание инфильтрации, прекращение бактериовыделения методами люминесцентной микроскопии и посевом, исчезновение симптомов интоксикации, нормализация анализа периферической крови рассматривались как значительная положительная динамика процесса. Уменьшение полости распада в размерах на 1/3-1/2, рассасывание инфильтрации и очагов на 1/3-1/2; прекращение бактериовыделения только методом бактериоскопии и/или уменьшение числа колоний в посевах на 1/2-2/3; выраженное уменьшение симптомов интоксикации и улучшение общего анализа крови

определены как умеренная положительная динамика процесса. Уменьшение рентгенологических, микробиологических и клинических симптомов специфического процесса менее указанных параметров принято как незначительная положительная динамика.

Статистическая обработка включала определение удельного веса признаков в процентах. Использовался z-критерий. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Анализ особенностей выявления туберкулезного процесса у больных с разной эффективностью лечения показал, что более трети больных с одиночными кавернами имели дефекты профилактических осмотров. Флюорографическое обследование реже двух лет, про-

пуск патологии или неправильная интерпретация изменений при предыдущих обследованиях встречались у 24 (34,3%) больных 1 группы и у 30 (38,5%) больных 2 группы ( $p > 0,05$ ). Специфический процесс чаще выявлялся по обращению при наличии легочных или интоксикационных жалоб: 38 (54,3%) в 1 группе против 28

(35,9%) во 2 ( $p > 0,05$ ). У 38 (54,3%) больных 1 группы имела место задержка привлечения к специфическому лечению на два и более месяца, против 28 (35,9%) во 2 группе ( $p < 0,05$ ). Причиной несвоевременного дообследования и лечения в подавляющем большинстве случаев служило уклонение самих больных от визита к врачу по ряду различных причин, таких как злоупотребление алкоголем, отсутствие средств на проезд к месту лечения, недооценка состояния собственного здоровья.

Указанные проблемы послужили основой для анализа социально-демографических характеристик больных с лекарственной устойчивостью. Отягощающие туберкулезный процесс социальные факторы, наиболее частыми среди которых являлись отсутствие семьи, постоянной работы, курение, злоупотребление алкоголем, присутствовали у каждого наблюдаемого больного в обеих группах. Однако, лицам 1 группы чаще было свойственно злоупотребление алкоголем – 32 (45,7%), а также сочетание трех и более факторов – 50 (71,4%) против 16 (20,5%) и 36 (46,2%) во 2 группе соответствен-

ной медицинской помощи в поликлиниках и характеру соматической патологии. Сопутствующие заболевания были выявлены у 80,0% больных в 1 группе и у 84,6% – во второй. Наиболее часто встречались заболевания органов дыхания – хронический бронхит и ХОБЛ – 36 (51,4%) и 40 (51,3%) в 1 и 2 группах соответственно. Однако в 1 группе чаще отмечалось осложненное течение хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), сопровождающееся дыхательной недостаточностью 2 степени, а также клиническими и рентгенологическими признаками эмфиземы и диффузного пневмосклероза легких – 26 (37,1%) против 8 (10,3%) во 2 ( $p < 0,01$ ). На втором месте по частоте сопутствую-

Таблица 2

**Рентгенологические характеристики туберкулезного процесса у больных с разной эффективностью лечения**

Признаки	Группы больных				p
	1, неэффективно леченные (n=70)		2, эффективно леченные (n=78)		
	n	%	n	%	
Размер полости распада менее 2,0 см	18	25,7	36	46,2	$p < 0,01$
Размер полости распада от 2 до 4 см	40	57,1	36	46,2	$p > 0,05$
Размер полости распада более 4 см	12	17,1	6	7,9	$p > 0,05$
Выраженные фиброзные изменения	20	28,6	4	5,1	$p < 0,01$
Объем поражения 2 доли и более	16	22,9	6	7,9	$p < 0,05$
Массивное обсеменение	36	51,4	20	25,6	$p < 0,05$

щей патологии регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта – 48 (68,6%) и 46 (59,0%) в 1 и 2 группе соответственно ( $p > 0,05$ ). Значительная часть больных – 28 (40,0%) в 1 группе и 24 (30,8%) во 2 ( $p > 0,05$ ) – имели сочетание трех и более сопутствующих заболеваний. У подавляющего большинства больных обеих групп сопутствующая патология была выявлена только при поступлении в противотуберкулезный стационар, что отражает не только недостаточный уровень медицинской помощи, оказываемой населению сельских районов, но и недостаточное внимание больных к собственному здоровью. Таким образом, даже у лиц с одиночными деструкциями уже при поступлении складываются условия для различия течения туберкулезного процесса при разной степени социальной адаптации.

Анализ клинико-рентгенологических параметров показал, что у неэффективно леченных больных, среди которых преобладали лица с социальной дезадаптацией, при выявлении наблюдались более распространенные процессы, с большим размером полостей и массив-

Таблица 1

**Социальные характеристики лиц с одиночными полостями распада при разной эффективности лечения**

Отягощающие факторы	Группы больных				p
	1, неэффективно леченные (n=70)		2, эффективно леченные (n=78)		
	n	%	n	%	
Наличие отягощающих факторов, всего	70	100,0	76	97,4	$p > 0,05$
в т. ч. курение	60	85,7	58	74,4	$p > 0,05$
Злоупотребление алкоголем	32	45,7	16	20,5	$p < 0,05$
Отсутствие семьи	20	28,6	14	17,9	$p > 0,05$
Отсутствие постоянной работы	42	60,0	40	51,3	$p > 0,05$
Сочетание трех и более факторов	50	71,4	36	46,2	$p < 0,05$

но ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). В 1 группе достоверно выше был удельный вес лиц старше 40 лет – 34 (48,6%) против 16 (20,5%) во 2 группе ( $p < 0,05$ ). По остальным возрастным категориям, полу, месту проживания (город/село) достоверных различий не получено.

Об отношении к собственному здоровью можно косвенно судить по активности обращения больных за ме-

рым обсеменением. Объем поражения, включающий 2 доли и более, в 1 группе регистрировался в 16 (22,9%) случаев, массивное обсеменение – в 36 (51,4%), против 6 (7,9%) ( $p < 0,05$ ) и 20 (25,6%) ( $p < 0,001$ ) во 2 группе соответственно (табл. 2). Размер деструкций менее 2 см достоверно реже регистриро-

вался у лиц с неэффективным лечением – 18 (25,7%) против 36 (46,2%),  $p < 0,01$ , что позволяет его, наряду с объемом поражения отнести к факторам, влияющим на исход терапии у лиц с одиночными полостями распада. У трети больных этой группы – 20 (28,6%) против 4 (5,1%) ( $p < 0,01$ ) при поступлении в стационар регистрировались выраженные фиброзные изменения в ле-

гочной ткани, смещение органов средостения и деформация корней легких, что свидетельствует о длительности существования легочной патологии.

Клинически туберкулезный процесс у больных 1 группы несколько чаще, чем во 2, сопровождался умеренными и выраженными симптомами интоксикации – 34 (48,6%) против 26 (33,3%) ( $p > 0,05$ ). При этом активность микобактериальной агрессии при выявлении не сказывалась на результативности лечения. Так, массивное бактериовыделение в 1 группе встречалось в 16 (22,9%) случаев, умеренное – в 38 (54,2%), против 20 (25,6%) ( $p > 0,05$ ) и 42 (53,9%) ( $p > 0,05$ ) во 2 группе соответственно.

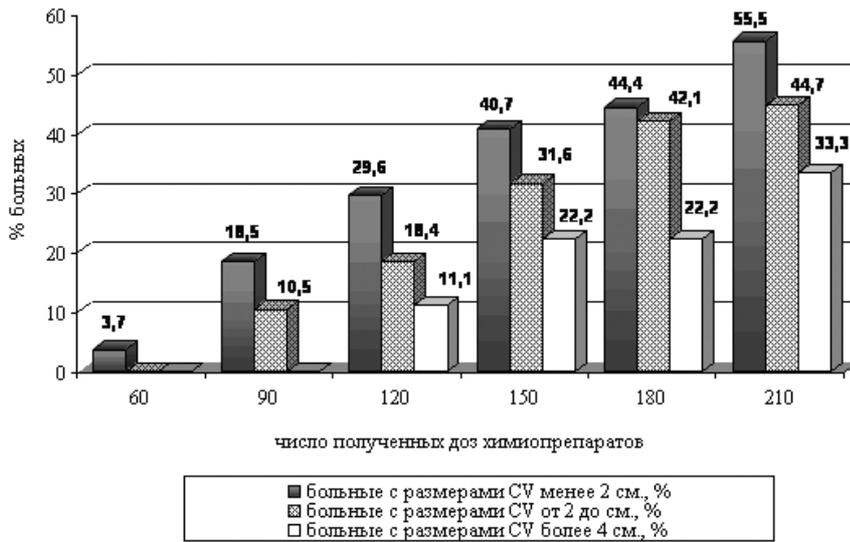


Рис. 1. Темпы рубцевания полостей распада в зависимости от размера деструкции.

При анализе спектра ЛУ достоверных отличий между группами в целом также не было получено. У двух третей больных обеих групп выявлялась ЛУ к 3 и более химиопрепаратам. Среди неэффективно леченных больных полирезистентность регистрировалась в 50 (71,4%) случаев, у больных, успешно завершивших лечение – в 52 (66,7%) ( $p > 0,05$ ). Однако при сравнении спектра ЛУ с учетом размеров деструкций были отмечены различия у лиц с крупными полостями распада.

При мелких полостях ЛУ к трем и более препаратам встречалась в 66,7% и 55,6% случаев ( $p > 0,05$ ), при средних – в 75% и 72,2% ( $p > 0,05$ ), при крупных – в 66,7% и 33,3% ( $p < 0,05$ ) случаев в 1 и 2 группах соответственно. Особенности социального статуса, длительность выявления, характер лекарственной устойчивости и сопутствующей патологии, объем поражения, размеры деструкций способствовали возникновению осложненного течения туберкулезного процесса среди неэффективно леченных больных – 52 (74,3%) против 24 (30,8%) ( $p < 0,01$ ). При этом регистрировались такие осложнения, как туберкулез бронха, гиповентиляция и ателектаз, экссудативный плеврит, кровохарканье, анемия, дыхательная недостаточность.

Для определения причин неэффективных исходов терапии у лиц с одиночными деструкциями был проведен анализ влияния величины полостей распада, характера лекарственной устойчивости на результативность проводимого лечения. Размеры единичных полостей распада оказали влияние не только на исходы терапии, но и на

темпы регресса специфических изменений. При сравнении результатов лечения между группами больных, имеющих мелкие (до 2 см), средние (от 2 до 4 см) и крупные (более 4 см) полости распада отмечена определенная закономерность: чем больше размеры деструкции, тем медленнее и у меньшего числа больных происходит рубцевание деструкций (рис. 1).

Таким же образом была оценена эффективность лечения в зависимости от спектра ЛУ (рис. 2). Темпы положительной динамики процесса у больных, имеющих ЛУ к 1-2 химиопрепаратам, опережали прекращение бактериовыделения и рубцевание деструкций у больных, имеющих полирезистентную ЛУ. Негативация мокроты отмечалась у 91,3% лиц с ЛУ к 1-2 химиопрепаратам по получении ими  $78,5 \pm 12,5$  доз, а рубцевание полостей распада – у 56,3% больных на  $108,3 \pm 12,5$  дозах. У больных с полирезистентной ЛУ прекращение бактериовыделения регистрировалось в 69,1% случаев на  $87,3 \pm 13,9$  дозах ( $p < 0,05$ ), рубцевание деструкций – в 45,6% случаев на  $149,7 \pm 14,7$  дозах ( $p < 0,05$ ).

Для установления причин неэффективности лечения у лиц с одиночными деструкциями важна оценка качества лечебного процесса и темпов регрессии туберкулезных изменений. Существенным фактором, который мог оказать влияние на эффективность терапии, являлась переносимость химиопрепаратов. В целом переносимость лечения у больных

была удовлетворительной. У 8 (10,3%) наблюдаемых больных в 1 группе и 10 (14,3%) во 2 в начале терапии были зафиксированы гастро- и гепатотоксические явления, не требующие отмены противотуберкулезных препаратов: тошнота, снижение аппетита, чувство дискомфорта в эпигастрии и правом подреберье, метеоризм. Побочные реакции на один из препаратов, потребовавшие его замены, регистрировались у 6 (7,7%) больных 1 группы и у 8 (11,4%) больных 2 группы. В 4

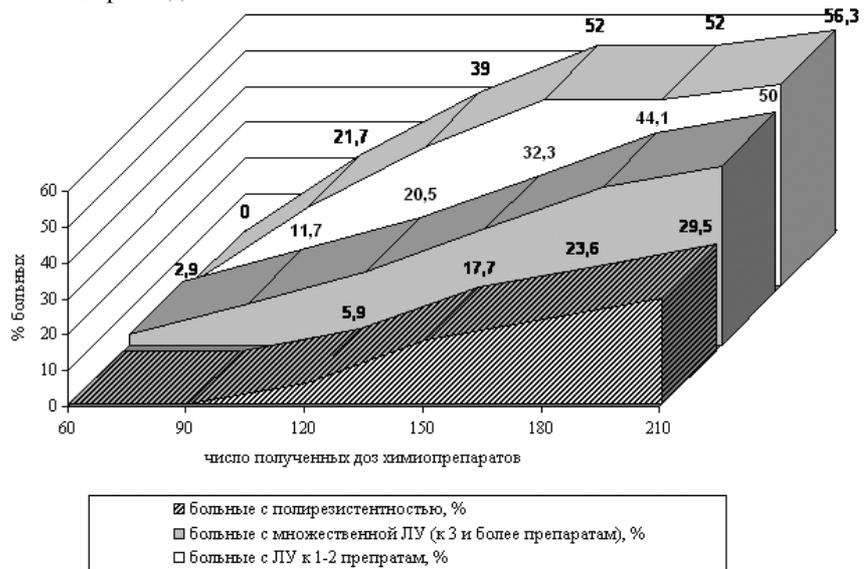


Рис. 2. Темпы рубцевания одиночных полостей распада в зависимости от спектра ЛУ.

случаях наблюдались нейротоксические реакции на циклосерин, еще в 4 – кожно-аллергические реакции на пипразинамид и (или) протионамид; у двух больных – выраженные диспепсические расстройства при приеме ПАСК; и у двоих – проявления токсического гепа-

тита при приеме рифампицина. Однако, при анализе особенностей специфической терапии у больных с однородными по объему поражения и величине деструкций процессами (инфильтративный туберкулез, занимающий 1 долю и менее, с размером полостей распада 2-4 см), было отмечено, что в 1 группе плохая переносимость лечения, а также побочные реакции на химиопрепараты регистрировались у 2 (8,3%) и 2 (8,3%) больных соответственно. Во 2 группе непереносимость препаратов и побочные явления не регистрировались. Таким образом, переносимость химиопрепаратов является фактором, оказывающим влияние на эффективность лечения при ЛУТ и наличии одиночных полостей распада.

более частой причиной нарушения режима было злоупотребление алкоголем. В беседах с медперсоналом эта категория больных выказывала пренебрежительное отношение к заболеванию и его лечению, данные больные старались избегать вербальных контактов с медперсоналом. Часть больных была настроена на получение инвалидности. У персонала стационара имелись значительные сложности в контроле над приемом препаратов этой категорией больных.

Таким образом, причинами неэффективного лечения впервые выявленного ЛУТ легких с единичными полостями распада является комбинация различных факторов. К ним относятся: сочетание трех и более отя-

Таблица 3

**Исходы туберкулезного процесса у лиц с одиночными полостями распада и разной эффективностью стационарного лечения**

Динамика туберкулезного процесса	Группы больных						p
	1 группа, неэффективно леченные, n=70			2 группа, эффективно леченные, n=78			
	n	%	средние дозы, на которых была достигнута указанная динамика	n	%	средние дозы, на которых была достигнута указанная динамика	
Значительная клиническая динамика	40	57,1	94,7±12,4	78	100	66,5±6,6	(p<0,01)
Значительная бактериологическая динамика	36	51,4	105,0±13,1	78	100	72,2±7,1	(p<0,01)
Умеренная рентгенологическая динамика	32	45,7	167,0±21,1	78	100	76,2±4,7	(p<0,01)

Было отмечено, что в 1 группе значительная положительная клиническая и бактериологическая динамика туберкулеза наступала не только у меньшего количества больных, но и при приеме большего числа доз, что видно по данным, представленным в табл. 3. Клиническое и бактериологическое благополучие наступало у больных практически одновременно. В группе неэффективно леченных больных прекращение бактериовыделения при нормализации клинического состояния было достигнуто только у 51,4% больных по получении ими в среднем 105,0±13,1 доз. Во 2 группе значительная клиническая и бактериологическая динамика отмечалась у 100% больных на 72,2±7,1 дозах. Рубцевания полостей распада в 1 группе не отмечалось. Умеренная рентгенологическая динамика на фоне 150 доз была отмечена менее чем у половины больных. Во 2 группе значительные и умеренные положительные изменения были получены у всех больных: умеренная рентгенологическая динамика наблюдалась уже на 60-90 дозах, что в среднем составило 76,2±4,7 доз, а рубцевание полостей распада зарегистрировано в среднем на 162,2±13,0 дозах химиотерапии.

На эффективность лечения ЛУТ с одиночными деструкциями влияло отношение больных к лечебному процессу. Больные 1 группы нарушали лечебный режим в 25 (71,4%) случаев против 3 (7,7%) во 2 (p<0,001). Наи-

гощающих социальных условий, наиболее частыми из которых являются курение, злоупотребление алкоголем, одиночество, отсутствие постоянной работы, которые сопряжены с поверхностным отношением больных к собственному здоровью, уклонению их от профилактического обследования и лечения заболевания; наличие сопутствующих хронических неспецифических заболеваний легких с осложненным течением; объем поражения более двух долей, сопровождаемый массивным обсеменением и значительной фибротизацией легочной ткани; размер полости распада более 2 см; лекарственная устойчивость к 3 и более химиопрепаратам; переносимость химиотерапии и отношение больных к лечению.

При изучении спектра ЛУ у больных с единичными полостями распада отмечается преобладание ЛУ к основным препаратам, в особенности к стрептомицину. ЛУ к трем и более препаратам у больных с указанными процессами встречается в два раза чаще, чем ЛУ к 1-2 химиопрепаратам.

Размеры деструкций более 4 см и ЛУ к 3 и более препаратам не только снижают результативность терапии, но и удлиняют сроки лечения, в связи с чем для данных больных требуется дифференцированный подход к планированию длительности пребывания в стационаре.

## THE REASONS OF THE INEFFICIENCY OF TREATMENT DRUG-RESISTANCE PULMONARY TUBERCULOSIS AMONG THE PATIENTS WITH SOLITARY DESTRUCTIONS

L.E. Parolina, T.I. Morozova, O.N. Barinboym, I.M. Zur, N.P. Doktorova  
(Saratov Regional Antituberculosis Clinic, Saratov State Medical University, Phtisiology Department)

For definition of the reasons of an inefficiency of therapy for anew revealed drug-resistance pulmonary tuberculosis with solitary destructions we observed over 70 patients with remained destructions upon termination of hospital treatment and 78 patients with healing of destructions and bacterial purification. We received reliable distinctions between groups on presence of combination of various factors: burdening social conditions; accompanying complicated chronic lung diseases; a defeat of more than two lobes; the size of destructions more than 2 sm in diametre; drug-resistance to three and more tuberculostatics; enduring of treatment; attitude of patients to the process of treatment.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А. Эффективность химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких: Дис... докт. мед. наук. — М., 2002. — 224 с.
2. Валиев Р.Ш. Особенности течения и эффективность лечения различных вариантов деструктивного туберкулеза легких в современных социально-экономических условиях: Дис... докт. мед. наук. — Казань, 2000. — 338 с.
3. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез. — М., 2005. — 184 с.
4. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблема лекарственной устойчивости // Рус. мед. журнал. — 2000. — Т. 8, № 12. — С.496-500.
5. Морозова Т.И., Завалев В.И., Моклецов Е.Н. Возможности в лечении больных с множественной лекарственной устойчивостью туберкулеза // 12 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. — М., 2002. — № 117. — С.300.
6. Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Завалев В.И. Туберкулез легких: социальные проблемы // Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. — С.150.
7. Паролина Л.Е. Особенности течения туберкулеза у больных с социальной дезадаптацией в современных условиях: Дис... докт. мед. наук. — М., 2002 — 328 с.
8. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Васильева И.А. Полирезистентный туберкулез — особенности выявления и лечения // Бюллетень СО РАМН. — 2000. — Т. 95, № 1. — С.56-62.

© АНГАНОВА Е.В., КУРНОСОВ А.Д., САМОЙЛОВА И.Ю., САВИЛОВ Е.Д. — 2008

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АНТРОПОТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКИ НА ВОДОЕМ (НА ПРИМЕРЕ РЕКИ ЛЕНЫ)

Е.В. Анганова, А.Д. Курносов, И.Ю. Самойлова, Е.Д. Савилов

(Институт эпидемиологии и микробиологии ГУ НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН, г. Иркутск, директор — к.м.н. М.Л. Миронова; ФГУ «Ленское государственное управление водных путей и судоходства», Республика Саха (Якутия); Территориальное управление Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия))

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения антибиотикоустойчивости бактерий микробного сообщества реки Лены (Республика Саха (Якутия)) на различных участках. Определение резистентности бактерий к антимикробным препаратам проведено стандартным методом серийных разведений. Показано, что на участке реки Якутск-Жатай, испытывающей выраженный антропогенный прессинг, бактерии микробиоценоза реки Лены обладают достоверно более высоким уровнем антибиотикоустойчивости по сравнению с микробным сообществом реки на всей ее протяженности.

**Ключевые слова:** поверхностные водоемы, антропогенное загрязнение, устойчивость к антимикробным препаратам.

В последние годы в связи с увеличением антропогенного воздействия на окружающую среду значительно усилился интерес к изучению антибиотикоустойчивости микроорганизмов природных, в частности, водных экосистем. Исследованиями Н.Н. Мойсеевко [3], Л.М. Мамонтовой с соавт. [2], Е.Д. Савилова с соавт. [6], Е.А. Шорниковой [7] и др. показано, что изменение антибиотикоустойчивости штаммов бактерий носит закономерный характер: частота встречаемости микроорганизмов, обладающих множественной резистентностью к антибиотикам, зависит от степени антропогенного загрязнения среды обитания и в районах экологического неблагополучия существенно возрастает. В этой связи отметим, что в Республике Саха (Якутия) река Лена, являющаяся основной транспортной магистралью данного региона, наиболее выраженное антропогенное воздействие испытывает на участке Якутск-Жатай. Цель работы — изучение антибиотикоустойчивости бактерий микробного сообщества р. Лены на участке Якутск-Жатай в целях определения возможности использования данного показателя для оценки состояния водных экосистем в условиях выраженного антропогенного воздействия.

### Материалы и методы

Обор проб воды осуществляли согласно ГОСТ 51592-2000. Всего выделено более 3500 штаммов бактерий. Устойчивость к 12 антимикробным препаратам (АМП) шести фармакологических групп (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, сульфаниламиды) осуществляли методом серийных разведений в соответствии с Методическими указаниями 4.2.1890-04 [4]. Оценку результатов проводили согласно международным стандартам NCCLS. Полирезистентными считали штаммы бактерий, устойчивые к шести и более антибиотикам.

Статистическую обработку материалов проводили с использованием стандартных параметрических и непараметрических критериев [1,5], а также пакета компьютерных

программ Statistica for Windows. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На участке р. Лены в районе населенных пунктов Якутск и Жатай расположена столица республики, с высокой для северных городов плотностью населения (1550 чел./кв.м). Промышленность данного города представлена Кангаласским угольным разрезом, ГРЭС, ТЭЦ, предприятиями строительства и производства строительных материалов, переработки сельскохозяйственной продукции и т.д. Практически треть сточных вод г. Якутска сбрасывается в Лену без очистки.

На левом берегу реки в районе пос. Жатай, расположенного в 15 км ниже г. Якутска, находится нефтебаза, с территории которой в поверхностные воды поступают нефтепродукты в результате аварийных или случайных разливов. Кроме того, в Жатае расположен крупный судоремонтно-судостроительный завод. Эффективность очистки промышленных и хозяйственно-бытовых сточных вод на канализационных очистных сооружениях п. Жатай составляет: по взвешенным веществам — 59%, БПК-46, азоту аммонийному — 36,3%, нитритам-25, нитратам-55, СПАВ — 25% [8].

На указанном участке реки (Якутск-Жатай), который рассмотрен нами как опытный район, проведен анализ антибиотикорезистентности бактерий микробных сообществ поверхностных вод. Изучение некоторых аспектов антибиотикоустойчивости популяций микроорганизмов вод р. Лена позволило выявить значительные различия в частоте встречаемости резистентных штаммов бактерий в районе Якутска и Жатай по сравнению с усредненными показателями по всей реке, от ее верховья до моря Лаптевых (территория сравнения).

Полученные данные свидетельствуют, что в микробных сообществах реки опытного района достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) встречались бактерии, обладающие по-

лиантибиотикорезистентностью. Так, множественной устойчивостью к антимикробным препаратам обладали 16,7% штаммов бактерий, выделенных из вод реки Лены, а на участке Якутск-Жатай данный показатель оказался выше в два раза и составил 38,8%. Кроме того, на территории сравнения доминировали штаммы бактерий, имеющие узкий спектр резистентности (к трем-пяти препаратам), а в водах опытного района микроорганизмы обладали более широким спектром устойчивости, с доминированием резистентности к четырем-семи антибиотикам. В частности, среди бактерий микробного сообщества вод на опытном участке по сравнению с рекой на всей ее протяженности чаще встречались микроорганизмы, устойчивые к четырем (35,7% и 20,3% соответственно), семи (10,1% и 5,9% соответственно) и девяти (5,7% и 1,1% соответственно) антимикробным препаратам. Напротив, количество бактерий, резистентных к двум (8,6% и 14,2% соответственно) и трем (10,0 и 18,2% соответственно) препаратам, здесь было меньшим по сравнению с р. Леной на участке сравнения (рис. 1).

Также следует отметить, что в микробиоценозе опытного участка реки микроорганизмы с фенотипом устойчивости 0 (чувствительные ко всем протестированным антибиотикам) встречались крайне редко (0,7%); в то же время в целом по р. Лене данный пока-



Рис. 1. Сравнительная характеристика количественных спектров антибиотикоустойчивости бактерий микробных сообществ р. Лена на всей протяженности реки и на участке Якутск-Жатай (%).

затель составил 5,4%. Такие микроорганизмы, чувствительные ко всем протестированным антимикробным препаратам, были выявлены в районах 17 населенных пунктов, расположенных на р. Лене, причем в ряде из них они составляли около трети всех культур.

Сравнение устойчивости к отдельным антимикробным препаратам показало, что микроорганизмы, полученные в опытном районе имели более высокий уровень устойчивости к большинству из препаратов (66,7%) При этом устойчивость к пяти АМП (ампициллин, стрептомицин, канамицин, гентомицин, цефазолин)

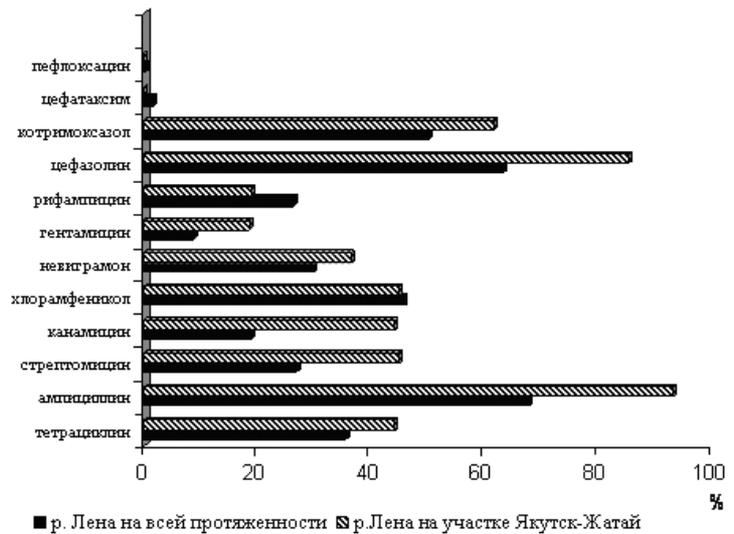


Рис. 2. Количество устойчивых к исследованным антимикробным препаратам бактерий вод реки Лены на опытном и контрольном участках (%).

была достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Только к трем АМП (хлорамфеникол, цефатаксим и пefлоксацин) резистентность микроорганизмов исследуемых участков реки была примерно равной, и лишь в одном случае (рифампицин) устойчивость микроорганизмов на опытном участке оказалась ниже, чем на участке сравнения (рис. 2). Таким образом, по критерию Вилкоксона микроорганизмы, выделенные из воды в опытном районе имели достоверно более высокий уровень устойчивости к антимикробным препаратам по сравнению с территорией сравнения ( $p = 0,01$ ).

Так, устойчивость бактерий микробиоценоза реки на участке Якутск-Жатай (по сравнению с рекой в целом) к тетрациклину составила 93,0%; цефазолину – 85,3%, ко-тримоксазолу – 61,6%. Среди бактерий, полученных на всей протяженности реки, данные показатели были существенно ниже и составили 67,7; 63,3 и 50,2% соответственно. Кроме того, в воде р. Лена в районе нефтебазы в 2,3 раза чаще встречались микроорганизмы, устойчивые к канамицину, в 2,1 – к гентамицину, в 1,7 – к стрептомицину.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что в створах опытной территории, испытывающей выраженный антропогенный прессинг, бактерии микробиоценоза реки Лены обладают достоверно ( $p < 0,01$ ) более высоким уровнем как полиантибиотикоустойчивости, так и резистентности к отдельным антимикробным препаратам, а также имеют более широкий спектр резистентности по сравнению со штаммами бактерий из вод территории сравнения. Это свидетельствует о том, что показатель антибиотикорезистентности микроорганизмов, подвергшихся антропогенному воздействию, целесообразно использовать в качестве одного из индикаторов экологической нагрузки на водоемы.

## ANTIBIOTIC RESISTANT OF BACTERIA MICROBIC COMMUNITY WATER OBJECTS AS A PARAMETER OF ANTHROPOGENOUS LOADINGS ON A RESERVOIR (ON AN EXAMPLE OF THE RIVER LENA)

E.V. Anganova, A.D. Kurnosov, I.J. Samojlova, E.D. Savilov

(Institute of Epidemiology and microbiology of ME ESSC SB RAMN, Irkutsk; Lensk's the government of waterways and navigation, Republic Saha (Yakutia); Territorial management of Federal service in sphere of protection of the consumers and well-being of the person on Republic Saha (Yakutia))

In the article the results of studying antibiotic resistant bacteria of microbic community of the river Lena (Republic Saha (Yakutia) on various sites are given. Definition resistant bacteria to antimicrobial preparations is spent by a standard method of serial cultivations. It is shown, that on a site of the river Yakutsk – Zhataj testing expressed anthropogenous pressure, bacteria of microbic community the rivers of Lena have authentically more high level of antibiotic resistant in comparison with microbic community of the river on all its extent.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Амишарин Н.П., Воробьев А.А.* Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Л.: Медгиз, 1962. – 180 с.
2. *Мамонтова Л.М., Савилов Е.Д., Протождьяконо А.П. и др.* Инфекционная «агрессивность» окружающей среды: Концепция микробиологического мониторинга. – Новосибирск: Наука, 2000. – 240 с.
3. *Мойсеенко Н.Н.* Характеристика санитарно-бактериологического состояния прибрежной морской воды с изучением распространения резистентных к антибиотикам штаммов клебсиелл и псевдомонас аэругиноза / Гигиенические аспекты изучения биологического загрязнения объектов окружающей среды: Мат. X всесоюз. конф. «Гигиеническое изучение биологического загрязнения окружающей среды и разработка оздоровительных мероприятий». – М., 1988. – С.98-99.
4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания 4.2.1890-04. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
5. *Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А. и др.* Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 112 с.
6. *Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Мамонтова Л.М.* Эпидемиологический анализ биологического загрязнения водоемов Сибири и Севера / Актуальные вопросы частной эпидемиологии: Мат. 9 съезда Всерос. науч.-практ. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, 26-27 апреля 2007 г. – М.: Санэпидмедиа, 2007. – Т. 1. – С.194-195.
7. *Шорникова Е.А.* Диагностика состояния экосистем водотоков по гидрохимическим и микробиологическим показателям: Автореф. дисс...канд. биол. наук. – Петрозаводск, 2007. – 23 с.
8. *Савилов Е.Д., Долженко Ю.А., Протождьяконов и др.* Эколого-эпидемиологическая оценка качества вод реки Лены. – Новосибирск: Наука, 2006. – 136 с.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© САМБУЕВА З.Г., АЖУНОВА Т.А. – 2008

### ВЛИЯНИЕ «ГЕПАТОНА» НА ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ И ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ У БЕЛЫХ КРЫС

З.Г. Самбуева, Т.А. Ажунова

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов, г. Улан-Удэ)

**Резюме.** Установлено выраженное холеретическое действие растительного средства «гепатон» у интактных лабораторных животных и при экспериментальном токсическом гепатите. Показано положительное влияние «гепатона» на желчеобразовательную функцию печени. По своему стимулирующему влиянию на желчевыделительную и желчеобразовательную функцию печени «гепатон» не уступает, а в ряде случаев превосходит препарат сравнения карсил. **Ключевые слова:** комплексное растительное средство «гепатон», экспериментальный токсический гепатит, желчеобразовательная и желчевыделительная функция печени.

Несомненно, велика роль желчи в физиологических и патологических процессах, протекающих в организме. Изменение биохимических процессов непременно отражается на количестве и качестве отделяемой желчи, и исследование ее является важным критерием при поиске новых желчегонных и гепатопротекторных средств для лечения и профилактики заболеваний печени и билиарной системы.

Целью настоящей работы явилось определение влияния сухого экстракта комплексного фитосредства «гепатон» на желчевыделительную функцию печени у интактных крыс и у крыс с токсическим повреждением печени (СС<sub>1</sub>). В состав «гепатона» входят зверобой продырявленный (трава), ромашка аптечная (трава), мята перечная (листья), девясил высокий (корни), солодка голая (корни), боярышник кроваво-красный (плоды), шиповник (плоды).

#### Материалы и методы

Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar с массой 160-180 г. Для определения желчегонной активности «гепатон» вводили в двенадцатиперстную кишку интактных крыс однократно, внутривенно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг массы. Токсический гепатит воспроизводили классическим методом – подкожным введением тетрахлометана (0,4 мл/100 г массы 50% масляного раство-

ра СС<sub>1</sub>, четырехкратно, через день). Исследуемое средство вводили внутривенно в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг в форме водного раствора в течение 10 дней (1 раз в сутки). В качестве препарата сравнения использовали карсил в дозе 100 мг/кг [3]. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду по аналогичной схеме. Влияние «гепатона» на желчевыделительную функцию печени оценивали по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, а также по содержанию в ней основных ее ингредиентов: желчных кислот, холестерина [1] и билирубина [5]. Полученные результаты обработаны с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что «гепатон» оказывает выраженное желчегонное действие. Скорость секреции желчи при указанных дозах превышала таковую у крыс контрольной группы, а также исходный фон (1-й час) (табл. 1). Холеретическая реакция сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения. Максимальное ускорение секреции желчи отмечалось при введении «гепатона» в дозе 50 мг/кг: скорость ее секреции возросла на 32-42%. Кроме этого испытуемое средство оказывало наиболее выраженное стимулирующее влияние на синтез

Влияние «гепатона» на скорость секреции и биохимический состав желчи у интактных крыс

Условия опыта	Скорость секреции желчи в течение 5 ч, мг/мин на 100 г					Общее кол-во желчи за 2-5 ч, мг/100 г	Желчные кислоты	Билирубин	Холестерин
	1-й ч.	2-й ч.	3-й ч.	4-й ч.	5-й ч.				
Контроль (H <sub>2</sub> O)	5,7±0,1	5,2±0,1	5,0±0,1	4,9±0,3	4,5±0,2	1176±29	2221	23	42,65
«гепатон» 25 мг/кг	5,9±0,5	7,0±0,5*	6,2±0,4*	6,6±0,4*	5,5±0,3*	1518±119*	2305	32	40,95
«гепатон» 50 мг/кг	5,8±0,4	7,4±0,1*	6,6±0,4*	5,8±0,1*	5,2±0,1*	1500±30*	3165	47	72,3
«гепатон» 100 мг/кг	5,2±0,2	6,0±0,4	5,8±0,5	5,9±0,5	6,0±0,7	1422±127	2720	46	53,0

Примечание здесь и для табл. 2-3: \* - различие достоверно по сравнению с контролем при  $p \leq 0,05$ .

и выделение желчных кислот, суммарная концентрация которых в желчи превышала данные в контроле на 42,5%. Также следует отметить стимулирующее влияние «гепатона» на секрецию билирубина и экскрецию холестерина с желчью.

Результаты исследований гепатопротекторного влияния «гепатона» представлены в таблицах 2-3, из которых следует, что повреждение печени крыс тетрахло-

ствовало о восстановлении синтетической функции печени. Кроме этого, содержание билирубина и холестерина также достигало уровня показателей у интактных крыс. Следует отметить, что по влиянию на синтез холатов «гепатон» превосходил карсил, а по влиянию на билирубино- и холестериногенез практически не уступал препарату сравнения.

Таким образом, полученные результаты свидетель-

Таблица 2

Влияние «гепатона» на желчевыделительную функцию печени у белых крыс при СС1<sub>4</sub>-гепатите (7 суток)

Группы животных	Скорость секреции желчи в течение 5 ч, мг/мин на 100 г				Общее кол-во желчи за 2-5 ч, мг/100 г	Желчные кислоты	Билирубин	Холестерин
	1-й ч.	2-й ч.	3-й ч.	4-й ч.				
Интактные	8/3±0,4	7,6±0,3	7,0±0,3	6,0±0,2	1734±41	1202,7	26	77,7
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	6,5±0,3	6,1±0,3	5,8±0,2	5,0±0,2	1404±66	894,9	22	60,5
Опытная 1 («гепатон»)	7,4±0,6	6,3±0,2	5,7±0,4	5,2±0,2	1469±90	946,2	26	69,7
Опытная 2 (карсил)	7,5±0,2	5,9±0,4	5,6±0,4	5,2±0,3	1452±104	946,2	27	67,2

метаном сопровождается значительным нарушением желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени: уменьшением секреции желчи, угнетением синтеза и выделения холатов, а также нарушением билирубино- и холестериногенеза.

Курсовое введение «гепатона» оказывало благоприятное влияние на желчевыделительную функцию печени. Так, на 7-е сутки опыта у крыс, получавших данное

средство, о желчегонной активности и гепатозащитном действии «гепатона». Стимуляция желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени под влиянием «гепатона», вероятно, обусловлена наличием в нем основных действующих биологически активных веществ, таких, как вещества фенольной природы, алкалоиды, витамины, органические кислоты, эфирные масла, для которых характерны указанные фармаколо-

Таблица 3

Влияние «гепатона» на желчевыделительную функцию печени у белых крыс при СС1<sub>4</sub>-гепатите (14 суток)

Группы животных	Скорость секреции желчи в течение 5 ч, мг/мин на 100 г				Общее кол-во желчи за 2-5 ч, мг/100 г	Желчные кислоты	Билирубин	Холестерин
	1-й ч.	2-й ч.	3-й ч.	4-й ч.				
Интактные	8/3±0,4	7,6±0,3	7,0±0,3	6,0±0,2	1734±41	1202,7	26	77,70
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	7,1±0,4	6,7±0,3	6,1±0,2	4,8±0,4	1482±87	1043,1	28	62,95
Опытная 1 («гепатон»)	7,9±0,3	8,0±0,3*	8,1±0,7*	6,5±0,5*	1836±104*	1356,6	31	74,95
Опытная 2 (карсил)	7,8±0,6	7,5±0,4	7,0±0,5	6,1±0,3*	1644±137	1256,9	39	81,70

средство, значительно повышалось лишь содержание билирубина и холестерина в желчи, а на 14-е сутки опыта скорость секреции желчи достоверно превышала данный показатель у крыс контрольной группы на 11, 19, 33 и 35% соответственно за 1-4 часы наблюдения; общее количество выделенной желчи повышалось на 24%. Суммарная концентрация желчных кислот превышала данный показатель у крыс контрольной группы на 30% и достигала уровня у интактных крыс, что свидетель-

ствует о желчегонной активности и гепатозащитном действии «гепатона». Стимуляция желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени под влиянием «гепатона», вероятно, обусловлена наличием в нем основных действующих биологически активных веществ, таких, как вещества фенольной природы, алкалоиды, витамины, органические кислоты, эфирные масла, для которых характерны указанные фармакологические эффекты [2,6]. Так как процессы желчеобразования являются ферменто- и энергозависимыми [4], по всей видимости, биологически активные вещества, входящие в «гепатон», предотвращают ингибирование АТФаз и тем самым сдерживают нарушение желчеобразовательной функции печени, препятствуют застою желчи, что ведет к улучшению метаболической функции и стимуляции защитно-компенсаторных механизмов.

## INFLUENCE OF "HEPATON" ON CHOLESECRETIVE AND CHOLEFORMING FUNCTION OF A LIVER IN WHITE RATS

Z.G. Sambueva, T.A. Azhunova

(Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, Ulan-Ude)

It is established the expressed choleric action of a phytotherapy "Hepaton" in intact laboratory animals and in experimental toxic hepatitis. The positive influence of a phytotherapy "Hepaton" on choleforming function of a liver is shown. On the stimulating influence the phytotherapy "Hepaton" is not worse, and in a number of cases it surpasses a comparison preparation "Carsil".

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др.* Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабораторное дело. — 1978. — № 3. — С.149-153.
2. *Николаев С.М.* Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. — Новосибирск, 1992. — 155 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — 398 с.
4. *Саратиков А.С., Скакун Н.П.* Желчеобразование и желчегонные средства. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1991. — 260 с.
5. *Скакун Н.П.* Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина // Проблемы эндокринологии. — 1956. — № 6. — С.75-78.
6. *Хайдав Ц., Алтаницзэг Б., Варламова Т.С.* Лекарственные растения в монгольской медицине. — Улан-Батор: Гос. изд-во, 1985. — 390 с.

© МИРОВИЧ В.М., КОНЕНКИНА Т.А., ФЕДОСЕЕВА Г.М. — 2008

## КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА РОДОДЕНДРОНОВ АДАМСА И МЕЛКОЛИСТНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

В.М. Минович, Т.А. Коненкина, Г.М. Федосеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакогнозии с курсом ботаники, зав. — д.ф.н., проф. Г.М. Федосеева; Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, директор — д.б.н., проф. В.К. Войников, лаборатория физико-химических методов исследования, зав. — к.б.н. Л.В. Дударева)

**Резюме.** Методом хромато-масс-спектрометрии исследован химический состав эфирного масла рододендронов, произрастающих в Восточной Сибири. Обнаружено в рододендроне Адамса 53, в рододендроне мелколистном 134 компонента, из них идентифицировано 27 и 34 соединения соответственно. Основными составляющими эфирного масла рододендрона Адамса являются гермакрон (26,2%), транс-неролидол (18,4%), в рододендроне мелколистном изоароматодендрен эпоксид (13,8%), патчоулол (4,9%).

**Ключевые слова:** рододендрон Адамса и мелколистный, эфирное масло.

Рододендрон Адамса (*Rhododendron adamsii* Rheder) и рододендрон мелколистный (лапонский подвид мелколистный) — (*Rhododendron parvifolium* Adam — *Rhododendron lapponicum* subsp. *parvifolium*) кустарники, встречающиеся в Восточной Сибири в альпийском и субальпийском поясе гор, образуя кустарниковую тундру, и у верхней границы леса на высоте 1200–2500 м над уровнем моря. Рододендрон мелколистный распространен также по заболоченным долинам рек, является одним из основных компонентов своеобразных сообществ — марей [2].

Фармакологические исследования показали, что эти виды рододендронов обладают антимикробным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным действием [3,5].

Рододендрон Адамса и мелколистный накапливают эфирное масло, флавоноиды, дубильные вещества, кумарины [1]. Эфирное масло у этих видов накапливается в специализированных образованиях — щитовидных железках. Компонентный состав эфирного масла ранее исследовался только у рододендрона Адамса Г.В. Пигулевским (1964) и Н.В. Беловой (1968). В составе масла идентифицированы гермакрон, i-селенин, b-элеменон, g-элеменон, гумулен, фарнезен, s-кадинен, d-гвайен, бизаболон, неролидол, юниперкамфора, аг-куркумен, кариофиллен [1,4].

В задачу нашего исследования входило проведение сравнительного изучения компонентного состава эфирного масла двух видов рододендронов хромато-масс-спектрометрическим методом.

### Материалы и методы

Для проведения работы заготавливали побеги рододендронов в фазу плодоношения в 2005–2006: рододендрона

Адамса в Тункинских гольцах Восточного Саяна, рододендрона мелколистного в Слюдянском районе Иркутской области в пойме реки Быстрая. Сырье сушили воздушно-теплым способом.

Эфирное масло получали методом дистилляции. Масло высушивали безводным сульфатом натрия и запаивали в ампулы. Химический состав масла исследовали на газовом хроматографе Agilent Technologies (6890N) с квадрупольным масс-спектрометром (MSD 5973) в качестве детектора, на кварцевой колонке HP- 5MS (30 м x 0,25 мм). В хроматограф вводили 1%-ный метанольный раствор масел. Температура испарителя 280°C. Начальная температура колонки 100°C (1 мин.), далее 100–230°C (2°C/мин.), 230°C (1 мин). Температура интерфейса между газовым хроматографом и масс-селективным детектором — 280°C. Температура источника ионов — 173°C. Энергия ионизирующих электронов — 70 эв. Данные собирались со скоростью 1,2 скан./с в диапазоне 30–650 а.е.м.

Содержание компонентов вычисляли по площадям хроматографических пиков без использования корректирующих коэффициентов. Качественный анализ основан на сравнении времен удерживания и полных масс-спектров с чистыми соединениями и базой данных электронной библиотеки NIST 02.

### Результаты и обсуждение

В составе эфирного масла рододендрона Адамса выявлено 53 компонента, методом хромато-масс-спектрометрии идентифицировано 27 соединений. В составе монотерпенов идентифицировано 3 компонента, а сесквитерпенов 24 соединения (табл. 1).

Преобладающими компонентами эфирного масла рододендрона Адамса являются гермакрон (26,2%); ±-транс-неролидол (18,4%); селин-3,7(11)-диен (8,3%); гвайя-3,9-диен (5,8%); (+)-ледол (4,6%); фенилметилкетон (3,9%); (+)-леден (2,5%), 1H-циклопроп[е]азулен, декагидро-1, 1, 7-триметил-4-метилен (2,4%) (табл. 2).

Компонентный состав эфирного масла рододендрона Адамса и мелколистного

Компоненты	Содержание в эфирном масле, %	Компоненты	Содержание в эфирном масле, %
Рододендрон Адамса		Рододендрон мелколистный	
Монотерпены		1. (-)-b-боурбонен	0,454
1. фенилметилкетон	3,889	2. b-кариофиллен	0,902
2. 4-фенил-2-бутанол	1,056	3. t-мууролен	1,526
3. 2-бутанол, 4-фенил-, ацетат	2,916	4. кубенол	1,094
Сесквитерпены		5. a-мууролен	1,526
4. эликсене	0,604	6. t-кадинен	4,233
5. 1H-циклопроп [e] азулен, декагидро – 1, 1, 7 – триметил – 4 - метилен	2,390	7. (+)-s-кадинен	2,510
6. b-кариофиллен*	0,763	8. нафтаден	0,518
7. (z) – b- фарнезен*	0,764	9. a-калакарен	0,558
8. t- мууролен	0,427	10. каларен эпоксид	0,607
9. (+)-b-селинен	1,225	11. 1,4-метаноазулен-9-он	0,561
10. (+)-леден	2,504	12. спатуленол	2,669
11. a-фарнезен	3,812	13. кариофиллен оксид	2,367
12. (-)-a-гурйюнен	0,951	14. ледол	1,530
13. (-)-b-кадинен*	1,033	15. дегидрокси-изокаламендиол	1,502
14. гвайя-3, 9-диен	5,798	16. диэпицедрен-1-оксид	1,316
15. b-маалиен	1,629	17. изолонгифолен	0,557
16. селин-3,7(11)-диен*	8,275	18. кубенол	2,273
17. b-гвайен*	1,151	19. t-кадинол	3,391
18. 4,4-диметил-3-(3-метилбут-3-енилиден)	0,953	20. t-мууролол	3,920
19. t-гурйюнен	1,454	21. (-)-s-кадинол	1,974
20. ±-транс-неролидол*	18,444	22. a-кадинол	4,716
21. (-)-спатуленол	0,784	23. 9-метоксикаламенен	1,081
22. эпиглобулол	0,947	24. азулен	1,252
23. гермакрон*	26,244	25. патчоулол	4,928
24. b-гвайен	0,488	26. леден оксид	1,001
25. 2-(4a,8-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидро-нафтаден-2-у)[-проп-2-у] – проп-2-ен-1-ол	1,441	27. муrolан-3,9(11)-диен-10-перокси	1,831
26. (+)-ледол	4,355	28. коримболон	0,555
27. (+)-b-селинен*	0,462	29. 2-бутенал	0,448
		30. 6-изопентил-4,8 a-диметил-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-октагидронафтаден –2. 3-диол	3,359
		31. изоаромадендрен эпоксид	13,784
		32. 2-нафтаденол	0,750
		33. спиро[4.5] декан-7-он	2,287
		34. платамбин	3,556

Примечание: \* - ранее известные компоненты эфирного масла рододендрона Адамса.

Восемь компонентов эфирного масла ранее были известны для рододендрона Адамса, 19 соединений идентифицированы впервые. Хромато-масс-спектрометрическим методом анализа установлен подробный состав эфирного масла рододендрона Адамса.

В составе эфирного масла рододендрона мелколистного установлено 134 компонента, идентифицировано 34 (табл. 1). Все компоненты эфирного масла рододендрона мелколистного отнесены к сесквитерпенам и установлены впервые.

Преобладающие компоненты эфирного масла рододендрона мелколистного: изоаромадендрен эпоксид (13,8%), патчоулол (4,9%), a-кадинол (4,7%), t-кадинен (4,3%), платамбин (3,6%), 6-изопентил-4,8 a-диметил-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-октагидронафтаден –2. 3-диол (3,4%) (табл. 3).

Состав эфирных масел рододендрона Адамса и мелколистного отличаются по качественному составу и количественному содержанию компонентов, только 4 соединения являются общими (b-кариофиллен, t-мууролен, (-)-спатуленол, ледол. В эфирном масле рододендрона Адамса небольшое количество соединений (53), но имеются в его составе компоненты с высоким процентным содержанием, например, гермакрона содержится 26,4%, ±транс-неролидола – 18,4%. В масле рододендрона мелколистного 134 компонента, преобладающие компоненты в составе эфирного масла имеют невысокую массовую долю – 13,8% (аромадендрен эпоксид), остальные многочисленны в пределах 4-3%.

Таким образом, нами проведено исследование компонентного состава эфирных масел перспективных растений к применению в медицинской практике – ро-

Таблица 2

## Структурные формулы основных компонентов эфирного масла рододендрона Адамса

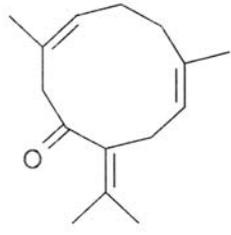
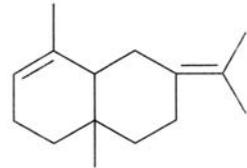
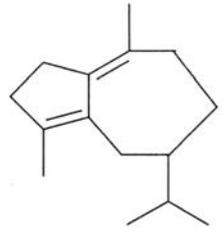
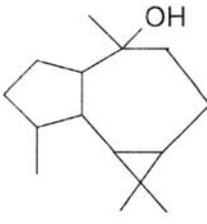
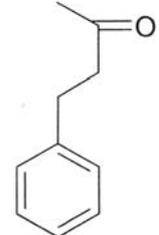
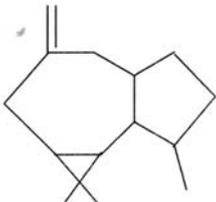
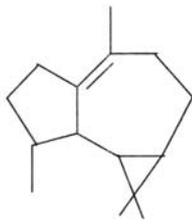
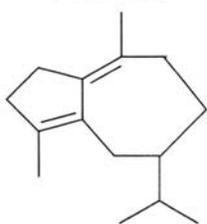
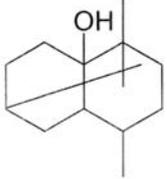
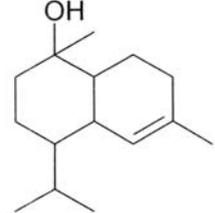
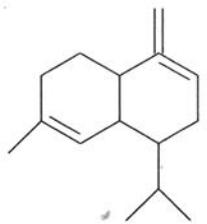
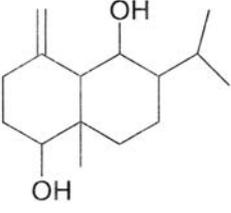
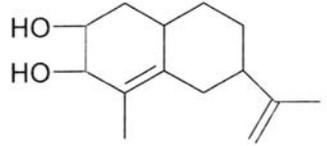
<p>± транс-неролидол</p> 	<p>гермакрон</p> 	<p>селин- 3,7 (11)- диен</p> 
<p>гвайя -3, 9 – диен</p> 	<p>ледол</p> 	<p>фенилметилкетон</p> 
<p>1H- циклопроп  e  азулен, декагидро-1, 1, 7 – триметил-4-метилен</p> 		<p>(+) – леден</p> 

Таблица 3

## Структурные формулы основных компонентов эфирного масла рододендрона мелколистного

<p>изоаромадендрен эпоксид</p> 	<p>патчоулол</p> 	<p>α-кадинол</p> 
<p>τ-кадинен</p> 	<p>платамбин</p> 	<p>6-изопентил-4,8-а-диметил-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидро-нафтален-2,3-диол</p> 

додендронов Адамса и мелколистного. Всего идентифицировано 56 компонентов эфирного масла. Определены преобладающие компоненты для каждого вида.

Установлено, что химический состав эфирных масел этих видов различается не только по качественному составу, но и количественному содержанию компонентов.

## QUALITATIVE STRUCTURE OF ESSENTIAL OIL RHODODENDRON ADAMSII AND PARVIFOLIUM, GROWING IN EAST SIBERIA

V.M. Mirovich, T.A. Konenkina, G.M. Fedoseeva

(Irkutsk State Medical University, Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS)

The method GC-MS investigates a chemical compound essential oil Rhododendron, growing in East Siberia. It is revealed in Rhododendron adamsii 53, Rhododendron parvifolium 134 components, from them it is identified 27 (34) connections. The basic components of essential oils in Rhododendron adamsii are germacron (26,3%), trans-nerolidol (18,4%), in Rhododendron parvifolium are isoaromadendren epoxyd (13,8%), patschoulol (4,9%).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Н.В. К химическому исследованию растений рода рододендрон // Растительные ресурсы. — 1968. — Т. 4, вып. 2. — С.258-272.
2. Мирович В.М., Федосеева Г.М., Федосеев А.П. и др. Исследование антимикробных свойств рододендронов Прибайкалья // Актуальные проблемы теории и практики фармазии: Сб. научных статей. — Барнаул: Изд-во Алтайского госуд. ун-та, 2000. — С.213-216.
3. Мальшев Л.И. Растительность Восточного Саяна в пределах Бурятской АССР // Научные чтения памяти М.Г. Попова. Пятое чтение. — Иркутск, 1963. — С.3-47.
4. Пугулевский Г.В., Белова Н.В. К исследованию эфирного масла Rhododendron adamsii Rhed // Журнал органической химии. — 1964. — Т. 34, № 4. — С.1345-1348.
5. Федосеев А.П., Федосеева Г.М., Мирович В.М. и др. Перспективы внедрения в медицинскую практику некоторых видов лекарственных растений Прибайкалья // Сибирский медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С.70-75.

© МАНЮК Е.С., ИЗАТУЛИН В.Г., ВАСИЛЬЕВА Л.С., ИВАНОВА Л.А. — 2008

## КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА РАСТИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ «БАЯКОН»

Е.С. Манюк, В.Г. Изатулин, Л.С. Васильева, Л.А. Иванова

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

**Резюме.** Изучено влияние растительного препарата аконита байкальского на морфологическое состояние щитовидной железы в условиях экспериментального гипотиреоза. Установлено корригирующее действие препарата «Баякон», которое начинает проявляться через 2 недели после начала его применения и достигает максимума через 8 недель.  
**Ключевые слова:** гипотиреоз, морфометрия, «Баякон».

По данным эпидемиологических исследований, в последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости щитовидной железой, что вызывает интерес исследователей к данной проблеме. Дисфункция щитовидной железы полиэтиологична, может быть связана с аномалией развития, генетической аутоиммунной патологией, дефицитом Т-супрессоров, воспалительным процессом в ткани щитовидной железы, врожденным дефектом ферментных систем, медикаментозной терапией, струмогенным эффектом дефицита микроэлементов (йод, селен, кобальт, хром, медь и магний) и другими причинами [1,6,10].

Лечебная тактика заболеваний щитовидной железы за последние 10-15 лет заметно не изменилась, а арсенал эффективных лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики указанной патологии, явно недостаточен. В связи с вышеизложенным, актуальность исследований по изучению эффективных лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, не вызывает сомнений [7,9].

Наиболее перспективным в данном отношении представляется препарат аконита байкальского «Баякон». Биологическая активность аконита байкальского обусловлена содержанием дитерпеновых алкалоидов (зонгорин, напеллин, мезаконитин и гипаконитин) и флавоноидов (гликозиды бикемпферола и бикверцетина, а также кверцетина и кемпферола) [13,20]. Настойка аконита байкальского представляет собой комплекс веществ, экстрагируемых из травы аконита байкальского 30% раствором этилового спирта с последующим отстаиванием и фильтрацией. Цель исследования заключалась в выявлении возможности коррекции нарушения структуры щитовидной железы растительным препаратом «Баякон» при различной обеспеченности

организма тиреоидными гормонами в условиях экспериментального гипотиреоза.

### Материалы и методы

Экспериментальный гипотиреоз моделировали у 96 белых крыс по аналогичной схеме. Животные также были разделены на 3 группы: 1 группа получала мерказолил («Акрихин», Россия) в дозе 10 мг на кг массы. Препарат вводили ежедневно, перорально, в составе обычного рациона пищи, в течение 8-х недель; 2 группа получала мерказолил в такой же дозировке, в аналогичные сроки, с последующей коррекцией препаратом «Баякон». Препарат вводили крысам эндогастрально, ежедневно, в дозировке 0,5 мл на кг массы, с 8-й по 16 неделю эксперимента. Третья группа — интактные животные. На 2-й, 4-й, 8-й, 10-й, 12-й и 16-й неделе эксперимента после декапитации проводили забор морфологического материала [12]. Для морфометрического исследования ЩЖ использовали обе доли, которые фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в гистопласт. Серийные срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Часть срезов толщиной 5 мкм окрашивали азуром и эозином [8,11].

Для патоморфологического анализа щитовидной железы нами были использованы алгоритмы гистологического описания, разработанные О.К. Хмельницким [15], для унифицированного патогистологического исследования и объективизации оценки отмеченных изменений [3,4,14].

Так как изменение функциональной активности щитовидной железы сопровождается перестройкой ее гистоструктуры, которая выражается в изменении ее тканевых компонентов, в работе была использована методика определения соотношения тканевых компонентов. Методом точечного счета [2] проводили морфометрию структурных компонентов ЩЖ: фолликулярного эпителия, стромы, интерфолликулярного эпителия, сосудов [5,11,15].

Результаты обрабатывали параметрическими методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При кормлении крыс мерказолилом клиническая симптоматика развивающегося гипотиреоза наблюдалась через 10-12 дней. У экспериментальных животных отмечалась гиподинамия и увеличение массы. После 2-х недель моделирования увеличение массы тела составило  $11,2 \pm 4/100$  г массы тела, после 8 недель моделирования —  $15,8 \pm 7/100$  г массы тела.

При вскрытии у всех без исключения животных нами был отмечен доминирующий показатель струмогенного эффекта избытка тиреоидных гормонов в организме на макро- и микроскопическом уровне. Отмечалось достоверное увеличение массы щитовидных желез. При моделировании экспериментального гипотиреоза через 2-е недели масса щитовидных желез составляла  $23,7 \pm 0,52$  мг, на 4-й неделе моделирования —  $41,5 \pm 1,4$  мг, на 8-й неделе моделирования —  $46,1 \pm 1,5$  мг. Именно этот признак имеет решающее значение для постановки диагноза — зоб, как самостоятельной нозологической формы патологии щитовидной железы при дифференциальной диагностике.

Ингибирование мерказолилом функциональной активности щитовидной железы при моделировании гипотиреоза привело через 8 недель к выраженным изменениям, что на 56 сутки наблюдаются как выраженные изменения основных морфометрических параметров, соответствующих снижению функциональной активности органа. Изменились соотношения площадей, занимаемых основными структурами в паренхиме железы. Возросла интенсивность пролиферативных процессов, отдельные фолликулы достигали гигантских размеров за счет перерастяжения коллоидом, приобретали неровные очертания, звездчатый рисунок. Все тироциты принимали уплощенную форму за счет увеличения размеров фолликула и растяжения его стенки накопившимся коллоидом. Процесс гиперплазии тиреоидного эпителия носил диффузный характер и развивался у всех без исключения животных. Средний диаметр фолликулов превышал значения в контроле в 2 раза и был равен  $119,8 \pm 1,2$  мкм.

Угнетение гормоногенеза приводило к уменьшению морфометрических показателей эпителиальных компонентов: высота тироцитов снижалась до  $5,4 \pm 0,15$  мкм (в контроле  $7,1 \pm 0,56$  мкм;  $p < 0,05$ ) (рис. 1), вследствие этого относительный объем фолликулярного эпителия уменьшался до  $23,6 \pm 0,16\%$  (в контроле  $41,4 \pm 1,3\%$   $p < 0,05$ ), объем интерфолликулярного эпителия снижался до  $0,27 \text{ мкм}^3$  (в контроле  $0,35 \text{ мкм}^3$ ), а средняя площадь тироцитов равнялась  $29,1 \pm 0,42 \text{ мкм}^2$  (у интактных  $37,13 \pm 0,77 \text{ мкм}^2$ ;  $p < 0,05$ ).

За счет накопления коллоида внутри фолликулов его относительный объем увеличивался до  $70, \pm 0,43\%$  (в контроле  $46,2 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,05$ ), а плотность коллоида до  $52,1 \pm 0,18$  (у интактных  $34,6 \pm 0,2$ ), за счет чего величина фолликулярно-коллоидного индекса (ФКИ) уменьшилась до 0,33 (у интактных крыс 0,77). Концентрация интрафолликулярного йода уменьшилась до  $0,22 \pm 0,22$  (в контроле  $0,35 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).

Изменения в структуре фолликулов отразились на стромально-паренхиматозных отношениях, которые изменялись в сторону уменьшения относительного объема стромы  $6,6 \pm 0,13\%$  (у интактных крыс  $11,7 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,05$ ), индекс склерозирования возрос до 14,18 (у интактных крыс 7,54).

Численность С-клеток не изменялась и равна  $0,92 \pm 0,04\%$  (у интактных животных  $0,9 \pm 0,20\%$ )

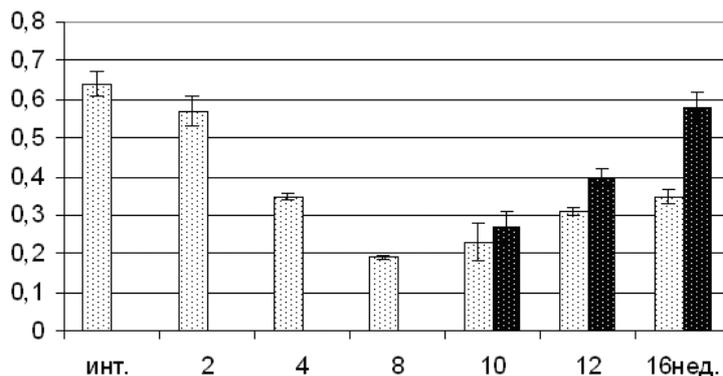
Относительный объем перифолликулярного сосудистого русла к 16 неделе уменьшился незначительно — до  $0,131\%$  (у интактных животных  $0,14\%$ ) за счет сужения междольковых венул и капилляров, окружающих фолликулы.

Отмечена миграция лаброцитов, большая часть лаб-

роцитов дегранулирована, что указывает на истощение тучноклеточного компонента. Все тканевые базофилы находились в состоянии активной дегрануляции. Число тканевых базофилов в  $1 \text{ мм}^2$  равно  $31,02 \pm 0,52$  (у интактных крыс  $21,42 \pm 0,71$  в  $1 \text{ мм}^2$ ,  $p < 0,05$ ). Индекс дегрануляции возрастал и составлял в этот период  $82,14 \pm 0,15\%$  (в контроле  $70,43 \pm 0,61\%$ ,  $p < 0,05$ ).

При коррекции экспериментального гипотиреоза препаратом «Баякон» на 16 неделе эксперимента отмечались признаки усиления активности внутриклеточных биосинтетических процессов: увеличение высоты тироцитов, эпителий приобретал кубическую, на отдельных участках призматическую форму, наблюдалось разжижение и эвакуация коллоида.

Средняя высота фолликулярного эпителия увеличилась до  $6,7 \pm 0,19$  мкм (без коррекции  $6,25 \pm 0,21$  мкм), относительный объем фолликулярного эпителия составлял  $24,5 \pm 0,37\%$  (без коррекции  $24,2 \pm 0,37\%$ ), интерфолликулярного эпителия  $0,28 \pm 0,01\%$  (без коррекции  $0,28 \pm 0,02\%$ ), средняя площадь тироцитов составляла  $29,7 \pm 0,4 \text{ мкм}^2$  (без коррекции  $29,2 \pm 0,51 \text{ мкм}^2$ ). Относительный объем коллоида уменьшался до  $67,8 \pm 0,36\%$  (без коррекции  $69,5 \pm 0,35\%$ ;  $p < 0,05$ ), а коэффициент его резорбции увеличивался (рис. 1). В результате уменьшения относительного объема коллоида фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ) — отношение объемных фракций эпителия и коллоида — увеличился и составил  $0,38 \pm 0,003$  (без коррекции  $0,35 \pm 0,007$ ;  $p < 0,05$ ). Плотность коллоида уменьшилась до  $38,5 \pm 0,18$  (без



Обозначения: светлые столбики — гипотиреоз без коррекции, черные столбики — коррекция гипотиреоза «Баяконом».

Рис. 1. Увеличение коэффициента резорбции коллоида в щитовидной железе под действием препарата «Баякон» у животных с экспериментальным гипотиреозом.

коррекции  $41,2 \pm 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Концентрация интерфолликулярного йода составила  $0,27 \pm 0,09$  (без коррекции  $0,26 \pm 0,08$ ).

Относительный объем перифолликулярного сосудистого русла не изменился и составил  $0,134\%$  (без коррекции  $0,133\%$ ).

Исследование стромы щитовидной железы показало, что ее относительный объем не изменялся и составлял до  $6,93 \pm 0,19\%$  (без коррекции  $6,78 \pm 0,3\%$ ), но индекс склерозирования уменьшился до 13,1 (без коррекции 13,7).

Относительный объем С-клеток практически не изменяется  $0,91 \pm 0,02\%$  (без коррекции  $0,9 \pm 0,01\%$ ).

В соединительнотканной строме ЩЖ увеличилось количество тучных клеток в состоянии дегрануляции. Из данных литературы известно, что тканевые базофилы наряду с парафолликулярными клетками обеспечивают гомеостаз биогенных аминов в ЩЖ. Тучные клетки периферических зон могут выступать в качестве переносчиков серотонина и катехоламинов в функционально более активные центральные зоны органа. Серотонин и катехоламины, в свою очередь, стимулируют эндоцитоз коллоида фолликулярными клетками и выведение тиреоидных гормонов в кровь, а также регулируют функциональное состояние микроциркулятор-

ного русла железы. Число тканевых базофилов, выявленных в 1 мм<sup>2</sup>, возросло до 27,41±0,16 (без коррекции 26,30±0,12 в 1 мм<sup>2</sup>, p<0,05). Индекс дегрануляции лаброцитов возрастал до значения 77,15±0,48% (без коррекции 76,12±0,15%; p<0,05).

Полученные результаты позволили сделать заключение о возможности коррекции экспериментального гипотиреоза с помощью растительного препарата «Баякон».

## THE CORRECTION OF THE EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM WITH PLANT PREPARATION OF ACONITUM BAIKALENSE "BAYACON"

E.S. Manuk, V.G. Izatulin, L.S. Vasilieva  
(Irkutsk State Medical University)

Influence of a vegetative preparation Aconitum Baikal on a morphological condition of a thyroid gland in conditions of experimental hypothyroidism is studied. It is established the correction action of a preparation «Баякон» which starts to be shown in 2 weeks after the beginning applications and reaches maximum in 8 weeks.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абросимов А.Ю., Ильин А.А., Румянцев П.О. и др.* Клинико-морфологическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы у лиц молодого возраста, проживающих на загрязненной радионуклидами территории // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 2. — С.7-12.
2. *Автандилов В.Г.* Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. — М.: Медицина, 1984. — 324 с.
3. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия: Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 382 с.
4. *Азроскин Л.С.* Цитофотометрия. Аппаратура и методы анализа клеток по светопоглощению. — М.: Наука, 1977. — 295 с.
5. *Алешин Б.В., Бриндак О.И., Мамина В.В.* О состоянии функциональной активности и пролиферации паренхимы в щитовидной железе. Формы пролиферации тиреоидной паренхимы // Проблемы эндокринологии. — 1987. — Т. 33, № 6. — С.67-72.
6. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1998. — 580 с.
7. *Болташ Н.Ю.* Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 1981. — 175 с.
8. *Быков В.Л.* Стереологический анализ щитовидной железы (обзор методов) // Арх. ан., гист. и эмбр. — 1979. — № 7. — С.98-106.
9. *Глумова В.А., Черенков И.А., Чучкова Н.Н. и др.* Структурные изменения при адаптивно-компенсаторных реакциях щитовидной железы // Морфология. — 2002. — № 2-3. — С.41.
10. *Зимина С.А.* Морфофункциональные особенности щитовидной железы при экспериментальном гипоселенозе: Автореф. дис. канд. мед. наук. 2000. — 22 с.
11. *Кириллов Ю.Б., Чумаченко А.П., Аристархов В.Г. и др.* Ускоренный морфометрический метод определения функциональной активности щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 4. — С.19-21.
12. *Кондаленко В.Ф., Калинин А.П., Одинокова В.А.* Ультраструктура щитовидной железы человека в норме и при патологии // Арх. пат. — 1970. — № 4. — С.25-33.
13. *Минаева В.Г.* Лекарственные растения Сибири. — Новосибирск: Наука, 1991. — 428 с.
14. *Мусина Н.Ю., Мусин И.А.* Морфологическая характеристика щитовидной железы у молодяка крупного рогатого скота // Морфология. — 2002. — № 2-3. — С.111.
15. *Хмельницкий О.К., Третьякова М.С.* Щитовидная железа как объект морфометрического исследования // Арх. патологии. — 1998. — № 4. — С.47-49.

© КАХЕРСКАЯ Ю.С., ГОРЯЧКИНА Е.Г., ФЕДОСЕЕВА Г.М. — 2008

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЫРЬЯ ОРТИЛИИ ОДНОБОКОЙ И ГРУШАНКИ КРУГЛОЛИСТНОЙ

Ю.С. Кахерская, Е.Г. Горячкина, Г.М. Федосеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Федосеева)

**Резюме.** Изучены и выделены отличительные морфолого-анатомические признаки сырья *Orthilia secunda* (L.) House и *Rhodiola rotundifolia* (L.). Разработка и внедрение в научную медицину новых лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием, является актуальной задачей настоящего времени.

**Ключевые слова:** боровая матка, ортилия однобокая, грушанка круглолистная, морфолого-анатомические признаки.

Растения семейства грушанковых (Rubiaceae) — грушанка круглолистная (*Rhodiola rotundifolia*) и ортилия однобокая (*Orthilia secunda*), произрастающие в Иркутской области, издавна используются в тибетской медицине для лечения заболеваний почек и мочеполовой системы, а также как чаепиточное сырье. В последние годы эти растения достаточно хорошо изучены и включены в составы некоторых БАД-ов (биологически активных добавок) в виде чаев [2,5,6,7,8,9].

### Материалы и методы

В задачи настоящей работы входило определение основных отличительных морфолого-анатомических признаков сырья исследуемых растений, с целью его диагностики.

Листья изучали на поверхностных препаратах, приготовленных по стандартной методике: кипятили в 5% ра-

створе щелочи и просветляли в хлоралгидрате. Стебли и черешки предварительно размачивали в водно-спиртовом глицериновом растворе (1:1:1) [3].

Готовые препараты изучали под бинокулярным микроскопом и фотографировали с помощью фотоаппарата NICON на черно-белую пленку KODAK pго, фотоувеличение X200.

### Результаты и обсуждение

В качестве сырья у ортилии однобокой используется трава, которая представляет собой олиственные четырехгранные стебли и их кусочки, длиной от 4 до 14 см, цельные или частично измельченные, плотные. Стебли тонкие (диаметром до 1,5 мм), не ветвистые. Сильно выступают два ребра, расположенные друг напротив друга. Листья коротко-черешковые, продолговато-яйцевидные с острой верхушкой, по краю город-

чато-пильчатые, сверху темно-зеленые, снизу — светлее. Длинной от 2 до 3,7 см и шириной от 1 до 3 см. Черешки длиной 1,5 см, сверху желобоватые, голые, зеленые. Жилкование перисто-сетчатое, главная жилка слегка выступает с верхней и нижней стороны листа. Плод — повислая коробочка. Запах слабый. Вкус слегка вяжущий. При сушке и хранении сырье остается зеленым.

Сырьем грушанки круглолистной являются листья. Они округлой или овальной формы, длиной от 2 до 6 см, кожистые, слегка глянцевые; верхняя часть — темно-зеленая, гладкая; нижняя — серовато-зеленая с выпуклыми беловатыми жилками. Жилкование перисто-нервное. По краю лист неясно-городчатый или почти цельно-крайний, имеет длинный черешок. В процессе сушки и хранения листья часто темнеют.

Микроскопический анализ показал, что для листьев ортилии однобокой характерным является наличие толстого слоя кутикулы. Клетки верхнего и нижнего эпидермиса изодиаметрической формы, сильно извилисто-стенные с четковидными утолщениями (рис. 1).

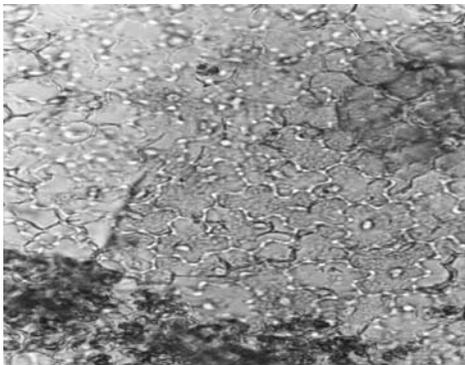


Рис. 1. Эпидермис верхней стороны листа ортилии однобокой.

Устьица овально-округлой формы, окружены 4-5 клетками и располагаются только на нижней стороне листа (рис. 2). Форма поперечного среза черешка листа ортилии однобокой с закругленными тупыми углами, с верхней стороны есть выемка. Клетки эпидермиса с сосочковидными выростами. Под ним расположено два ряда клеток пластинчатой колленхимы (в верхних выступах

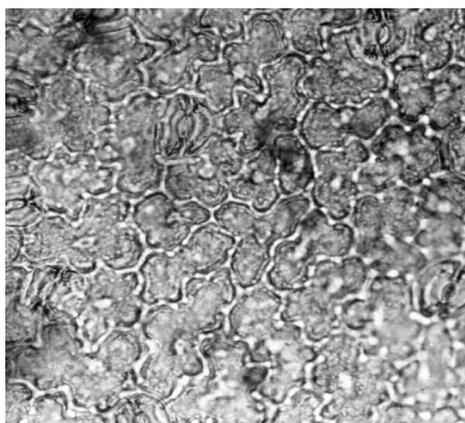


Рис. 2. Эпидермис нижней стороны листа ортилии однобокой.

— 3-4 ряда). В центре среза находится один крупный коллатеральный пучок. Характерно наличие друз оксалата кальция в клетках паренхимы, отличающихся большими размерами (рис. 3). Форма поперечного среза стебля ортилии однобокой округлая с ребристым краем. Клетки его эпидермиса многоугольные с сосочковидными выростами, расположенными в основном на ребрах стебля. Пластинчатая колленхима представлена

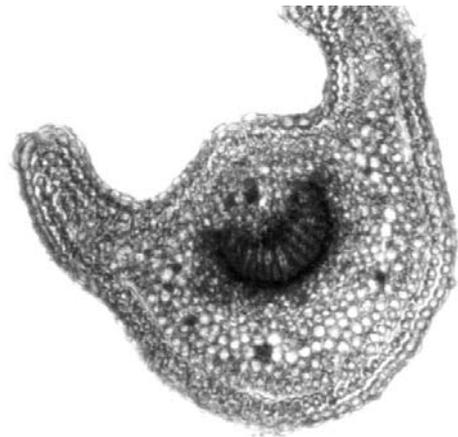


Рис. 3. Поперечный срез черешка листа ортилии однобокой.

2-3 рядами клеток округлой формы. По литературным данным поперечный срез стебля ортилии однобокой имеет беспучковый тип строения: ксилема и флоэма располагаются сплошным кольцом, камбий выражен нечетко [4]. Согласно нашим исследованиям стебель этого растения имеет пучковый тип строения. Пучки коллатеральные, открытые: флоэмой обращены к периферии, ксилемой — к центру. Линия камбия узкая, но хорошо заметная. Центральная часть стебля представлена крупными клетками паренхимы. В паренхиме коры и сердцевине встречаются друзы оксалата кальция (рис. 4).

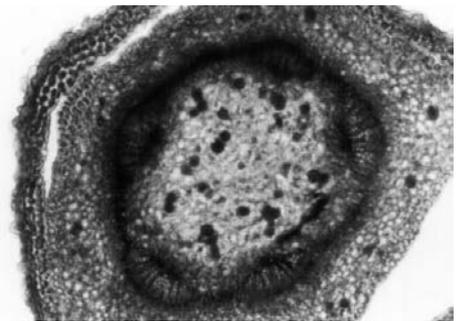


Рис. 4. Поперечный срез стебля ортилии однобокой.

Эпидермис верхней и нижней стороны листьев грушанки круглолистной с четковидно утолщенными стенками, причем клетки верхнего эпидермиса более крупные, чем нижнего, устьица расположены только на

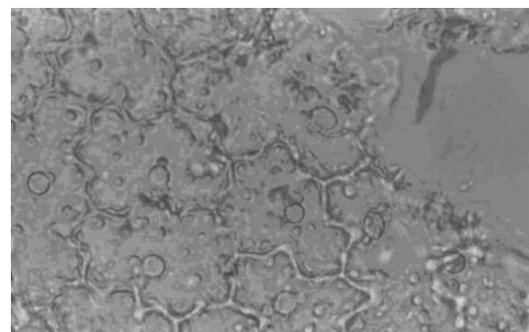


Рис. 5. Эпидермис верхней стороны листа грушанки круглолистной.

нижней стороне листа, многочисленными, аномотичного типа строения. В мезофилле листа встречаются друзы оксалата кальция и капельки жирного масла (рис. 5,6). Черешок листа грушанки в поперечном срезе отличается тупоугольной формой; имеет впадину с верх-

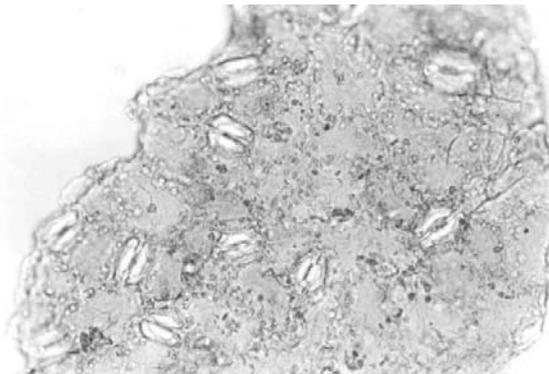


Рис. 6. Эпидермис нижней стороны листа грушанки круглолистной.

ней стороны и выступ – с нижней; покрыт однослойным эпидермисом. Под ним расположены два ряда клеток гиподермы и клетки основной паренхимы. Эндодерма ограничивает сосудисто-волокнистый пучок с

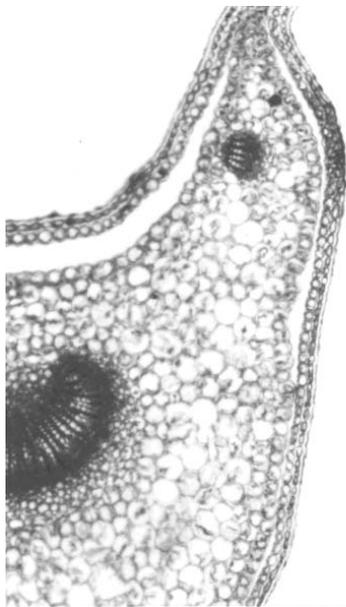


Рис. 7. Поперечный срез черешка листа грушанки круглолистной.

сильно развитой ксилемной частью, пронизанный веерообразно сердцевинными лучами. Имеются два дополнительных пучка четко выраженного коллатерального типа, открытых, с хорошо развитыми лубяными волокнами (рис. 7) [1].

Проведенные исследования показали, что по морфологическим признакам сырье ортилии однобокой легко отличается от сырья грушанки круглолистной. Во-первых, сырьем грушанки являются листья, а у ортилии – трава, представленная не только листьями, но и стеблями. Во-вторых, листья грушанки по своей форме и размерам резко отличаются от листьев ортилии. Они более крупные, овальной или округлой формы, цельнокрайние, блестящие и более плотные. К тому же при сушке и хранении, как правило, темнеют, так как, по-видимому, содержат больше простых фенольных соединений, окисляющихся на воздухе и при длительном хранении. Листья же ортилии однобокой – яйцевидной формы с заостренной верхушкой, пильчатым краем, менее плотные и зеленого цвета сохраняющегося в процессе сушки и хранения.

Что касается микроскопических признаков, то здесь можно отметить следующее. Поперечные срезы черешков листьев грушанки и ортилии значительно отличаются по своей микроскопической картине. На поперечном срезе черешка листа грушанки круглолистной обнаружено три проводящих коллатеральных пучка: один большой в центре и два более мелких по краям, а у ортилии однобокой только один. Форма среза черешка грушанки треугольная, выпукло-вогнутая. Поперечный же срез черешка листа ортилии однобокой овально-треугольной формы с закругленными вытянутыми тупыми краями и выемкой с верхней стороны. Клетки эпидермиса черешка листа ортилии в отличие от грушанки имеют сосочковидные выросты, а в паренхиме его встречаются друзы оксалата кальция.

Анализ поверхностных препаратов листьев грушанки и ортилии показал, что у них мало отличительных диагностических признаков. Форма клеток эпидермиса у них почти одинаковая, устьица расположены с нижней стороны. Оба вида имеют клетки эпидермиса с четковидным утолщением. Устьичный аппарат аномоцитного типа.

Однако были отмечены и отличительные признаки: во-первых, у грушанки круглолистной устьица более округлой формы и они многочисленнее; во-вторых, в мезофилле листа грушанки обнаружены капли жирного масла и кристаллические включения в виде друз. Выявленные отличия могут быть использованы при диагностике исследованных растений, а также БАД-ов, сборов и чаев, содержащих сырье этих растений.

## THE COMPARATIVE MORPHOLOGO-ANATOMIC CHARACTERISTIC OF RAW MATERIAL OF ORTHILIA SECUNDA L. AND PYROLA ROTUNDIFOLIA L.

U.S. Kakherskaya, E.G. Goryachkina, G.M. Fedoseeva  
(Irkutsk State Medical University)

The raw material of *Orthilia secunda* (L.) House and *Pyrola rotundifolia* (L.) were researched and their peculiar morphology-anatomical features were defined. The main and very actual test of scientific medicine will be studying and getting new medicinal preparations against phagostic diseases.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кахерская Ю.С., Федосеева Г.М., Бочарова Г.И. Диагностические признаки ортилии однобокой, произрастающей в Восточной Сибири // Сб. статей по материалам пятого конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». – Томск, 2004. – С.173-174.
2. Кахерская Ю.С., Федосеева Г.М. Перспективы использования одного из видов рода Ортилия в медицинской практике // Актуальные проблемы фармации: Межрегион. сб. научн. тр. РязГМУ (к 40-летию основания фармацевтического факультета Рязмедуниверситета им. ак. И.П. Павлова). – Рязань, 2006. – С.89-92.
3. Никитин А.А., Панкова И.А. Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. – Л., Наука, 1982. – 768 с.
4. Пензина Т.Н. Морфолого-анатомические признаки ор-

5. тилии однобокой // Актуальные проблемы фармации: Сб. научн. ст. Алтайского гос. мед. ун-та. – Барнаул, 1995. – С.201-205.
6. Пензина Т.Н. Фармакологическая активность некоторых растений семейства грушанковых. Автореф. ... канд. биол. наук. – Барнаул, 1999. – 24 с.
7. Полная энциклопедия лекарственных растений. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 1999. – С.142.
8. Телятьев В.В. Целебные клады Восточной Сибири. – Иркутск: Вост.-Сиб. изд-во, 1990. – 400 с.
9. Федосеева Г.М., Федосеев А.П., Кахерская Ю.С. и др. Фармакотерапевтическое действие ортилии однобокой // Фармация на рубеже третьего тысячелетия: Материалы науч.-практ. конф. – Хабаровск, 2006. – С.65-67.
10. Шретер А.И. Поиски и изучение новых лекарственных растений. – М.: Знание, 1980. – С.67.

# СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ТАТЖИКОВА К.А. – 2008

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМАГНИТОТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

К.А. Татжикова

(Астраханская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра хирургических болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. В.А. Зурнаджянц)

**Резюме.** Влияние полимагнитотерапии бегущим импульсным магнитным полем как энергоинформационного метода коррекции микроциркуляции на показатели качества жизни исследовано на 82 больных основной и контрольной групп с синдромом диабетической стопы с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей при помощи общего опросника SF-36. Установлено, что в составе комплексной консервативной терапии метод улучшает состояние микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии и повышает уровень качества жизни больных в большей степени, чем традиционные схемы лечения.

**Ключевые слова:** полимагнитотерапия, опросник SF-36, синдром диабетической стопы, хроническая артериальная недостаточность.

Больные хронической артериальной недостаточностью (ХАН) нижних конечностей на фоне сахарного диабета (СД) представляют серьезную проблему в ангиохирургической практике, составляя от 6 до 10% всех случаев синдрома [3]. Частота возникновения критической ишемии нижних конечностей (КИНК) у таких больных в 5 раз, а риск развития гангрены – в 20 раз выше, чем в общей популяции [1]. Учитывая огромное число больных СД 1 и 2 типов и тенденцию к неуклонному росту заболеваемости, проблема развития ХАН при СД находится среди важнейших медицинских и социально-экономических проблем.

В наше время стали чаще обращать внимание на то, что наличие у человека тяжелого хронического недуга, одним из которых является СД, имеет существенное влияние на образ его жизни, психологический и социальный статус, семью и профессиональное окружение, то есть значительно изменяет качество жизни (КЖ) – субъективный показатель «удовлетворения личных потребностей в жизни, отражающий степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества» [5]. Термин «качество жизни» (КЖ) в последние десятилетия стал широко использоваться в медицинских научных исследованиях и в клинической практике, отражая гуманистический и индивидуализированный подход к лечению [2]. Изучение КЖ используется в решении проблемы оценки эффективности лечения с использованием новых немедикаментозных методов. К таким методам, используемым для лечения сосудистых заболеваний, в том числе осложненных сахарного диабета, относится полимагнитотерапия бегущим импульсным магнитным полем (ПМТ БИМП). БИМП представляет собой электромагнитное поле, перемещающееся в пространстве относительно неподвижного больного и импульсно изменяющееся во времени в соответствии с заданным режимом.

Цель данного исследования: изучить влияние ПМТ на состояние микроциркуляции нижних конечностей и уровень качества жизни у больных синдромом диабетической стопы с ХАН некротических стадий.

### Материалы и методы

Исследование проводилось в форме проспективного наблюдения за 82 больными ХАН нижних конечностей с ишемической и нейропатически-ишемической формой синдрома диабетической стопы (СДС), проходившими стационарное лечение на базе хирургических отделений ГКБ № 6, ОБ ПЖД ст. Астрахань-1 и амбулаторное лечение в УНДЦ АГМА с 2001 по 2003 гг. Средний возраст составил  $58,4 \pm 10,8$  лет, длительность СД –  $11,8 \pm 6,7$  года. Больные с СД 2 типа составили 78%.

Все включенные в исследование больные были разде-

лены на 2 группы. Первую группу составили 52 больных со стадией ишемии I-IIIА по В.С. Савельеву, которым в составе комплексной терапии была применена методика ПМТ (аппарат «Мультемаг-416» - ЗАО АпаТекМед, г.Москва) 10 процедур по 10 мин. в заданном стандартном программном режиме. Во второй группе наблюдались 30 больных с той же патологией, для лечения которых применялись только традиционные схемы терапии, направленной на достижение «хирургической зоны» гликемии, на улучшение реологических свойств крови, метаболизма сосудистой стенки (в т.ч. магнитотерапия на аппарате «Полус-2»). В качестве контроля параметров использовались показатели 31 человека сходного возраста без выраженной соматической патологии (студенты 2 курса АГМА).

Оптимизации воздействия добивались путем синхронизации динамики и формы магнитного поля с выбранным биоритмом больного, то есть ритмической активностью микроциркуляторного русла по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (ЛАКК-01, НПП «Лазма», г. Москва). Исследования поверхностного кровотока производились в стандартных условиях в двух точках, отличающихся особенностями строения микроциркуляторного русла: в области внутренней лодыжки (зона с развитой сетью артериовенозных анастомозов) и в первом межпальцевом промежутке на тыльной поверхности стопы.

Учитывая необходимость изучить не только изменение КЖ больных ХАН при СД в результате проведенного комплексного консервативного лечения, но и отклонения этого показателя от нормального уровня, присущего здоровым лицам, в ходе настоящего исследования использовался опросник общего типа Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF-36), разработанный J.E. Ware с соавт. в 1988 году [6]. Опросный лист заполнялся больными самостоятельно при посещении УНДЦ (амбулаторно) или в стационаре.

Все экспериментальные данные подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программ Microsoft Excel for Windows и SPSS. Использовались критерии Крамера-Уэлча, Вилкоксона-Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

До лечения больные экспериментальной и контрольной групп предъявляли жалобы на наличие болей и симптома перемежающейся хромоты (23%), болей, купирующихся при ходьбе (68%), парестезии (49%), онемение конечностей (88%).

На первом этапе производилась оценка и сравнение показателей КЖ у относительно здоровых людей (студенты 2 курса АГМА) и лиц, страдающих ХАН I-IIIА стадии с СДС (больные первой и второй групп) (табл. 1).

По сравнению с максимальным значением параметров в 100 баллов практически здоровые испытуемые обнаружили высокие показатели по шкалам физического функционирования, ролевого физического функ-

Таблица 1

## Показатели КЖ у здоровых людей и лиц, страдающих ХАН I-IIIa стадии на фоне СД (M±σ)

Шкала	Здоровые лица (n=31)	Больные 1 и 2 групп (n=82)
PF (физическое функционирование)	98,4±1,12	25,5±2,02*
RP (ролевое физическое функционирование)	88,3±2,30	10,4±3,95*
P (физическая боль)	86,4±3,14	45,8±3,09*
GH (общее восприятие здоровья)	75,4±5,90	65,1±4,87*
VT (жизнеспособность)	67,3±3,04	25,0±2,03*
SF (социальное функционирование)	80,0±6,62	37,5±4,88*
RE (эмоциональное функционирование)	82,2±12,3	12,3±1,80*
MN (психическое здоровье)	70,4±3,28	64,4±2,31*

Примечание: \* - различия на уровне значимости  $p=0,05$  (по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни).

ционирования (RP), физической боли (P), эмоционального функционирования (RE).

Качество жизни больных ХАН с СДС отличалось по параметру физического функционирования почти в 4 раза, ролевого физического функционирования – в 8,5 раз, физической боли – в 2, жизнеспособности – в 2,5, социального функционирования – в 2, эмоционального функционирования – в 6,5 раз. У таких больных резко уменьшаются физическая и социальная активность, падает эмоциональный статус, значительно понижаются субъективные оценки эмоционального состояния, настроения и, в целом, общего состояния здоровья.

При сравнении среднего значения показателя микроциркуляции по данным ЛДФ в группах наблюдения и группе практически здоровых людей определено снижение показателя микроциркуляции на тыльной повер-

швы стопы.

По окончании курса консервативной терапии прово-

Таблица 4

## Показатели КЖ больных СДС с ХАН после комплексного консервативного лечения (M±σ)

Шкала	Группы больных	
	1 (n=52)	2 (n=30)
PF	28,4±2,02	26,3±1,14
RP	14,2±2,11*	14,2±3,01*
P	63,3±4,51*	51,4±2,12*
GH	67,3±9,13	65,3±2,27
VT	34,0±1,82*	27,3±5,19
SF	36,9±2,80*	40,2±4,61*
RE	22,7±6,15*	18,2±6,16
MN	68,2±4,17	71,0±5,31

Примечание: \* - различия на уровне значимости  $p=0,05$  (по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни).

дилось повторное изучение показателей КЖ больных первой и второй групп (табл. 4).

Более значительное улучшение показателей КЖ после лечения с использованием метода ПМТ по сравнению с традиционным

консервативным лечением отмечено по шкалам: боль (в 1,23 раза), жизнеспособность (в 1,43 раза) и эмоциональное функционирование (в 1,2 раза).

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о влиянии ПМТ на микроциркуляцию нижних конечностей у больных ХАН I-IIIa стадии с ишемической и смешанной формами СДС. Под влиянием ПМТ происходит устранение функциональных расстройств микроциркуляции (нормализуется тонус прекапиллярных микрососудов), что приводит к увеличе-

Таблица 3

## Показатель микроциркуляции (M) до и после консервативного лечения (M±σ)

M, перф. ед.	Тестируемая область			
	Внутренняя лодыжка		Тыл стопы	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
до лечения	4,112±0,1078	4,163±0,3854	2,206±0,2442	2,407±0,1178
после	3,997±0,1359*	4,055±0,3753	6,199±0,7090*	3,853±0,2843*

Примечание: \* - различия на уровне значимости  $p=0,05$ .

сосудов, связанного с параллельным развитием диабетической полинейропатии.

У 79 (96,5%) больных после первых 2-3 процедур отмечалось некоторое усиление болевых ощущений, парестезии во время процедуры (проявление адаптив-

ет ослаблению или прекращению импульсации из болевого очага.

Применение нового эффективного метода коррекции микроциркуляции ПМТ в составе комплексного консервативного лечения дает достаточно быстрый по-

ных процессов микроциркуляции). После проведения 5-7 процедур болевой синдром и парестезии полностью купировались, больные субъективно отмечали улучшение общего состояния. В группе контроля купирование болевого синдрома наступало только после 10-15 дней терапии.

При анализе данных ЛДФ после проведения комплексной консервативной терапии у больных первой и второй групп получены следующие данные (табл. 3)

По сравнению с традиционной терапией консервативное лечение с применением ПМТ достоверно в 1,6 раз значительно увеличивает перфузию тканей в области подо-

ложительный клинический эффект, ощущаемый больными. Устранение функциональных нарушений регуляции сосудистого тонуса является проявлением функционирования механизмов срочной адаптации. Эффективное купирование болевых ощущений вселяет в больных уверенность в благоприятный исход лечения, изменяет их эмоциональный настрой, повышает жизненный тонус и способность справляться с повседневными нагрузками. Следовательно, данный вид лечения достоверно улучшает КЖ больных ХАН при СД.

Таким образом, отмечена высокая эффективность применения ПМТ в составе комплексной терапии больных с нейропатической-ишемической и ишемической формами СДС с ХАН нижних конечностей некротических стадий как метода, уменьшающего ишемические расстройства, нарушения микроциркуляции и повышающего уровень КЖ больных. Использование этого метода, особенно на начальных стадиях формирования ХАН, позволяет улучшить результаты консервативного лечения.

## THE INFLUENCE OF POLYMAGNETOTHERAPY ON THE LIFE QUALITY OF THE PATIENTS WITH DIABETIC ANGIOPATHY OF LOWER EXTREMITIES

K.A. Tatjikova

(Astrakhansky State Medical Academy)

The influence of polymagnetotherapy as energy-information method of microcirculation correction on the indices of the life quality was studied on 82 patients of basic and control groups with chronic arterial insufficiency of lower extremities in syndrome of diabetic foot with aid of general survey (questionnaire) SF-36. It was found out that this method, usable in structure of complex conservative therapy, improves the microcirculation conditions according to data of laser Doppler flowmetry and increases the rates of life quality more, than traditional scheme of treatment.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. и др. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика / Федеральный диабетологический центр Министерства здравоохранения РФ. — М.: Универсум Паблишинг, 1998. — 138 с.
2. Новик А.А. и др. Оценка качества жизни больного в медицине // Клиническая медицина. — 2000. — № 2. — С.10-13.
3. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. — М.: Медицина, 1997. — 160 с.
4. Системы комплексной электромагнитотерапии: учебное пособие для вузов / Под ред. Беркутова А.М. с соавт. — М.: Лаборатория базовых знаний БИНОМ, 2000. — 376 с.
5. The WHOQOL Group. What quality of Life? World Health Forum. — 1996. — Vol.17. — P.354-356.
6. Ware J.E. Measuring patient's viens: The optimum outcomes measure. SF-36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view // BMG. — 1993 — Vol. 306. — P.1429-1430.

© КЛИМЕНКО И.Г. — 2008

## СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА (сообщение 2)

И.Г. Клименко

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

**Резюме.** Предложен способ 2-х этапного оперативного лечения остеоартроза коленного сустава, включающий в себя артроскопический дебридмент на первом этапе. На втором этапе показана корригирующая плюс — остеотомия пораженного отдела большеберцовой кости (ББК) и пластика сумочно-связочного аппарата (ССА) противоположного отдела сустава. Данным способом оперировано 12 пациентов со второй и третьей стадией остеоартроза коленного сустава.

**Ключевые слова:** коленный сустав, остеоартроз, коррекция деформации.

Дегенеративно-дистрофические поражения коленного сустава занимают одно из ведущих мест в патологии опорно-двигательного аппарата. У подавляющего большинства пациентов дегенеративные изменения начинают развиваться в одном каком-либо отделе сустава. Далее патологический процесс прогрессирует, и в него вовлекаются другие отделы сустава, но даже через несколько лет он продолжает локализоваться в том отделе, который был поражен первым [4]. По данным Н.Н. Корнилова наиболее преимущественным повреждением подвергается внутренний отдел сустава — до 77% среди других [4].

Эти патологические проявления в суставе чаще провоцируются травмой, различной по степени тяжести, которая приводит к дегенеративным изменениям одного первоначального компартмента [4,6]. Микротравмы, как правило, остаются мало замеченными на всем периоде жизнедеятельности человека и даже в большей степени ухудшают состояние хрящевого покрова, чем так называемые «возрастные изменения». Микротравма — это повреждение, вызванное каким-либо воздействием, однократным или многократным однотипным, незначительным по силе, но превышающим пределы физического сопротивления тканей и приводящим к

нарушению функции и структуры тканей [2].

Цель работы: изучение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями коленного сустава.

### Материалы и методы

В начальных стадиях дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава предпочтительнее использовать наименее инвазивные, артроскопические методы лечения, позволяющие кроме улучшения местных репаративных процессов провести точную топическую диагностику. Однако при значительном искривлении оси конечности артропластика не устраняет исходную деформацию [5].

«Золотым» стандартом хирургического лечения больных с дегенеративно-дистрофическим поражением внутреннего отдела коленного сустава 2-3 стадии в сочетании с варусной деформацией на протяжении многих лет является корригирующая вальгизирующая остеотомия большеберцовой кости, предложенная Р. Маquet, 1963 [4].

Любая формирующаяся деформация коленного сустава (варусная или вальгусная) сопровождается не только компрессией, сжатием пораженного отдела, но и изменениями сумочно-связочного аппарата (ССА) противоположного отдела. Постепенное, длительное во времени, перерастяжение ССА приводит к микроразрывам части во-

локон. Многократно повторяющиеся перенапряжения в зоне прикрепления сухожилий и связок к костной ткани являются причиной микронадрывов отдельных волокон, микрокровоизлияний с формированием дегенеративно-дистрофических изменений, как в сухожильной, так и в костной ткани [2], что приводит к появлению в последующем различного рода нестабильностям. По данным литературы наиболее часто встречаются — несостоятельность наружной боковой связки после вальгизирующей плюс или минус — остеотомии большеберцовой кости (ББК) и низкое стояние надколенника [6]. По нашему мнению необходимо, оценивать состояние ССА противоположного компартамента, которое напрямую зависит от степени компрессии пораженного отдела у больных с варусной или вальгусной деформацией. Это позволит свести к минимуму возможные изменения. Благодаря хирургической технике и умению специалистов инфекционные осложнения и повреждение малоберцового нерва встречаются редко [3].

Структура проксимальной части большеберцовой кости является очень деликатной. Aglietti et al. описывали потерю коррекции в процессе сращения в 10% всех выполненных остеотомии. Периферическая кортикальная кость обладает механической сопротивляемостью до тех пор, пока вся область интактна. Однако спонгиозная кость является достаточно мягкой и имеет тенденцию к коллапсу при отсутствии дополнительной периферической опоры со стороны конгруэнтной кортикальной оболочки или фиксатора [6]. Это предполагает использование при выполнении плюс или минус — остеотомии каких-либо фиксаторов. Применяемые в настоящее время способы фиксации отличаются большим разнообразием: гипсовая иммобилизация; чрескостный остеосинтез в различных комбинациях (спицевые, стержневые типа Гейдельберга, спице-стержневые аппараты) для выращивания костной мозоли; погружные на костные конструкции (скобы, углообразные пластины и т.д.) [1].

Клинический раздел работы основан на анализе результатов оперативного лечения 12 пациентов со второй и второй — третьей стадией (по Н.С. Косинской, 1961) деформирующего артроза, и варусной или вальгусной деформацией 10-20°. В 9 случаях с комбинированной контрактурой, в среднем с объемом движения 90°. У 6 пациентов в анамнезе были явления хронического рецидивирующего синовита. Все больные были оперированы по оригинальной методике (положительное решение на выдачу патента по результатам предварительной экспертизы, на «Способ лечения деформирующего артроза» № 2006118071 от 25.05.06), заключающейся в выполнении первым этапом — дебридмента сустава, вторым — корригирующей остеотомией ББК, с пластикой ССА противоположного отдела сустава, через 4-6 месяцев. При изучении качества жизни больных использовали шкалу исхода травм и остеоартроза коленного сустава (KOOS).

#### Результаты и обсуждение

Способ осуществляют следующим образом: на первом этапе пациентом был выполнен артроскопический дебридмент сустава, что позволило улучшить функцию сустава и купировать явления хронического рецидивирующего синовита в течение 1,5-2 месяцев.

Для восстановления оси конечности, вторым этапом, через 4-6 месяцев выполнялась подъемная (плюс) надбугорковая вальгизирующая или варизирующая остеотомия ББК, без применения дополнительной костной фиксации. Осуществляют доступ к большеберцовой кости, выполняют остеотомию на уровне 10-15 мм от суставной поверхности параллельно суставной площадке выше места прикрепления собственной связки надколенника и медиальной боковой связки коленного сустава. При выполнении остеотомии осциллиру-

ющую пилу или долото доводят до противоположной стенки на латеральном мышечке ББК (в случае варусной деформации) или до медиальной стенки (в случае вальгусной деформации) без повреждения кортикального слоя. Далее выполняют коррекцию угла деформации на высоту основания клина: на кортикальную стенку (в основание клина) выше и ниже лежащего фрагмента ББК ставят кортикальные пластины из аллоили аутокости толщиной 3-5 мм и длиной на высоту основания клина, расстояние между кортикальными пластинами 1-1,5 см. Сформированную полость заполняют клиновидными губчатыми имплантатами из аллоили аутокости. Затем осуществляют обработку и ушивание раны и фиксируют конечность съемной гипсовой шиной или ортезами. Угол гиперкоррекции доводился до 3-6°, что является адекватным при 2-3 степени дегенеративных изменений [6].

Для нормального биомеханического функционирования сустава необходимым условием является многоплоскостная устойчивость, которая достигается мощными боковыми структурами — медиальной коллатеральной связкой, *pes anserinus*, апоневроз *tibialis anterior*. Остеоартроз 2-3 ст. с деформацией всегда предполагает сминание, коллапс подлежащей губчатой кости, на стороне повреждения, с одновременными микронадрывами или разрывами сухожильно-связочного аппарата на противоположной стороне. В качестве активного динамического стабилизатора противоположного «интактного» отдела сустава мы предлагаем применять дополнительно пластику ССА местными тканями (дубликатуру или гофрирующий шов), алло- или синтетическими материалами. При этом степень натяжения ССА должна превышать достигнутый угол коррекции.

В ближайший период после операции 3-5 дней, пациенты начинали реабилитацию, включающую статические упражнения для 4-х главой мышцы бедра, затем — активные движения в коленном суставе. Это позволяет восстановить практически полный объем движений в суставе к концу периода костного сращения, сократив общее время восстановления, которое составило 3,5 месяца. Ограничение же осевой нагрузки на оперированный сустав продолжалось до костного сращения и в среднем составило 3 месяца. При комплексном обследовании пациентов (клинический, рентгенологический и согласно опроснику) в ближайшем послеоперационном периоде (6-12 месяцев) отмечалось значительное повышение качества жизни больных, приближающееся по показателям самооценки к остеоартрозу первой стадии.

Результаты клинических наблюдений прослежены в период 6-8 лет (корригирующая остеотомия с пластикой КСА). Во всех случаях получен продолжительный положительный эффект. Каких-либо осложнений нейрососудистого характера не было. Также не наблюдалось в ближайшем и отдаленном периодах потери коррекции или переломов со смещением противоположенной кортикальной стенки. Таким образом, сочетание эндоскопической хирургии и корригирующих остеотомий с пластикой капсульно-связочного аппарата, у пациентов с деформирующим остеоартрозом 2-3 стадии, позволяет получить более продолжительный клинический эффект и отсрочить необходимость выполнения заместительной артропластики коленного сустава.

## MANAGEMENT OF DEFORMING KNEE JOINT ARTHROSIS (REPORT 2)

I.G. Klimenko  
(SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk)

The author suggests the method of 2-staged surgical management of knee joint osteoarthritis with deformation including arthroscopic debridement on the first stage. The second stage is indicated to include correcting plus-osteotomy of affected department of tibial bone and plasty of capsular-ligament apparatus of the opposite department of the joint. 12 patients with II and III stages of gonarthrosis were operated by this method.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бамерт П., Карлбауэр А.* Переломы в области коленного сустава. — Иркутск, 2005.
2. *Житницкий Р.Е., Серебренникова Л.Г.* Микротравматическая болезнь опорно-двигательного аппарата. Опыт лечения антигематоксической терапией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 4. — С.100-103.
3. *Корнилов Н.Н., Новоселов К.А., Куляба Т.А.* Современные представления о целесообразности применения корригирующих околосуставных остеотомии при деформирующем артрозе коленного сустава // Вестн. травмат. и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2004. — № 3. — С.91-95.
4. *Корнилов Н.Н.* Хирургическое лечение больных с изолированными проявлениями дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2004. — 43 с.
5. *Хрулев В.Н.* Корригирующая околосуставная остеотомия с артропластикой коленного сустава при деформирующем остеоартрозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 15 с.
6. *Мюллер В. (Muller W.)* Высокая остеотомия большеберцовой кости: условия, показания, техника, проблемы, результаты // Margo Anterior. — 2003. — № 1-2. — С.2-10.

© ПЕТРОВА А.Г., СЕЛЕЗНЕВА А.Г., КОТОВА И.В., АБРАМОВИЧ Т.Г., БОРИСОВ В.А., КУЗЬМИНА А.А., ДАВЫДОВ С.В., ПУСТОГОРОДСКАЯ Н.Г., БАТИЩЕВА Т.И., КВАШЕНКИНА И.А. — 2008

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТОКСОПЛАЗМЕННОГО ЭНЦЕФАЛИТА У БОЛЬНОГО ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ

*А.Г. Петрова, А.Г. Селезнева, И.В. Котова, Т.Г. Абрамович, В.А. Борисов, А.А. Кузьмин, С.В. Давыдова,  
Н.Г. Пустогородская, Т.И. Батищева, И.А. Квашенкина*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; Иркутская областная инфекционная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. В.А. Хабудаев)

**Резюме.** В статье приводится случай церебрального токсоплазмоза у больного с ВИЧ-инфекцией, указаны этапы диагностики, клиническая картина и эффективность специфического лечения данной редкой патологии, относящейся к категории синдрома приобретенного иммунодефицита.

**Ключевые слова:** церебральный токсоплазмоз, СПИД, диагностика, лечение.

Среди инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС) при ВИЧ-инфекции особое место занимает церебральный токсоплазмоз, для которого характерно не только широкое распространение, но и то, что он успешно (по сравнению с другими инфекционными поражениями ЦНС) поддается лечению [3,5].

Поражения ЦНС, вызываемые *Toxoplasma gondii*, занимают важное место в структуре неврологических проявлений ВИЧ/СПИДа. Токсоплазменный энцефалит выявляется у 20-30% больных СПИДом (у половины из них в качестве первого проявления болезни). Редко токсоплазма вызывает миелит. Токсоплазменный энцефалит считается самой частой причиной объемных образований, а также остро или подостро развивающейся очаговой неврологической симптоматике у больных СПИДом. Практически все случаи токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных обусловлены реактивацией латентной инфекции и развиваются у больных с количеством CD4 менее 100 мкл<sup>-1</sup> [1,2,4].

Антитела к *Toxoplasma gondii* обнаруживаются у подавляющего большинства здоровых людей (в разных странах этот показатель колеблется от 5 до 90%). Человек заражается чаще всего при употреблении в пищу мясных продуктов, не подвергшихся должной термической обработке, при питье загрязненной воды, а также при вдыхании пыли. Возможна внутриутробная передача. Люди высоковосприимчивы к токсоплазмозу. У людей без нарушений иммунной системы тканевые цисты могут находиться в латентном состоянии в течение всей жизни.

Типичными клиническими проявлениями токсоплазмозного энцефалита служат лихорадка, головные боли, спутанность сознания и очаговые неврологические нарушения. В спинномозговой жидкости (СМЖ) может обнаруживаться повышенное содержание белка, лимфоцитарный плеоцитоз (до 100 клеток в 1 мкл), низкий уровень глюкозы. Однако лабораторные данные (анемия, лейкоцитопения, лимфоцитопения и изменения в СМЖ) не являются патогномоничными для церебрального токсоплазмоза. Клиническая картина на-

поминает симптоматику при первичной лимфоме мозга и прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии. Диагноз церебрального токсоплазмоза устанавливается на основании патологических изменений на снимках, полученных с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ); обнаружения антител к *T.gondii* класса IgG и положительного результата исследования СМЖ на токсоплазмоз методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); ответа на специфическую терапию. После окончания курса лечения результат ПЦР становится отрицательным [1,3,4,5].

Преимущественная локализация очагов на КТ, МРТ — базальные ганглии, граница белого и серого вещества. Очаги обычно множественные. При контрастировании отмечается накопление контраста, обычно, по периферии очага в виде кольца, масс-эффект менее выражен, чем при лимфоме [1].

Решающее значение для диагностики церебрального токсоплазмоза имеет успешность (в 90% случаев) лечения пириметамином и сульфопрепаратами, которое у большинства больных приводит к обратному развитию симптомов в первые 2 недели, уменьшению числа и размеров церебральных очагов, выявляемых при МРТ [3,4].

Приводим собственное наблюдение.

*Больной Л. поступил в Иркутскую областную инфекционную клиническую больницу (ИОИКБ) 03.05.2007 г. в тяжелом состоянии, в сопоре. Со слов матери больного выяснено, что он болен с февраля 2007 г., когда начала беспокоить головная боль. Лечился в Центральной районной больнице (ЦРБ) по месту жительства с диагнозом: Вегетативно-сосудистая дистония. В апреле состояние больного ухудшилось: перестал общаться с окружающими. Для дообследования и уточнения диагноза был госпитализирован в Иркутскую областную клиническую больницу. При исследовании СМЖ выявлено: цитоз 13 клеток/мкл, белок 0,99 г/л, сахар 2,6 ммоль/л. Методом ПЦР в ликворе обнаружена ДНК токсоплазмы. Консультирован инфекционистом, заподозрен церебральный токсоплазмоз, рекомендовано начать этиотропную терапию и провести*

обследование на ВИЧ, поскольку данная патология включена в категорию СПИДа. При исследовании сыворотки крови больного методами ИФА и иммуноблота впервые выявлены антитела к ВИЧ. Установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В – 5. Токсоплазменный энцефалит. Больной направлен для лечения в инфекционную больницу.

При поступлении в ИОИКБ общее состояние очень тяжелое. Сознание изменено. Продуктивному контакту недоступен. Лежит с открытыми глазами. Безучастен к окружающему. Отмечается вынужденный поворот головы вправо. Дыхание осуществляется через трахеостому. Пальпируются мелкие периферические лимфоузлы. В легких выслушивается жесткое везикулярное дыхание, ослабленное в задненижних отделах, побочных дыхательных шумов нет. Частота дыхания – 18 в минуту. Артериальное давление – 110/70 мм рт.ст. Пульс – 120 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень у правого края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Зрачки средней величины, правый шире левого, зрачковые реакции на свет вялые. Взгляд не фиксирует, за молоточком не следит. На осмотр реагирует гримасой боли, двигательной активностью. Хуже жмурит правый глаз, сглажена правая носогубная складка. Кормление осуществляется через назогастральный зонд. Отмечается мышечный гипертонус. Руки согнуты в локтевых суставах и прижаты к груди, правая нога ротурована наружу. Сухожильные рефлексы оживлены, расширена рефлексогенная зона, правосторонняя анизорефлексия. Положительный двухсторонний рефлекс Бабинского. Менингеальных симптомов нет.

В общем анализе крови – анемия (эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 98 г/л, цветной показатель – 0,86), лейкопения (лейкоциты –  $2,0 \times 10^9/л$ ), лейкоцитарная формула: эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные нейтрофилы – 39%, лимфоциты – 53%, моноциты – 3%, тромбоциты –  $210 \times 10^9/л$ , увеличенное СОЭ (50 мм/ч).

В общем анализе мочи – цвет желтый, снижение удельного веса (1010), микропротеинурия (0,6 г/л), эритроциты свежие в значительном количестве, лейкоциты в большом количестве в поле зрения.

Анализ спинномозговой жидкости: бесцветная, прозрачная, цитоз 8/3 в мкл, лимфоциты – 75%, нейтрофилы – 25%; белок – 0,35 г/л, сахар – 2,0 ммоль/л, хлориды – 118,0 ммоль/л.

В иммунограмме выраженная иммуносупрессия:  $CD^{4+}$  –  $0,013 \times 10^9/л$ ,  $CD^{8+}$  –  $0,794 \times 10^9/л$ .

Консультация окулиста: диски зрительных нервов мотонные, границы слегка ступеваны, но определяются. Артерии сужены, вены неравномерно расширены.

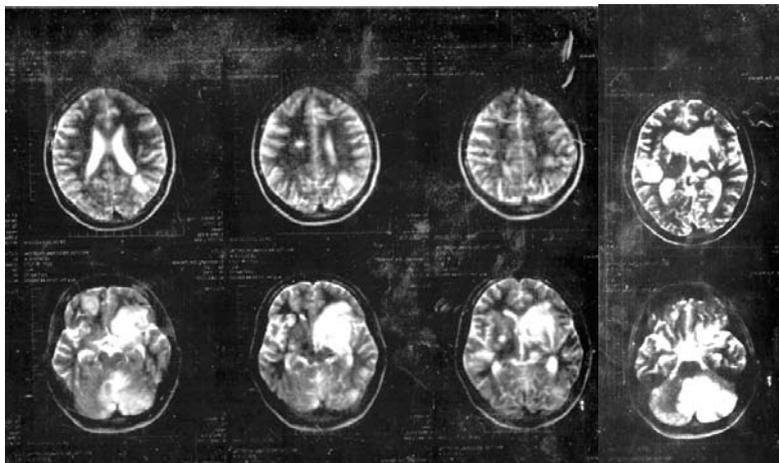


Рис. 1. МРТ головного мозга больного Л.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга (10.04.07) обнаружены признаки острого диссеминированного энцефалита с формированием множественных абсцессов головного мозга (рис. 1).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга (19.04.07) выявила картину субтотально-го лейкоэнцефалита, отек головного мозга (рис. 2).

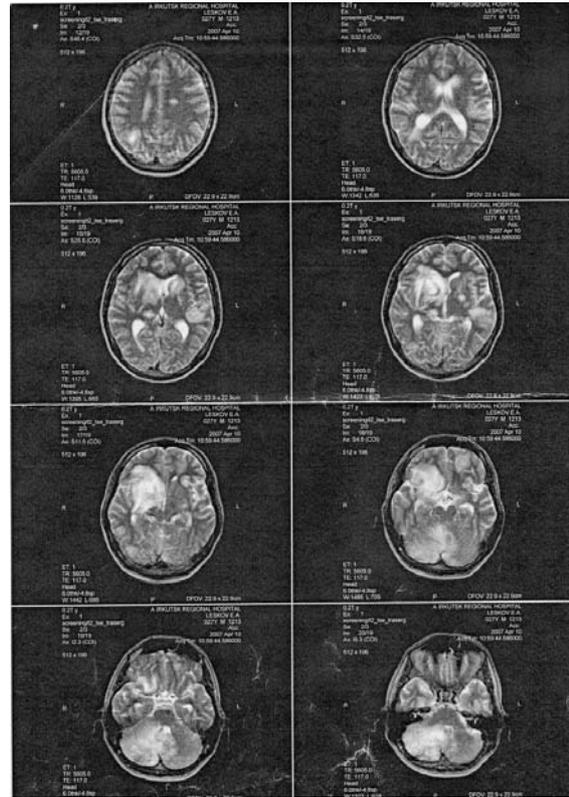


Рис. 2. МСКТ головного мозга больного Л.

Больному подтвержден диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В – 5, фаза прогрессирования. СПИД. Церебральный токсоплазмоз, энцефалит, тяжелое течение. Апаралитический синдром. Спастический квадрипарез.

Больному проведен курс лечения токсоплазмоза сочетанием пириметамин и триметоприм/сульфаметоксазол: дарарим 0,25 г 4 раза в сутки и бисептол 960 мг 2 раза в сутки внутривенно. Назначена высокоактивная антиретровирусная терапия четырьмя препаратами, включающая два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы и два ингибитора протеазы ВИЧ: комбивир (зидовудин/ламивудин) – по 1 табл. 2 раза в день и калетра (лопинавир/ритонавир) – по 3 капсулы 2 раза в день. Кроме этиотропной терапии ВИЧ-инфекции и токсоплазмоза, больному проводилась дезинтоксикационная, нейропротекторная, противоригбковая терапия, заместительная иммунотерапия, витаминотерапия.

В начале третьей недели лечения отмечена положительная неврологическая динамика: больной стал фиксировать взор, жевать, проглатывать жидкую и твердую пищу, появились активные движения в руках, стал односложно отвечать на вопросы. Улучшились показатели иммунитета:  $CD^{4+}$  –  $0,030 \times 10^9/л$ . Больной для дальнейшего лечения был переведен в ЦРБ с рекомендациями продолжать антиретровирусную терапию, профилактику токсоплазмоза, пневмоцистоза и неврологическую реабилитацию. По имеющимся данным, через 6 месяцев больной жив, получает ВААРТ.

Приведенный пример наглядно подтверждает эффективность использования алгоритма обследования больного с патологией ЦНС. Несмотря на то, что в дан-

ном клиническом случае ВИЧ-статус больного был первоначально неизвестен, проведенная дифференциальная диагностика поражения головного мозга с использованием современных методов нейровизуализации и молекулярно-генетического исследования спинномозговой жидкости на инфекции, позволила установить церебральный токсоплазмоз. В свою очередь, данный диагноз послужил основанием заподозрить у больного

тяжелый иммунодефицит и обследовать на ВИЧ-инфекцию, которая была подтверждена серологическими методами.

В результате специфического лечения получено значительное улучшение в неврологическом статусе, также подтверждающее этиологическую роль токсоплазмы в возникновении энцефалита у больного СПИДом.

## THE EXPERIENCE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT FOR TOXOPLASMIC ENCEPHALITIS IN THE PATIENT WITH THE AIDS

V.A. Borisov, A.G. Petrova, A.G. Selezneva, I.V. Kotova, A.A. Kuzmin, S.V. Davydova, N.G. Pustogorodskaja, T.I. Batishcheva, I.A. Kvashenkina  
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Regional Infectious Clinical Hospital)

In the article the patient with cerebral-toxoplasmosis is studied: diagnostics, a clinical picture and efficiency of specific treatment of the given rare pathology, taking into account Acquired Immune Deficiency Syndrome.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Верещагин Н.В., Миловидов Ю.К., Гулевская Т.С.* Неврологические аспекты синдрома приобретенного иммунного дефицита. (Аналитический обзор зарубежной литературы) // Медицинский реферат. журн. — 1989. — Раздел 9, № 1. — С.3-16.
2. *Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г.* ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под ред. В.В. Покровского. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР — МЕД, 2003. — 488 с.
3. *Рахманова А.Г.* ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). — СПб.: ССЗ, 2000. — 370 с.
4. *Яковлев Н.А., Жулев Н.М., Слюсарь Т.А.* Нейроспид. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции / СПИДе: Учебное пособие. — М.: МИА, 2005. — 278 с.
5. *Mussini C., Pezzotti P., Govoni A., et al.* Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 181. — P.1635-1642.

© ЕМЕЛЬЯНОВА А.Н., ВИТКОВСКИЙ Ю.А., КИЖЛО Л.Б., СЕРГЕЕВА Э.И., КАЛИНИНА Э.Н. — 2008

## КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА ПРИ РОЖИСТОМ ВОСПАЛЕНИИ

А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский, Л.Б. Кижло, Э.И. Сергеева, Э.Н. Калинина

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра инфекционных болезней, зав. — к.м.н., доц. Л.Б. Кижло, кафедра нормальной физиологии, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

**Резюме.** Применение рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) при рожистом воспалении нормализует состояние клеточного и гуморального иммунитета. В короткие сроки в значительной степени ликвидирует явления ДВС-синдрома. Использование ронколейкина для лечения больных рожистым воспалением сокращает сроки нормализации клинических показателей на 4 дня, способствует уменьшению осложнений и рецидивов.

**Ключевые слова:** рожистое воспаление, иммунитет, гемостаз, ронколейкин.

В современных условиях заболевания, обусловленные  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), продолжают оставаться важной и актуальной проблемой практического здравоохранения многих стран мира, в том числе и России. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется не менее 111 млн. случаев заболевания кожи, связанные с БГСА [7].

По мнению В.Л. Черкасова, по частоте регистрации второе место среди стрептококкозов после ангины занимает рожистое воспаление и наносит большой социально-экономический ущерб обществу.

Как один из клинических вариантов течения стрептококковой инфекции, рожа является инфекционным заболеванием, протекающим в острой и хронической формах, и характеризуется очаговым серозным и серозно-геморрагическим воспалением кожи, реке слизистых оболочек, а также лихорадкой и общетоксическими проявлениями.

Заболевание рожей встречается повсеместно в виде sporadic случаев, по выборочным данным в настоящее время заболеваемость в Европейской части России составляет 15-20 тыс. на 10000 тыс. населения.

В последние годы со времени введения в лечебную практику антибактериальных препаратов отмечено изменение клинического течения рожи и ее исходов: снизилась летальность, частота интоксикационного синдрома и развития тяжелых осложнений рожи. Однако от-

мечается рост геморрагических и буллезно-геморрагических форм заболевания с медленной репарацией тканей в очаге воспаления. Не уменьшается частота рецидивов и формирования хронической лимфопролиферативной недостаточности, которые приводят к длительной потере трудоспособности, а при развитии лимфедемы — к инвалидности часто развиваются гнойно-некротические осложнения заболевания [7,11].

По мнению ряда авторов, в последние годы нарастание числа больных с геморрагическими тяжелыми формами рожи связано не только с изменением штаммов БГСА, циркулирующих среди населения, но также с возможными изменениями иммунной реактивности организма и, в частности, характера иммунных реакций кожи, сенсibilизированных к новым серотипам стрептококка, с развитием аллергических некротизирующих васкулитов, активизацией свертывающей системы крови с появлением местного геморрагического синдрома. Данное предположение подтверждается современными клиническими и экспериментальными исследованиями о выраженном влиянии современных серотипов стрептококка, основных токсических субстанций микроорганизма на активизацию системы гемостаза, фибринолиза. Особое значение в этом аспекте занимает комплексное изучение иммунных и гемостатических реакций. Известно, что системы иммунитета, гемостаза и неспецифической резистентности

организма составляют единую интегральную клеточно-гуморальную системы защиты [9]. Установлено, что связующим звеном в этой системе выступают цитокины [5,6]. При развитии инфекционного процесса иммунные и гемостатические реакции проявляются достаточно рано, и их характер во многом определяет особенности развития заболевания.

В связи с этим становится важным не только изучить иммунные и гемостатические механизмы при рожистом воспалении, но и попытаться влиять на него посредством воздействия на защитные системы организма.

Целью наших исследований явилась оценка эффективности, безопасности и переносимости ронколейкина в комбинации с базисной терапией у больных рожистым воспалением по критериям клинических, гемостазиологических и иммунологических ответов.

**Материалы и методы**

Для решения поставленной задачи использован метод с выделением опытной и контрольной группы. В контрольной группе проводилось медикаментозное лечение по общепринятой схеме. В этой группе наблюдалось 20 человек. Больные контрольной группы получали базисную терапию, включающую антибактериальную, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую терапию, витамины, местное лечение в виде ультрафиолетового облучения. Больным опытной группы (26 человек) наряду с традиционным лечением применяли ронколейкин – лекарственную форму рекомбинантного интерлейкина-2 человека (БИО-ТЕХ, Санкт–Петербург, рег. Уд. МЗ РФ № 000122/01-2000) в разовой дозе 250–500 тыс. ЕД в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия, медленно, внутривенно, капельно. Ронколейкин вводили после исследования системы иммунитета и гемостаза под контролем теста лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных в контрольной группе и у 25 здоровых доноров. Многогранность биологической активности рекомбинантного интерлейкина – препарата ронколейкин – позволяет при его применении рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунореактивности.

*Методы определения количества иммунокомпетентных клеток:* подсчет общего числа лейкоцитов проводили стандартным методом в камере Горяева.

*Субпопуляции лимфоцитов* определяли методом иммуногистохимии с использованием моноклональных антител ТОО «МедБиоСпектр» (Москва).

*Определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G* проводили иммуноферментным методом с использованием тест-наборов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск) [10,11].

*Методы исследования системы гемостаза:* для исследования свертывания крови использовали реактивы и фибринтаймер фирмы Behring (Германия). Коагуляционный гемостаз оценивался по следующим тестам: время свертывания крови, время рекальцификации плазмы, АЧТВ, протромбиновое, тромбиновое время. Концентрацию фибриногена определяли коагулометрическим способом. Содержание антикоагулянтов АТ-III выявляли методом радиальной иммунодиффузии реактивами Behring (Германия). Все методы, применяемые в наших исследованиях, опубликованы в руководствах по исследованию системы гемостаза [1,2,3] и поэтому не нуждаются в дополнительном разъяснении.

*Определение показателя лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии,* относящегося к функциональным тестам оцен-

ки иммунокомпетентных клеток, проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским [6].

*Для определения концентрации цитокинов* использовали наборы реагентов ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Измерение уровня цитокинов проводили методом твердофазного ИФА с помощью двойных антител и применением пероксидазы хрена.

*Статистическая обработка материала:* анализ полученных данных проведен с помощью метода вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений с определением различий по t-критерию Стьюдента и вычислен показатель значимости различий. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$  [4]. Статистическая обработка осуществлялась при помощи электронной программы (Windows XP Excel 2001).

**Результаты и обсуждение**

У больных рожистым воспалением в разгар заболевания до лечения по сравнению со здоровыми людьми отмечался лейкоцитоз (табл. 1). Общее и относительное количество лимфоцитов изменялось в зависимости от клинической формы и степени тяжести заболевания. Выявлялись изменения в популяционном составе

Таблица 1

**Состав популяций лимфоцитов у больных рожистым воспалением, получавших ронколейкин (M±m)**

Показатели	Здоровые лица (n=25)	Больные рожистым воспалением (n=26)	
		до лечения	после
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	2,04±0,40	1,95±0,22 $p_1 < 0,001$	2,57±0,33 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
CD3	1,32±0,05	0,72±0,08 $p_1 < 0,001$	1,41±0,28 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
CD4	0,89±0,05	0,26±0,02 $p_1 < 0,001$	0,9±0,08 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

*Примечание:*  $p_1$  – значимость различий по сравнению со здоровыми людьми;  $p_2$  – значимость различий по сравнению с периодом до и после лечения.

лимфоцитов. На фоне снижения числа клеток, составляющих Т-популяции, уменьшалось количество В-лимфоцитов. Концентрация IgG у больных слегка снижа-

Таблица 2

**Содержание иммуноглобулинов у больных рожистым воспалением, получавших ронколейкин (M±m)**

Группы больных	n	Иммуноглобулины		
		A	M	G
Здоровые	225	75,9±5,8	158,2±8,4	173,6±7,2
Больные рожистым воспалением (до лечения)	226	138,2±9,2 $p < 0,001$	180,5±7,4 $p < 0,001$	147,8±5,3 $p < 0,05$
Больные рожистым воспалением (после лечения)	226	148,6±8,6 $p < 0,001$	176,3±7,6 $p > 0,05$	176,4±8,1 $p > 0,05$

*Примечание:* p – значимость различий по сравнению со здоровыми людьми.

лось, а содержание IgA и IgM повышалось. Установлено, что применение ронколейкина приводит к быстрому восстановлению содержания субпопуляций лимфоцитов и устранению дисбаланса основных классов иммуноглобулинов, что свидетельствует о быстрой ликвидации воспалительного очага (табл. 2).

Известно, что ИЛ-2 вызывает гиперкоагуляцию [5], в связи, с чем нами изучена система гемостаза при лечении ронколейкином рожистого воспаления. Установлено, что у больных рожистым воспалением отмечается гиперпродукция провосполительных цитокинов, снижается способность лимфоцитов к тромбоцитарной адгезии, развивается типичный синдром внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Использо-

Таблица 3

## Коагулограмма, больных рожистым воспалением, получавших ронколейкин (M±m)

Показатели	Здоровые (n=25)	Больные с рожистым воспалением (n=26)	
		до лечения	после
Время свертывания крови, с	432,0±15,0	285,0±22,0 p<0,001	373,0±18,0 p<0,05
Время рекальцификации, с	165,0±3,2	108,9±9,4 p<0,001	138,5±8,4 p<0,001
АЧТВ, с	48,6±1,8	31,8±4,0 p<0,001	38,2±3,2 p<0,05
Протромбиновое время, с	12,0±0,5	10,7±0,2 p<0,001	11,8±8,4 p<0,05
Тромбиновое время, с	20,0±0,4	17,5±0,2 p<0,001	19,6±0,1 p<0,05
Антитромбин-III, %	100,0±1,2	6,8±0,4 p<0,001	84,4±2,5 p<0,001
Фибриноген, г/л	3,1±0,1	76,8±3,9 p<0,001	4,3±0,2 p<0,01

Примечание: p – значимость различий по сравнению со здоровыми людьми.

ние ронколейкина в комплексном лечении рожистого воспаления положительно сказывается на состоянии системы гемостаза (табл. 3). У больных этой группы к концу лечения отмечается нормализация протромбинового времени, тромбинового времени, в большей степени снижается уровень фибриногена, повышается концентрация антитромбина-III. Однако остается несколько сокращенным время свертывания крови, АЧТВ.

Приведенные данные свидетельствуют об эффективной ликвидации ДВС-синдрома у больных рожистым воспалением, получавших ронколейкин.

мов иммунной защиты при болезни, сохранению популяций Т и В лимфоцитов, улучшению показателей гемостаза. Доказательством эффективности такого лечения являются хорошие клинические показатели, указывающие на более быстрый регресс основных клинических симптомов болезни и отсутствие рецидивов заболевания. Использование рекомбинантной молекулы интерлейкина-2 (ронколейкина) при лечении рожистого воспаления является не только патогенетически оправданным методом лечения в сочетании с базисной терапией, но и средством, позволяющим перейти на более высокую ступень в иммунотерапии инфекционных заболеваний.

Наряду с лабораторными тестами установлено, что введение ронколейкина у больных с рожистым воспалением оказывает выраженное действие на клинические показатели течения заболевания. У таких больных раньше, чем в контрольной группе, купировались признаки интоксикации, нормализовалась температура, уменьшились отек, боль. Время пребывания в стационаре сократилось на 4 дня. В течение 3 лет у больных не наблюдается рецидивов заболевания.

Таким образом, обнаруженные результаты применения ронколейкина при рожистом воспалении подтверждают, что цитокин способствует более эффективному протеканию механиз-

## CORRECTION OF IMMUNITY AND HEMOSTASIS IN ERYSIPELAS

A.N. Emelyanova, Y.A. Vitkovski, L.B. Kizhlo, E.I. Sergeeva, E.N. Kalinina  
(Chita State Medical Academy)

It was shown that administration of recombinant interleukin 2 (ronkoleukin) in patients with erysipelas leads to the rehabilitation of lymphocyte population contents and to the elimination of immunoglobulin disbalance. At the same time the disseminated intravascular blood coagulation syndrome was eliminated at the short terms. In these patients within some days the intoxication disappeared, the temperature normalized, the local inflammation, oedema, pain decreased. Terms of treatment were shortened to 4 days. The relapse of disease in patients did not observe during 2 years.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Лукьянов Т.И. Сосудистая тромбофилия и коагуляционный гемостаз // Поражение сосудистой стенки и гемостаз. II Всесоюз. конф.: Сб. науч. трудов. – Минск, 1983. – С.148-149.
2. Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Тер. архив. – 1979. – Т. II, № 9. – С.11-18.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед – АО, 1999. – 224 с.
4. Венчиков А.И., Венчиков В.А. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. – М., Медицина, 1974. – 152 с.
5. Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Чита, 1997. – 40 с.
6. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Соллов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. – 1999. – № 4. – С.35-37.
7. Еровниченков А.А., Брико Н.И., Анохина Г.И. Актуальные аспекты стрептококковых заболеваний кожи // Тезисы VII Российский съезд инфекционистов. – Нижний Новгород, 2006. – С.105.
8. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля (Frimel H.). – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
9. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гемостаза: единая система защиты организма // Успехи современной биологии. – 1981. – Т.92, Вып. 2/5. – С.243-260.
10. Лефкович И., Пернис Б. Иммунологические методы исследования. – М.: Мир, 1988. – 520 с.
11. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. К анализу клинического течения различных форм рожи // Тезисы VII Российский съезд инфекционистов. – Н. Новгород, 2006. – С.27.

## О ТОПОГРАФИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КАНАЛОВ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ

В.Л. Кукушкин, Е.А. Кукушкина

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

**Резюме.** Представлены клинические наблюдения о дополнительных каналах постоянных резцов, премоляров, моляров, частоте их встречаемости и вариантах расположения. Отмечено отсутствие корреляции между частотой обнаружения дополнительного канала первого верхнего моляра и встречаемости деструктивных изменений в периодонте. Даны рекомендации врачам по обнаружению дополнительных каналов.

**Ключевые слова:**

В связи с бурным развитием машинных технологий в эндодонтии (Pro Files, Pro Taper и аналогичных) у врача появилась возможность прохождения практически любого корневого канала (КК). Встает вопрос – сколько корней и корневых каналов в данном зубе?

Казалось бы, анатомия давно дала на это ответ: резцы, клыки, нижние премоляры имеют один корень и КК, верхние первые (и в 20% случаев, вторые) премоляры – два корня и два КК, моляры верхней челюсти – три корня и три КК, нижние моляры – два корня и три КК. Но эндодонтическая практика довольно часто преподносит нам случаи увеличения количества КК, а иногда и корней.

Нижние центральные резцы имеют, по данным разных авторов, 2 КК в 15-45% случаев [1,2]. Обычно один из них располагается вестибулярно, другой – язычно. Последний представляет наибольшие трудности как при поиске, так и прохождении в силу своих узости и изгиба.

Те же авторы сообщают о 100% частоте встречаемости одного канала в верхних центральных резцах. Однако мы наблюдали случаи увеличения числа КК этих зубов. Так, на рис.1 приведена рентгенограмма верхнего центрального резца с введенным в основной КК файлом, латерально виден дополнительный канал.

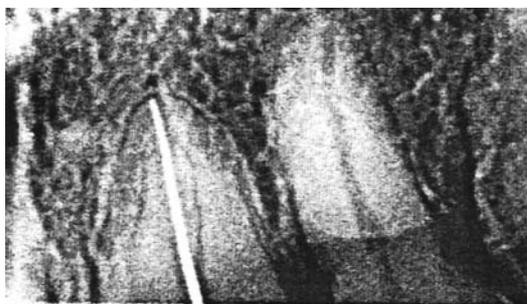


Рис. 1. Зуб 1.1 с двумя КК (очаг деструкции связан с добавочным КК).

На следующем рисунке изображен тот же зуб спустя 7 мес. после obturации каналов. Полноценное закрытие латерального канала обеспечило регенерацию костной ткани.



Рис. 2. Закрытие очага деструкции у зуба 1.1 через 7 мес.

У премоляров наблюдается увеличение количества как корней, так и КК. Это явление описано в одонтологии как моляризация премоляров [5]. На рис. 3. пред-



Рис. 3. Зуб 1.4 с тремя корнями (зуб 1.5 удален, зуб 1.6 сильно разрушен).

ставлена рентгенограмма первого верхнего премоляра, имеющего три корня и похожего, в силу этого, на первый моляр.



Рис. 4. Зуб 4.4 с двумя корнями.

Подобное явление может наблюдаться и на нижних премолярах [5]. Ниже приведена рентгенограмма нижнего первого премоляра с двумя корнями (рис. 4). Корни зуба лежат в сагитальной плоскости и, таким образом, являются медиальным и дистальным, как у нижнего моляра.



Рис. 5. Двухкорневой зуб 4.4 (неудачная попытка obturации дистального КК).

Необходимо отметить, что эндодонтическое лечение таких зубов затруднено в связи с низким уровнем фуркации корней и резким отклонением оси дистального корня от основного ствола и, в силу этого, не всегда удачно (рис. 5).

Определенный клинический интерес представляет ситуация, описанная на рис. 6 и 7. На первом изображен зуб 1.5 после депульпации под металлокерамическую коронку, дававший боли от горячего.



Рис. 6. Зуб 1.5 (канал запломбирован, Ro-логических изменений нет, болевая симптоматика).

Была удалена пломба, полностью раскрыта полость зуба, обнаружен щечный канал с витальной пульпой. После ее экстирпации и пломбирования канала сделана контрольная рентгенограмма с мезиальным смещением тубуса на 20° (согласно правилу Кларка) для выведения щечного канала из проекции небного. Рис. 7 показывает эту рентгенограмму, на которой видны оба канала.



Рис. 7. Тот же зуб после пломбирования щечного канала, болевая симптоматика купирована.

Наибольшие затруднения у эндодонтистов возникают при лечении верхних первых моляров. Ни один другой зуб не вызвал такое количество исследований и разногласий по поводу дополнительного канала в переднем щечном корне [1,2,3,7].

Некоторые исследователи полагают, что он имеется практически в 70% случаев [1,3,5]. Причем при анализе литературы выявлена любопытная деталь. Большинство авторов описывают этот канал в зоне между небным и переднещечным каналами [1,2,6]. Условно линию, соединяющую устье небного и переднещечного КК, делят на три равных отрезка. Устье дополнительного канала лежит на расстоянии первой трети от основного канала (рис. 8, поз. 1).

Но есть сообщения об обнаружении дополнительного канала между передним и задним щечными каналами. Авторы, выявившие это, назвали такой канал центральным, поскольку он лежал практически по середине между основными каналами (рис. 8, поз. 2) [1,8].

Мы считаем, что для клинициста это не так уж важно, где именно находится дополнительный канал верхнего первого моляра. Намного важнее представляется следующее соображение.

Если бы дополнительный канал встречался столь часто и имел собственное верхушечное отверстие, то в

таком же проценте случаев развивались бы деструктивные процессы в периодонте этого корня. Однако этого не наблюдается.

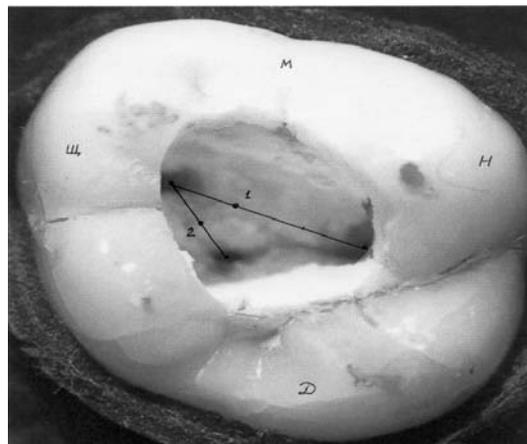


Рис. 8. Зуб 1.6 со схемой двух вариантов расположения дополнительного КК.

Логично предположить, что дополнительный канал, если даже он и есть, имеет на том или ином уровне слияние с основным каналом. Кстати, это подтверждается рядом исследований. Так, на рис.9 приведена схема строения зуба 1.6 из классической работы Гесса, на которой четко видно, что добавочный канал, начавшись самостоятельно, потом сливается с основным [7]. Аналогичные данные представляют и другие авторы [5,9].



Рис. 9. Строение каналов зуба 1.6.

Очевидно, поэтому мы и не наблюдаем развития деструктивного периодонтита у переднещечного корня в связи с незапломбированным дополнительным каналом. В большинстве случаев врач, качественно запломбировавший основной канал, блокирует тем самым содержимое дополнительного канала, и осложнения не развиваются.

Намного меньше информации о дополнительных корнях и КК нижних моляров. Нам представляется, исходя из теории одонтомеров, строение дистального отдела коронки первых нижних моляров дает не меньшую вероятность наличия дополнительных каналов [3,6]. Ниже на рис.10. и 11. приводятся рентгенограммы зубов 3.6 и 4.6, в дистальном корне которых определяется еще один канал.

По нашим данным, частота обнаружения дополнительного канала в дистальном корне первого нижнего моляра достигает 29% [3].



Рис. 10. Зуб 3.6 с двумя каналами в дистальном корне.

Кроме того, даже при типичном строении форма сечения дистального канала представлена в виде резко вытянутого в щечно-язычном направлении овала. Это свидетельствует об образовании дистального корня из двух одонтомеров.



Рис. 11. Зуб 4.6 с двумя каналами дистального корня.

Возможно также формирование отдельного третьего корня со своим КК (рис. 12).

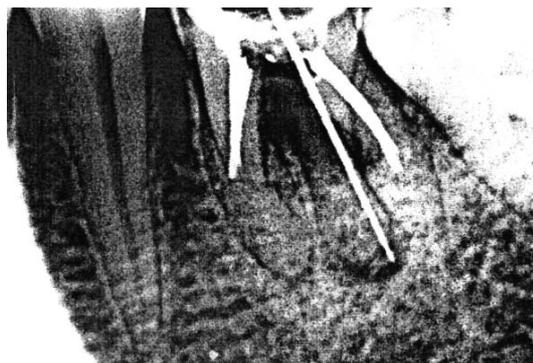


Рис. 12. Зуб 4.6 с тремя корнями и четырьмя КК.

В целом, представленные клинические наблюдения говорят о том, что эволюция Homo sapiens как биологического вида не остановилась. Природа продолжает свои опыты по формированию зубов из одонтомеров. Для практикующего врача это означает, что он должен быть готов к подобным встречам.

В связи с этим, хочется обратить внимание на необходимость обследования переднечечного бугра (параконауса) верхних моляров на наличие дополнительных бугорков, т.н. буккостилей. Вероятно, именно они являются основой появления дополнительного КК в данном одонтомере [6]. Это правило касается и других зубов.

Таким образом, можно сформулировать еще один клинически значимый вывод для врача – при поиске корневых каналов необходимо тщательнейшим образом зондировать все дно полости зуба, предполагая наличие добавочного КК. Фирмы, специализирующиеся на выпуске эндодонтического инструментария, предлагают для этих целей такие инструменты, как пасфиндери и микро-опенеры. Риск осложнений возрастает, если дополнительный канал имеет собственное верхушечное отверстие и остается не найденным.

## ABOUT TOPOGRAPHY OF ADDITIONAL PERMANENT ROOT CANAL

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

Clinical observation of additional canals of constant cutters, premolars, molars, frequency of their occurrence and variants of an arrangement are submitted. Absence of correlation between frequency of additional canal's detection of the first maxillary molar and destructional changes in the periodontium is marked. Recommendations about detection of additional root canals are given to doctors.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В., Жохова Н.С. Эндодонтическое лечение. Пособие для врачей. – М., 1997. – 64 с.
2. Козн С., Бернс Р. Эндодонтия. (8 издание, перераб. и доп.). – М.: СТВООК, 2007. – 1021 с.
3. Кукушкин В.Л., Кукушкина Е.А., Ковалева И.Г. Цифровая фотография в эндодонтии // Мат. VI региональной научно-практ. конф. ЧГМА, 2007. – С.265-266.
4. Мамедова Л.А. Ошибки и осложнения в эндодонтии. – 2006. – 48 с.
5. Мамедова Ф.М., Крахмалев В.П. Микроскопическая анатомия корня зуба (Атлас). – Ташкент, 1988. – 187 с.
6. Самусев Р.П., Дмитриенко С.В., Краюшкин А.Ю. Основы клинической морфологии зубов. – Н.Новгород, 2002. – 368 с.
7. Hess W., Zurcher E. The anatomy of the root canals of the teeth of the permanent and deciduous dentitions. – New York, 1925, William Wood & Co.
8. Pineda F. Roentgenographic investigations of the mesiobuccal root of maxillary first molar // J Oral Surg. 1973. – Vol. 36. – P.253.
9. Schumacher G.-H. Odontographie. – Johann Ambrosius Barth: Leipzig, 1980. – 144 S.

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.А. Ананьев, А.И. Неймарк, Н.В. Назаренко

(Краевая клиническая больница, гл. врач — ; Алтайский государственный медицинский университет, ректор — , г. Барнаул)

**Резюме.** Проведено исследование патоморфологических особенностей предстательной железы при хроническом простатите, развившемся на фоне вибрационной болезни. Выявлено преобладание дистрофических и сосудистых нарушений при отсутствии воспалительной инфильтрации, центральные зоны простаты были подвержены изменениям в большей степени. Представленная картина может быть обозначена как «вибрационная простатапатия».

**Ключевые слова:** предстательная железа, хронический простатит, вибрационная болезнь.

Хронический простатит занимает первое по частоте место среди воспалительных заболеваний мужских половых органов, являясь самым распространенным заболеванием мужской репродуктивной системы и одним из самых частых мужских заболеваний в целом [2]. Сохраняющиеся трудности в лечении этого заболевания во многом обусловлены недостаточной изученностью физиологии простаты в норме и отсутствием полного представления о патофизиологических аспектах ее дисфункции при патологии. Простатит обычно не угрожает жизни больного, однако характеризуется длительностью течения, малой эффективностью проводимого лечения и нарушениями половой функции. Даже незначительные сексуальные нарушения у больных простатитом, особенно у молодых мужчин, служат источником больших переживаний, нервных расстройств, семейных неурядиц [5]. Различными авторами высказываются многочисленные, часто противоречивые, суждения об этиопатогенезе заболевания. По мнению С. Blumensaat (1961), А. Rangoni (1967), J. Schnierstein (1968), А. Schaeffer (1999), воспаление при простатите имеет исключительно инфекционную природу. Другие авторы указывают на возможность асептического воспаления (И.М. Прудоминский, 1968; А.Н. Бонев, 1981; Л.П. Имшенецкая, 1983; О.Л. Тиктинский, 1984).

Несомненное значение в развитии и своеобразии течения простатита у работников сельского хозяйства имеют специфика и условия их труда. Неблагоприятные климатические условия, вахтовый метод работы, нерегулярность половой жизни, действие общей и местной вибрации с развитием конгестии в органах малого таза способствует более быстрому переходу начальных проявлений хронического простатита в конечную стадию заболевания со всеми вытекающими последствиями. Особое значение приобретает изучение влияния физических факторов на различные биологические системы. В свете этого определенный интерес представляет влияние локальной и общей вибрации на организм человека в целом и на отдельные органы. Отрицательное проявление вибрации связано с возникновением неприятных ощущений вплоть до развития различных патологий, например, вибрационной болезни [4].

Длительное воздействие вибрации на рецепторы вибрационной чувствительности создает условия для нарастания возбудимости соответствующих вышележащих центров. Под влиянием афферентной импульсации рефлекторно возникают реакции в нейронах спинного мозга, симпатических ганглиев, ретикулярной формации ствола мозга, в высших отделах головного мозга, в том числе и на уровне различных вегетативно-сосудистых центров. В результате нарушается регулирующее влияние центральной нервной системы на сосудистый тонус, в частности на состояние периферического кровообращения, и наблюдается специфическое проявление ангиоспазма. И чем более изменяется вибрационная чувствительность, тем значительнее выражены спазм сосудов. Не исключается также прямое механическое повреждение и раздражение гладкомы-

шечных клеток сосудов, что способствует их спазму и атонии. В дальнейшем, появляются изменения дистрофического характера. Патологический процесс при этом носит, в целом, характер ангиотрофоневроза, который на определенной стадии имеет тенденцию к генерализации [3].

Актуальность проведенного исследования определило отсутствие адекватных патофизиологических представлений о развитии хронического простатита у лиц с воздействием фактора общей вибрации.

Целью исследования явилась оценка морфологических изменений предстательной железы у больных хроническим простатитом, развившемся на фоне вибрационной болезни.

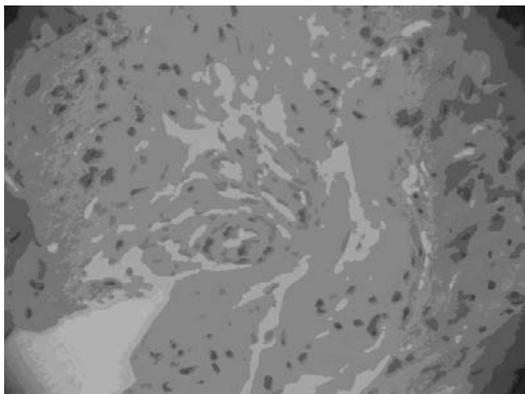
### Материалы и методы

Методом пункционной биопсии предстательной железы обследовано 19 мужчин, работающих механизаторами сельского хозяйства, страдающих подтвержденной вибрационной болезнью и имеющих клинические и ультразвуковые признаки хронического простатита. Средний возраст обследованных составил  $52,1 \pm 5,7$  лет, средний срок контакта с общей вибрацией —  $24,8 \pm 6,1$  лет.

Тонкоигольные биоптаты из центральных и периферических отделов предстательной железы исследовали методом световой микроскопии. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и промывали в водопроводной воде. В дальнейшем проводили обезживание в спиртах восходящей концентрации, прощелачивание в 3-х порциях хлороформа и заливку в парафин при температуре  $56^\circ\text{C}$ . Парафиновые срезы окрашивали гематокс. Приготовление парафиновых срезов толщиной 10-12 мк осуществляли на санном микротоме МС-2. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, ставили Шик-реакцию, используя окраску по Мак-Манусу.

### Результаты и обсуждение

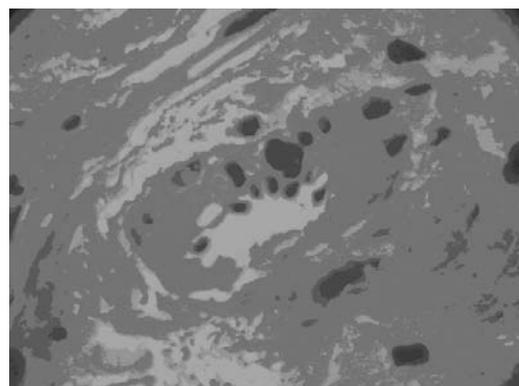
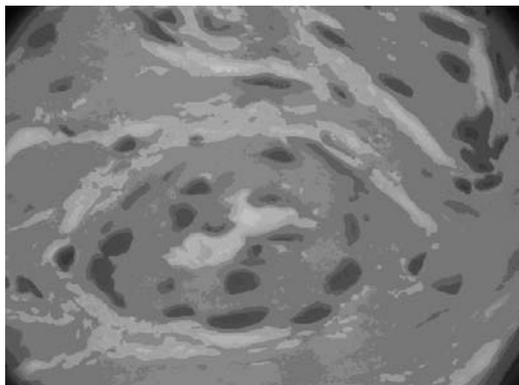
При светооптическом исследовании биоптатов простаты отмечалось наличие очагов фиброза в стромально-волоконистой строме и дистрофические изменения мышечных волокон. Количество неизмененных капилляров было уменьшено, с подверженностью большей части капилляров аневризмоподобным мальформациям. Наблюдались изменения стенок артериол в виде их утолщения с дегенеративными и пролиферативными изменениями эндотелия, а также гиалинозом. В периферических и, особенно, центральных отделах простаты были уменьшены число и размеры желез. Эпителий в ряде желез был однорядным кубическим, просветы желез сужены, а эпителий атрофичен. В главных железах отмечалось сглаживание складчатого рельефа слизистой и уменьшение секреторной активности. Эпителий главных желез характеризовался как низкий цилиндрический, однорядный, с уменьшением числа базальных клеток. Цитоплазма клеток была неравномерной окраски, с наличием вакуолей, а в части клеток отмечался кариопикноз. Также отмечалось утолщение базальных мембран, уменьшение количества капилляров подэпителиальной ткани и признаки ее фиброза. Воспалительная инфильтрация в железах и стромально-волоконистой строме отсутствовала.



Примечание: окраска гематоксилином и эозином (микрофотография x180).

**Рис. 1.** Волокнисто-мышечная строма простаты. Отек, дистрофические изменения мышечных клеток. Образование коллагеновых волокон. Утолщение стенки артериол, пролиферация, дистрофия эндотелия.

При светооптическом исследовании биоптатов простаты отмечалось наличие очагов фиброза в стромально-волокнутой строме, дистрофические изменения мышечных волокон. Количество неизмененных капил-

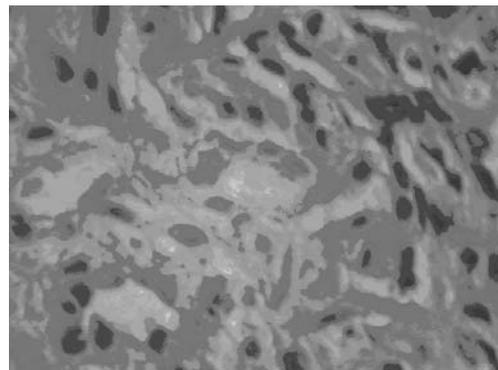
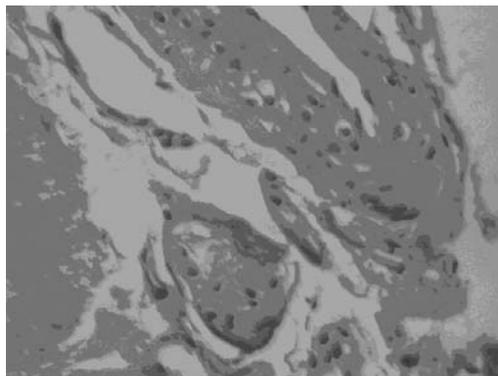


Примечание: окраска гематоксилином и эозином (микрофотография x480).

**Рис. 2.** Изменения со стороны артериол. Утолщение стенки, пролиферация, дистрофия эндотелия, фокусы гиалиноза.

ляров уменьшено, большая часть капилляров подвержена аневризмоподобным мальформациям. Отмечались изменения стенок артериол в виде их утолщения с дегенеративными и пролиферативными изменениями эндотелия, а также гиалинозом (рис. 1, 2, 3).

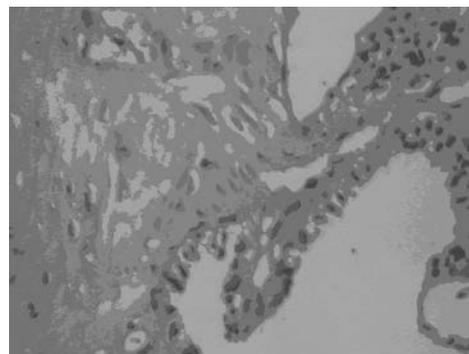
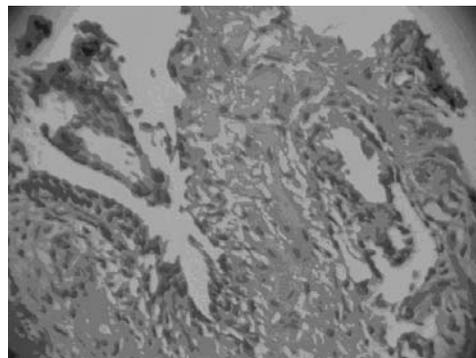
В периферических и, особенно, центральных отделах простаты отмечалось уменьшение числа и размеров желез. Эпителий в ряде желез был однорядным кубическим, просветы желез сужены, а эпителий атрофичен. В главных железах отмечалось сглаживание склад-



Примечание: окраска гематоксилином и эозином (микрофотография x480).

**Рис. 3.** Изменения капилляров волокнисто-мышечной стромы простаты. Утолщение стенок, дистрофия эндотелия с подушкообразными пролифератами.

чатого рельефа слизистой и уменьшение секреторной активности. Эпителий главных желез характеризовался как низкий цилиндрический, однорядный с уменьшением числа базальных клеток, цитоплазма клеток



Примечание: окраска гематоксилином и эозином (микрофотография x320).

**Рис. 4.** Железы простаты. Атрофия желез со снижением секреторной активности, дистрофическими изменениями эпителия.

была неравномерной окраски с наличием вакуолей, в части клеток отмечался кариопикноз. Отмечалось также утолщение базальных мембран, уменьшение количества капилляров подэпителиальной ткани с признаками ее фиброза. Воспалительная инфильтрация в железах и стромально-волокнистой строме отсутствовала (рис. 4).

Таким образом, при хроническом простатите на фоне вибрационной болезни морфология простаты характеризуется преобладанием дистрофически-атрофических и сосудистых изменений. Отличия обнаруженных нарушений от типичной картины воспаления предстательной железы позволяют расценивать их как специфические проявления вибрационной простатопатии.

## THE PATHOMORPHOLOGY OF PROSTATE GLAND IN CHRONIC PROSTATITIS IN THE PATIENTS WITH PNEUMATIC HAMMER DISEASE

V.A. Anan'yev, A.I. Neimark, N.V. Nazarenko  
(Altai Territory Clinical Hospital, Altai State Medical University, Barnaul)

There was made an analysis of pathomorphological features of prostate while having the chronic prostatitis, developing on the background of Pneumatic hammer disease. One detected dystrophic and vascular abnormalities predominance beyond any inflammatory infiltration; central zones of prostate gland were undergone to more changes. The represented situation can be characterized as "vibratory prostatopathy".

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Имишенецкая Л.П.* Роль гормональных изменений в патогенезе половых расстройств и бесплодия при хроническом неспецифическом простатите: Дисс. .... докт. мед. наук. — Киев, 1983.
2. *Каналов А.А.* Материалы конференции урологов России. — Курск, 2000.
3. *Карпова Н.Н.* Вибрация и нервная система. — Л.: Медицина, 1976. — С.168.
4. *Мельникова М.М.* Вибрационная болезнь // Медицина труда и промышленная экология. — М.: Наука, 1995. — № 5. — С.36-41.
5. *Неймарк А.И.* Заболевания мужских половых органов. Лечение и профилактика. — Барнаул, 1992. — С.6-7.
6. *Тиктинский О.Л.* Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов. — Л.: Медицина, 1984. — С.303.

© БУШКОВА О.И., ЛЯДОВА М.А. — 2008

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ ЛОРАТАДИН/БУДЕНОСИД (ЛОМИЛАН/ТАФЕН НАЗАЛЬ) В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

О.И. Бушкова, М.А. Лядова

(Центр клинической иммунологии и аллергологии, г. Ангарск, зав. - к.м.н. Л.Л. Кошельская)

**Резюме.** Представлены результаты наблюдения оценки эффективности лечения пациентов с аллергическим ринитом комбинацией препаратов лоратадин/будесонид (Ломилан/Тафен назаль).  
**Ключевые слова:** аллергический ринит, фармакотерапия, будесонид, лоратадин, ломилан, тафен назаль.

Распространенность аллергических заболеваний возрастает. Установлено, что IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями страдает более 20% населения Земли [3,4]. Принят ряд международных и национальных соглашений по диагностике и лечению бронхиальной астмы, аллергического ринита, atopического дерматита, разработаны формуляры и стандарты терапии этих заболеваний [5,7]. Общеизвестно, что лечение аллергических заболеваний обязательно включает специфические методы терапии и рациональную фармакотерапию [1,2,6].

Целью нашей работы стала оценка эффективности и безопасности применения комбинации препаратов лоратадина и будесонида (Ломилан и Тафен назаль) у больных с аллергическим ринитом.

### Материалы и методы

В исследование были включены 140 больных со среднетяжелым и тяжелым течением персистирующего аллергического ринита, наблюдающихся у врачей-аллергологов в Центре клинической иммунологии и аллергологии г. Ангарска и соответствовавших приведенным ниже основным критериям включения.

Диагноз аллергического ринита был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, специфическими методами исследования (кожные тесты с водно-солевыми растворами аллергенов), цитологических методов исследования (риноцитотраграмма).

Все больные отвечали следующим критериям: возраст от 18 до 60 лет; среднетяжелое и тяжелое течение аллергического ринита; стаж заболевания от 2 и более лет; отсутствие анатомических изменений носа.

В исследование не включались больные, соответствующие

следующим критериям: возраст до 18 лет; легкое течение аллергического ринита; наличие анатомических изменений в полости носа; наличие аллергических реакций на ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид); наличие инфекционного ринита; наличие грибкового поражения полости носа.

Больные были разделены на 2 группы:

— 1 группа - основная (100 больных) была назначена терапия блокатором  $H_1$ -гистаминовых рецепторов 2 поколения — лоратадином (Ломилан, ЛЕК) в сочетании с интраназальным кортикостероидом будесонидом (Тафен-назаль, ЛЕК). Начальная доза будесонида составляла 400 мкг/сут., лоратадина — 10мг/сут.

— 2 группа - контрольная (40 больных) получала блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов 1 поколения в сочетании с деконгестантами. Группа была отобрана из больных, которые получали данные препараты до обращения к врачу-аллергологу. Больные получали препараты в следующих дозах: клоропирамин 25 мг x 3 раза в день или клемастин 1 мг x 3 раза в день в сочетании с оксиметазолином 0,025% или ксилометазолином 0,1% по потребности.

Длительность терапии во всех группах составляла не менее 1 месяца.

В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей (выраженность назальной блокады, ринореи, зуда слизистых, нарушение сна). Интенсивность симптомов аллергического ринита оценивалась в баллах до и после лечения по следующим пунктам: отделяемое из носа, заложенность носа, зуд в полости носа, чихание, другие симптомы: нарушение сна, головные боли, потеря обоняния. Принимались следующие условные значения баллов: 0 — симптомов нет, 1 — выражены незначительно, 2 — выражены умеренно, 3 — выражены, 4 — очень выражены.

Данные представлялись в виде средних величин (М) и

их стандартных отклонений (s), а также в виде относительных величин. Статистическая обработка осуществлялась в программном пакете Statistica v. 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента, z-критерия. Вычислялось снижение относительного и атрибутивного рисков для клинических симптомов болезни в 1 группе в сравнении с 2 группой. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В таблице 1 приведена характеристика обследованных больных с аллергическим ринитом. По своим исходным клиническим, демографическим показателям группы больных были сравнимы между собой.

**Исходная характеристика обследованных больных в группах**

Показатели	Группы больных		Критерий	Значимость, р
	1 (n=100)	2 (n=40)		
Средний возраст, лет	42,3±7,4	44,9±8,4	t=1,8	0,073
Степень тяжести ринита:				
средняя, чел. (%)	80 (80%)	25 (62,5%)	Z=1,9	0,052
тяжелая, чел. (%)	20 (20%)	15 (37,5%)	Z=1,9	0,052
Клинические симптомы, баллы:				
Ринорея	2,2±0,3	2,3±0,3	t=1,8	0,077
Заложенность носа	2,9±0,5	3,0±0,6	t=1,0	0,315
Зуд в полости носа	3,1±0,6	2,9±0,6	t=1,8	0,077
Чихание	3,3±0,6	3,1±0,5	t=1,9	0,064

У всех больных на фоне проводимой терапии отмечалось значимое улучшение течения аллергического ринита. Установлено, что применение обоих изучав-

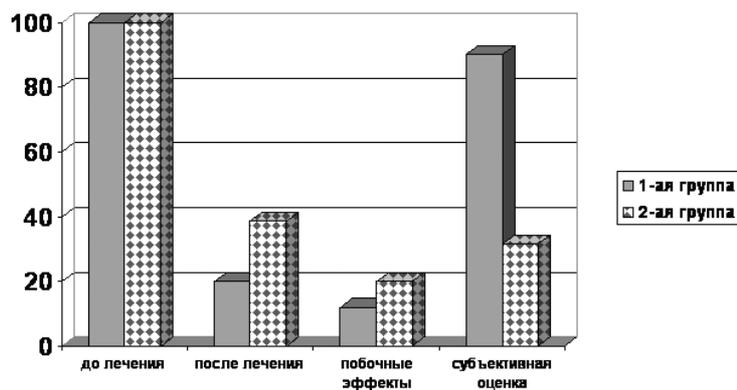


Рис. 1. Оценка регресса симптомов, побочных эффектов и субъективная оценка переносимости в группах.

шихся режимов терапии сопровождается уменьшением таких симптомов аллергического ринита, как ринорея, чихание, зуд в полости носа.

При этом в группе больных, получавших комбинацию лоратадин/будесонид, деконгестивный эффект наступал в течение первых 3-5 суток и сохранялся на протяжении всего исследования, в то время как во 2 группе на фоне приема комбинаций клоропирамин-клемастин/оксиметазолин-ксилометазолин — деконгестивный эффект наступил в течение первого дня, но за контрольный период суточная потребность в деконгестантах увеличилась, сократилось время между приемом

Таблица 1

препаратов, наряду с большим количеством побочных эффектов, таких как сонливость днем, нарушение сна ночью, ощущение усталости, повышенная утомляемость, сухость и жжение слизистых оболочек, тахикардия. Если принять исходные значения суммы симптомов болезни в баллах у больных за 100%, то

после лечения их выраженность оценивалась в 20% у больных 1 группы и в 38,4% — во 2. Снижение относительного риска на фоне комбинированной терапии лоратадин/будесонид составило 1,92, а атрибутивного риска 18,4% ( $z=2,05, p=0,041$ ).

Данная комбинация хорошо переносилась больными, отмечено отсутствие седативного эффекта, другие побочные явления были выражены минимально: раздражение носа и горла отметили 4 (4%), сухость слизистых — 7 (7%), носовое кровотечение — 1 (1%) больных. В целом было выявлено 12% побочных эффектов в 1 группе и 20% — во 2 ( $z=0,955, p=0,340$ ) (рис. 1).

Таким образом, применение комбинации лоратадин/будесонид позволяет эффективно контролировать симптомы аллергического ринита. Применение такой комбинации целесообразно и позволяет оптимизировать схемы противовоспалительной терапии аллергического ринита.

**THE EXPERIENCE OF THE USING COMBINATIONS LORATADIN/BUDESONID (LOMILAN / TAFEN NAZAL) IN TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS**

O.I. Bushkova, M.A. Lyadova  
(Angarsk Centre of Clinical Immunology and Allergology)

These data provide the evidence of efficacy of the treatment of patients with allergic rhinitis.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вознесенский Н.А. К вопросу о безопасности ингаляционных и интраназальных глюкокортикостероидов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2005. — № 2. — С.1-4.
2. Емельянов А.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения аллергического ринита // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2004. — № 1. — С.14-21.
3. Емельянов А.В. Взаимосвязь атопических заболеваний: бронхиальная астма и аллергический ринит // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии Конгресс РААКИ: Сборник трудов. — М., 2002. — Т. I. — С.76-90.
4. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и др. Распространенность аллергических заболеваний среди взрослого населения Санкт-Петербурга // Аллергология. — 2002. — № 2. — С.10-15.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: Пособие для врачей. — СПб.: РИА-АМИ, 2003. — 48 с.
6. Коростовцев Д.С. Интраназальные глюкокортикоиды — клинические аспекты применения при аллергических ринитах // Аллергология. — 2002. — № 2. — С.39-42.
7. Global Initiative for asthma // NHLB/WHO Workshop Report. — National Heart Lung Blood Institute, 2002. — 176 p.

# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ЛЕВЕНТА А.И. – 2008

## К ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ ТИБЕТСКОЙ МЕДИЦИНЫ СОТРУДНИКАМИ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

А.И. Левента

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Г.З. Суфианова)

**Резюме.** Рассматривается роль сотрудников кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета в изучении наследия тибетской медицины. Сотрудники кафедры фармакологии ИГМУ И.А. Обергард, М.Н. Варлаков, С.И. Верхозин показали самобытность и индивидуальность тибетской медицинской системы. Им доказана необходимость изучения тибетской медицины, проведена огромная работа по систематизации средств и методов лечения на фактическом материале. Собранные сведения о лекарственных растениях и их применении, данные экспериментального фармакологического исследования образцов лекарственного растительного сырья позволили часть растений внедрить в медицинский научный оборот.

**Ключевые слова:** Иркутский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, история, И.А. Обергард, М.Н. Варлаков, С.И. Верхозин, тибетская медицина.

В течение последнего времени Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) проводит активную политику по изучению и интеграции опыта традиционных медицинских систем. Еще в 1991 г. в докладе Генерального директора ВОЗ «О традиционной медицине и современном здравоохранении» на 44-й Всемирной Ассамблее по здравоохранению была предпринята попытка наметить концепцию развития политики ВОЗ в данном направлении [1,17].

Это вылилось в рекомендации государствам-участникам ВОЗ о пересмотре национальных программ, законодательства и решения по характеру и объему использования традиционной медицины в их системе здравоохранения [17].

Традиционные медицинские системы стоят на более высокой ступени развития по сравнению с традиционной народной медициной. Еще на заре цивилизации врачебный опыт народов некоторых регионов был систематизирован в крупные своды, в которых можно выделить и теоретические основы, и практические рекомендации (в том числе рецептурные справочники и описание растений). Эти основы на столетия определили развитие медицины не только у себя на родине, но и в соседних и даже более отдаленных странах, связанных с ними политическими, культурными, торговыми отношениями [2,3,4,5,6].

В настоящее время, в России исторически существуют несколько самобытных медицинских систем, в том числе ряд так называемых «восточных», истоки которых уходят в прошлое. Одна из них – тибетская или индо-тибетская. С начала прошлого века эта медицинская система неустанно привлекает внимание различных специалистов: востоковедов, историков, филологов, врачей, фармацевтических специалистов.

Действительно, синтез знаний народов и культур в Тибете, находившимся на своеобразном пересечении древних мировых культур – буддийской Индии, Китая, домусульманских (зороастрийских) Ирана, мусульманских стран Передней Азии, позволил возникнуть высокоразвитой врачебной системе. Данная система, в том числе, большое внимание уделяла профилактике заболеваний, повышению физической выносливости, увеличению адаптационных возможностей организма и восстановлению сил после утомления.

В 12-13 веке тибетская медицина проникает в Монголию и далее в Бурятию, позднее Туву и Калмыкию, вместе с буддизмом, который был принят в качестве официальной религии империи Юань. О силе влияния буддизма и неразрывно связанных с ним медицинских воззрений говорит тот факт, что основатель императорской династии Юань – внук Чингисхана и пятый по счету великий монгольский хан Хубилай (1260-1294 гг.) провозгласил одного

из тибетских патриархов школы Сакья-па по имени Дрогон Чогьял Пхагпа (в некоторых источниках Пагпа-лама) своим духовным учителем. Естественно, что знания, почерпнутые монголами, передавались и другим народам, в том числе населяющих территорию нынешней России, но, не оставив существенных письменных памятников, впоследствии забылись [2,5].

Являясь неотъемлемой частью культуры обширной части Центральной Азии и Дальнего Востока, накопив огромный опыт, имея признаки сложившейся медицинской системы (классификацию болезней и их причин, выработанные методы лечения и манипуляций, основополагающие медицинские трактаты, средства для лечения заболеваний и способы их приготовления, рецептурные справочники), индо-тибетская медицина стала объектом изучения не только как этнокультурный феномен, но и как предмет, научное изучение которого способно обогатить европейское естествознание.

Несомненный приоритет в изучении тибетской медицины принадлежит российским ученым и исследователям. Они имели возможность не только непосредственно общаться с носителями традиций на территории России, но и доступ к фактическому материалу (медицинским практикам и лекарствам). В то же время, европейские ученые были лишены такой возможности, вследствие географических и природно-климатических условий трудностей достижения Тибета, а также политики тибетских властей, направленной на ограничение доступа иностранцев. История пестрит неудачными попытками путешественников попасть в Тибет. Многие из этих попыток окончились трагически, так, погибли английский путешественник, доктор Муркрофт (1826), Крик и Бури (1854), француз Дюитрель де Ренс (1894), голландец П. Ринхард (1898) [16].

17 июля 1687 в г. Иркутск прибыло посольство А.Ф. Головина в Китай. В составе посольства находился врач О.О. Реман (J. Rehmann) (1779-1831), который не только приобрел тибетскую аптечку, но и попытался ее подробно описать и изучить. В 1811 г. в Санкт-Петербурге он издал ее описание с половиной определенных средств на немецком языке под названием «Описание тибетской аптечки» («Beschreibung eines tibetanischen Handapothekes. Ein Beitrag für Arzneikunde des Orients», St.-Petetsburg. 1811). Это было одно из первых исследований европейскими учеными средств тибетской медицины и их рецептуры [1,2].

Иркутский архиепископ Нил (Николай Федорович Исакович) представил широкой общественности свои труды «О буддизме» (1858 г.) и «Врачебное искусство забайкальских лам» (1857 г.). Обе работы стали первыми шагами в изучении теоретических основ тибетской медицины [1,20].

С основанием 26 августа 1919 года медицинского отделения при Иркутском государственном университете, изучение средств тибетской медицины для внедрения их в научную медицинскую практику приобретает новый импульс. Огромную роль в этом сыграли сотрудники кафедры фармакологии.

Работавший в 1919-1923 гг. заведующим кабинетом фармакологии медицинского факультета ИГУ Обергард Исидор Александрович (1888-1937) исследовал растения, применяемые в народной и тибетской медицине, произрастающие на территории Иркутской области (в настоящее время работа хранится в фондах библиотеки В.И. Ленина в Москве).

Академик И.А. Обергард родился в г. Львове в семье потомственных аптекарей. Фармацевтическое образование (магистр фармации) получил в Львовском университете. С 1923 г. заведовал Химической лабораторией Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ), впоследствии кафедрой фармацевтической химии Московского фармацевтического института (1936-1937), являлся председателем Фармацевтического комитета Наркомздрава. Автор первого советского учебника в области фармации «Технология лекарственных форм». При его активном участии в 1919 г. создан первый журнал «Фармацевтический вестник». Находясь в Иркутске, И.А. Обергард вел большую организаторскую и педагогическую работу. Совместно с заведующим кафедрой фармакологии Н.П. Шавровым и И.А. Нестеровым он пытался организовать первую советскую фармацевтическую школу при медицинском факультете ИГУ в Иркутске (архив ИГУ).

Находясь в Ленинграде на должности заведующего химической лабораторией ВИЭМ в 1932 г. И.А. Обергард был привлечен в качестве эксперта по проекту изучения тибетской медицины в СССР по записке известного ее знатока Н.Н. Бадмаева, направленной в Совнарком [15].

В своем заключении Обергард отметил, что предложение по изучению тибетской медицины «...нужно приветствовать, как открывающее перспективы подчинить медицинскую практику по этой системе общественному и научному контролю». Он также отметил, что научным методом изучения средств тибетской медицины является экстрагирование из них действующего начала. Кроме того, Обергардом предлагались к изучению только растения из арсенала тибетской медицины, произрастающие в нашей стране, что имело различие с позицией Н.Н. Бадмаева [15]. Заключение И.А. Обергарда послужило отправной точкой для организации планомерного изучения средств тибетской медицины в СССР в 30 гг., в том числе для организации экспедиций в Забайкалье и Тункинскую долину.

Руководство этими экспедициями осуществлял другой сотрудник кафедры фармакологии ИГМУ, ученик профессора Н.П. Шаврова – М.Н. Варлаков (1906-1945) [7].

Михаил Николаевич Варлаков – родился в 1906 г. в селе Воскресенском Челябинского уезда Оренбургской губернии. В 1928 г. он окончил Иркутский государственный университет. Будучи студентом, он проявил интерес к научно-исследовательской работе и был оставлен при кафедре фармакологии. В 1930 году М.Н. Варлаков был назначен врачом на Забайкальскую железную дорогу. Работая врачом, он обратил внимание на средства и методы тибетской медицины, популярные в то время среди местного и коренного населения. Варлаков сумел, насколько это было возможно, ознакомиться с ее историей, принципами и лекарственными средствами. Одним из первых он понял, что отождествление тибетской медицины с народной медицинской или китайской медициной неправомерно, так индотибетская медицина представляет индивидуальную медицинскую систему [7,15]. Желая привлечь внимание к данному вопросу, М.Н. Варлаков в 1931 г. выступил с докладом на заседании Новосибирского медицинского общества. В 1931 г. он был назначен заведовать фармакологической лабораторией в Новосибирском филиале научно-исследовательского химико-фармацевтического института (НИХФИ). За короткий срок М.Н. Варлаковым была проделана огромная работа по различным аспектам тибетской медицины. Он побывал в Агинском, Цугольском, Халун-Норском дацанах, узнал биографии крупнейших бурятских и монгольских представителей тибетской школы врачевания, собрал и систематизировал многочисленные

письменные источники. В короткий срок им опубликовано множество научных работ [8-14].

Под руководством М.Н. Варлакова осуществлялись экспедиции, среди которых Забайкальская экспедиция, работавшая в 1931 г. в Агинской степи, и Нижнесаянская экспедиция, работавшая в 1932 г. в Тункинской долине [21]. В результате этих экспедиций было собрано множество растений, применяемых тибетскими лекарями, для каждого записано название на тибетском, бурятском, монгольском и русском языке [2,8-14]. В экспедициях принимал участие выдающийся ученый-ботаник член-корреспондент АН СССР Н.П. Крылов. Это событие описано его ученицей Л.П. Сергиевской: «...В 1931 г. Н.П. Крылов был приглашен консультантом в экспедицию Новосибирского филиала Химико-Фармацевтического института по изучению лекарственных и эфирноносных растений Забайкалья. Он с радостью принял это предложение и пригласил с собой меня. Экспедицию возглавлял врач-фармаколог М.Н. Варлаков, большой энтузиаст своего дела. Он изучал в Забайкалье, в Агинском округе тибетскую медицину, искусно выведывая сведения о лекарственных растениях у бурятских лекарей. В тибетской медицине употребляются сотни видов растений. Наиболее интересные из них заготавливались для биохимического и фармакологического исследования... Везде на стоянках нас окружала толпа бурят разных возрастов. Многие приходили лечиться к М.Н. Варлакову, сильно задерживая наше движение. По дороге же встречные буряты останавливали нас, расспрашивая, куда и зачем мы едем, после чего поворачивали своих коней и сопровождали нас иногда на десятки километров...».

Огромны заслуги М.Н. Варлакова и как методиста-исследователя. Им предложен целый ряд методов для исследования лекарственных растений в полевых и лабораторных условиях. М.Н. Варлаковым разработаны способы исследования кровоостанавливающих, а также вяжущих растений, которые весьма доступны [18,19].

За свою непродолжительную жизнь он опубликовал сорок восемь научных статей в различных журналах. Последний труд, посвященный разработке методов биологической оценке лекарственных растений, остался незаконченным. В 1963 опубликованы избранные труды М.Н. Варлакова.

М.Н. Варлаков (1930-1933) впервые экспериментально изучил фармакологические свойства термопсиса (*Thermopsis lanceolata* R. BR) на лабораторных животных и предложил ввести его в клиническую практику в качестве заменителя ипекакуаны [18,19,22,23,24].

Термопсис в виде отвара (5:400) издавна применялся тибетскими лекарями и в народной медицине Забайкалья в качестве отхаркивающего средства при пневмониях различного генеза, кожных заболеваниях, а также при головной боли и головокружении. М.Н. Варлаковым опубликованы работы по термопсису:

1. К вопросу о замене импортной ипекакуаны // Сов. Фармация. – 1933. – № 5.
2. *Thermopsis lanceolata* R. Вt. // Хим. Фармацевт. пром-сть. – 1933. – № 4.

В Новосибирской государственной областной научной библиотеке, хранится библиофильская коллекция М.Н. Варлакова, состоящая из 42 ксилографов (оттисков с гравюр на дереве) конца 19 века на тибетском, старомонгольском, меньчжурском языках, требующая дополнительного исследования.

Несомненным толчком для работы кафедры фармакологии по изучению тибетской медицины была работа в Иркутском государственном университете выдающегося востоковеда Г.Ц. Цыбикова в 1928 г. на педагогическом факультете.

Г.Ц. Цыбиков (1873-1930) – путешественник, первым посетивший столицу Тибета – Лхасу. Путешествие в Тибет, предпринятое на средства Русского Географического Общества, продолжалось 888 дней. Автор около 30 научных трудов. Главный труд «Буддист-паломник у святынь Тибета» принес ему мировую известность, а публикация 11 уникальных фотографий Лхасы спасла в 1905 г. журнал «National Geographic» от банкротства. Был удостоен высшей награды Русского Географического Общества – премии имени Н.М. Пржевальского и золотой медали «За блестящие результаты путешествия в Лхасу», итогом которого были фундаментальные труды по истории и культуре

Тибета, грамматике монгольских и тибетского языков.

Г.Ц. Цыбиков, имея незаконченное медицинское образование (обучался в 1892-1893 г. на медицинском факультете

Исаакович предпринимает попытку экспедиции с целью изучения растений тибетской медицины и внедрения их в научную медицинскую практику. К сожалению, эта экспедиция закончилась трагически, а С.И. Верхозин – погиб.

Несомненно, что в изучение наследия тибетской медицины весомый вклад внесли российские ученые. Они показали самобытность и индивидуальность тибетской медицинской системы, включавшей как теорию, так и практику лечения с соответствующими лекарственными средствами. В их числе сотрудники кафедры фармакологии ИГМУ И.А. Обергард, М.Н. Варлаков, С.И. Верхозин

Ими доказана необходимость изучения тибетской медицины, проведена огромная работа по систематизации средств и методов лечения на фактическом материале (медицинским трактатам, рецептурным справочникам, практикам и лекарственным растительным сырьем), собранном во



Рис. 1. Коллектив кафедры фармакологии в 1928 году. В центре сидит заведующий кафедрой, профессор Н.П. Шавров за ним стоит М.Н. Варлаков.

Томского университета), интересовался теоретическими основами тибетской медицины и привез из Лхасы несколько тибетских медицинских трактатов [16].

Именно после появления Цыбикова в ИГУ ассистент кафедры фармакологии и фармхимии Верхозин Сергей

время экспедиций в период 20-30 гг. Собранные сведения о лекарственных растениях и их применении, данные экспериментального фармакологического исследования образцов лекарственного растительного сырья позволили часть растений внедрить в медицинский научный оборот.

## THE HISTORY OF STUDYING THE TIBETAN MEDICINE BY THE EMPLOYEES OF FACULTY OF PHARMACOLOGY OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

A.I. Leventa

(Irkutsk State Medical University)

The role of employees of faculty of pharmacology ISMU in studying a heritage of the Tibetan medicine is considered. Employees of faculty of pharmacology ISMU of I.A. Obergard, M.N. Varlavok, S.I. Verhozin have shown originality and individuality of the Tibetan medical system. They proved necessity of studying of the Tibetan medicine, huge work on ordering means and methods of treatment on an actual material. The collected data on herbs and their application, data of experimental pharmacological research of samples of medicinal vegetative raw material have allowed to introduce a part of plants in a medical scientific turn.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аюшева Л.В. Роль тибетского врачевания в отечественной медицине (VII-XX век): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
2. Асеева Т.А., Блинова К.Ф., Яковлев Г.П. Лекарственные растения тибетской медицины. – Новосибирск, 1985. – 154 с.
3. Асеева Т.А., Дашиев Д.Б., Кудрин С.М. и др. Лекарствоведение тибетской медицины. – Новосибирск, 1989. – 196 с.
4. Асеева Т.А., Найдакова Ц.А. Пищевые растения в тибетской медицине. – Новосибирск: Наука, 1991. – 129 с.
5. Бадмаева Л.Д. Монгольская терминология медицинского трактата «Чжудши». – Улан-Удэ, 1994. – 153 с.
6. Баторова С.М., Яковлев Г.П. «Дзейцхар Мингчжан» памятник тибетской медицины». – Новосибирск, 1985. – 87 с.
7. Ботанико-фармакогностический словарь: Справ. пособие. / К.Ф. Блинова, Н.А. Борисова, Г.Б. Гортинский и др. Под ред. К.Ф. Блиновой, Г.П. Яковлева. – М.: Высшая школа, 1990. – 272 с.
8. Варлаков М.Н. Очерк истории тибетской медицины и письменные ее источники // Жизнь Бурятии. – 1930. – Т. 56. – С.133-138.
9. Варлаков М.Н. Пути изучения тибетской медицины // Сибирский медицинский журнал. – 1931. – № 3. – С.17-25.
10. Варлаков М.Н. Фармация и рецептура тибетской медицины // Советская фармация. – 1931. – № 21-22. – С.32-33.
11. Варлаков М.Н. Краткий очерк истории тибетской медицины // Советская клиника. – 1932. – Т.17, № 1(93). – С.3-11.
12. Варлаков М.Н. Частная патология и терапия тибетской медицины // Советская клиника. – 1932. – Т. 17, № 1. – С.12-38.
13. Варлаков М.Н. Лекарственные растения Восточного Забайкалья. Из материалов экспедиции – НИХФИ. 1931 // Химическая промышленность. – 1932. – № 2-3. – С.84-91.
14. Варлаков М.Н. Лекарственные растения Восточного Забайкалья // Химическая промышленность. – 1932. – № 2-3. – С.154-156.
15. Грекова Т.И. Тибетская медицина в России. – СПб.: Атон, 1998. – 400 с.
16. Доржиев Ж.Д., Кондратов А.М. Гомбожаб Цыбиков. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1990. – 240 с.
17. Законодательство по препаратам на основе лекарственных растений // Провизор. – 2002. – № 16. – С.32.
18. Казаринова Н.В., Ломоносова М.Н., Триль В.М. и др. Лекарственные растения Сибири для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. – Новосибирск: Наука, Сиб. Отд-ние, 1991. – 240 с.
19. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. – Новосибирск: Наука, 1991. – 431 с.
20. Нил (архиепископ). Врачебное искусство у Забайкальских лам // Вестник РГО. – 1857. – 420. Разд.5. – С.28-33.
21. Орехов А.П. Химия алкалоидов растений СССР. – М., 1965. – С.8.
22. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1987. – 400 с.
23. Телятьев В.В. Целебные клады. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1991. – 400 с.
24. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. – Киев: Колос, 1993. – 384 с.

## ЛЕКЦИИ

© МАРТЫНОВИЧ Н.Н., ПРОКОПЬЕВА О.В.- 2008

### ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ (ЛЕКЦИЯ 2)

Н.Н. Мартынович, О.В. Прокопьева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии № 1, зав. — д.м.н. проф. Н.Н. Мартынович, кафедра детских болезней, зав. — д.м.н. проф. Л.А. Решетник)

**Резюме.** Представлены вопросы механизмов развития основных синдромов хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности (ХПН), этапы и принципы лечения ХБП и ХПН у детей.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, дети, лечение.

Возможность развития хронической почечной недостаточности (ХПН) — важнейший момент в понимании термина «хроническая болезнь почек» (ХБП). Раннее выявление ХБП позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек. Более того, снижение клубочковой функции у детей может быть восстановлено при длительном использовании органопротекторной терапии [5,7,9,18]. Уточнение механизмов патогенеза и факторов риска ХБП и ХПН дало возможность разработать схемы консервативной терапии и подходы к профилактике, позволяющие в какой-то мере контролировать течение болезни, значительно отдалить начало заместительной почечной терапии (ЗПТ), уменьшать количество осложнений.

Лечение ХБП предусматривает: назначение специфической терапии, направленной на коррекцию первичного заболевания, которое привело к развитию ХБП; выявление и лечение сопутствующих заболеваний; замедление утраты функции почек; профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний; профилактику и лечение осложнений сниженной функции почек (гипертензии, анемии, ацидоза, задержки физического развития); подготовку к терапии терминальной почечной недостаточности (креатинин более 0,35 ммоль/л); замещение функции почек путем диализа или трансплантации при наличии симптомов уремии (креатинин выше 0,44 ммоль/л, олигурия) [12].

На основе стадии ХБП для каждого пациента должен быть разработан план лечебных мероприятий: 1) образовательные мероприятия для ребенка и родителей; 2) психологическая подготовка родителей и ребенка; 3) коррекция/ликвидация протеинурии (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента-ИАПФ, сартаны — блокаторы рецепторов ангиотензина — БРА, моксонидин, фелодипин; гликозаминогликаны; кетостерил); 4) коррекция сниженной относительной плотности мочи (ингибиторы АПФ, сартаны, моксонидин, фелодипин, дилтиазем, леркандипин, гликозаминогликаны); 5) коррекция гипертензии (ингибиторы АПФ, сартаны, моксонидин, фелодипин, дилтиазем, леркандипин); 6) коррекция анемии (препараты железа, фолиевая кислота, эритропоэтин); 7) коррекция роста до нормальных возрастных значений (гормон роста); 8) коррекция азотистых шлаков до нормальных значений: сорбенты, кетостерил+низкобелковая диета, последняя только при IV степени ХПН; 9) коррекция кальций-фосфорного обмена и гиперпаратиреозидизма: кальций-активный метаболит витамина D; 10) коррекция свертывающей системы крови (тиклопидин, аспирин, клопидогрель); 11) коррекция холестерина и гипергликемии (гипогликемические препараты, статины); 12) коррекция оксидативного стресса, дефицита карнитина и гипергомоцистенемии (фолиевая кислота, L-карнитин) [1,7,14,18]. Следует отметить, что по мере снижения функции почек требуется уменьшение дозы препара-

тов в соответствии с их клиренсом, а для ингибиторов АПФ и БРА переход на медикаменты, имеющие преимущественно внепочечный путь выведения (моэксиприл, моноприл, квадроприл; телмисартан, эпросартан). Перечисленные мероприятия выполняются постоянно в возможно более полном объеме в преддиализном периоде и частично после назначения заместительной терапии (диализ, трансплантация почки). Дети легче переносят гипотензивный эффект ИАПФ и сартанов, поэтому применяемые дозы у них обычно выше. Известно, что для достижения антипротеинурического и антисклеротического эффектов требуются более высокие, чем для достижения антигипертензивного эффекта, дозы препаратов [8,10,15,20].

*Лечебное питание* для детей с болезнями почек в стадии ХПН является одним из основных видов консервативной терапии, оказывает выраженное противоазотемическое действие, позволяет снизить скорость прогрессирования ХПН, корригировать водно-электролитные нарушения. Доказано, что *малобелковая диета* (МБД) при ее высокой энергетической ценности предупреждает развитие структурных изменений в оставшихся функционирующих клубочках за счет снижения эффективного плазмотока, капиллярного давления и клубочковой фильтрации [3,11,13,23]. Назначение МБД наиболее приемлемо у детей старшего возраста при клиренсе креатинина 50-60 мл/мин и концентрации сывороточного креатинина 0,18-0,20 ммоль/л (ХБП II-III стадий). Суммарное потребление белка должно соответствовать 0,8 г/кг массы тела и обеспечиваться не только обычными продуктами питания, но и применением кетостерила (1 табл. на 5 кг массы тела), способствующего поддержанию нейтрального азотистого баланса. При снижении СКФ до 25-30 мл/мин ограничение белка в старшей возрастной группе не должно превышать 0,6 г/кг массы тела с обязательным использованием препарата кетостерил. У детей младшего и среднего возраста количество белка должно отвечать не только уровню СКФ, но и его физиологическим потребностям (2,0-1,0 г/кг). Независимо от возраста и уровня СКФ количество потребляемого белка не должно быть ниже 20 г/сут. При использовании МБД 60% от общего потребления протеина должны составлять белки, содержащие все незаменимые аминокислоты [14].

Необходимым условием эффективности диеты является высокая энергетическая ценность рациона (120-142 ккал/кг), которая осуществляется за счет повышения квоты *животного жира* или *углеводов*. Между тем высокое содержание углеводов в диете, являющихся источником образования триглицеридов, может само по себе увеличивать уже имеющуюся гипертриглицеридемию с последующим атероматозным поражением сосудов. С целью предупреждения катаболических процессов жировому компоненту диеты уделяется большое внимание. Приходится согласиться с парадоксальным фактом необходимости увеличивать количество жира в

условиях имеющейся гиперлипидемии. Обогащение диеты низкокалорийными растительными маслами обеспечивает организм ребенка полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), в ответ на введение которых повышается отделение желчи, способствующее усиленному выделению из организма холестерина. Кроме того, включаясь в эфиры холестерина, ПНЖК способствуют усилению утилизации липидов в процессах синтеза и энергообразования [3].

Потребление натрия следует индивидуализировать (2–6 г/сут). Необходимость в ограничении поступления калия с пищей возникает при превышении нормально уровня в сыворотке крови (IV–V стадии ХБП). Количество потребляемого фосфора ограничивается до 800–1000 мг/сут. Диетическое ограничение фосфора у больных с уреимией сопровождается заметным возрастанием содержания  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке крови, нормализацией уровня паратиреоидного гормона, улучшением кальциевого ответа на паратиреоидный гормон, нормализацией кишечного всасывания кальция. Потребность в кальции составляет не менее 1500 мг/сут. Потребность в большинстве витаминов у пациентов с I–III стадиями ХБП обычно соответствует таковой для взрослых. На поздних стадиях ХБП противопоказаны добавления витаминов А и Е [2, 14].

Для оценки состояния питания используют следующие показатели: лабораторные данные (концентрация альбумина, креатинина, мочевины, холестерина, трансферрина сыворотки крови, содержание гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, желательное исследование аминокислотного профиля плазмы); антропометрические показатели (измерение роста и массы тела, кожно-жировых складок, вычисление по формулам роста-весовых показателей, окружностей плеча, отклонения массы тела больного от рекомендуемой, индекса массы тела). Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, общей калорийности рациона родители пациентов заполняют пищевые дневники, где указывается качественный и количественный состав пищи. Для расчета абсолютных и относительных показателей потребления питательных веществ с продуктами используются таблицы [1].

Анемией у детей до 6-летнего возраста считается уровень гемоглобина менее 110 г/л, от 6 лет до пубертатного возраста – ниже 120 г/л согласно рекомендациям ВОЗ и менее 110 г/л – в соответствии с EBPQ, 1999. До назначения специфического лечения эритропоэтинстимулирующим агентом (ЭСА) у пациентов с анемией на фоне ХБП следует провести клинические и диагностические исследования, которые позволят обосновать тактику лечения и определить существующие дефициты (например, железа). Для диагностики анемии используют следующие лабораторные параметры: концентрация гемоглобина – для установления степени анемии; MCV (средний объем эритроцита) и MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) – для определения типа анемии; абсолютное число ретикулоцитов – для оценки активности эритропоэза; содержание ферритина плазмы/сыворотки – для определения депо железа; процент гипохромных эритроцитов или сатурация трансферрина или содержание ретикулоцитов – для оценки функциональной доступности железа; С-реактивный белок плазмы/сыворотки – для определения воспаления. В лечении анемии у пациентов с ХБП целевым является уровень гемоглобина более 110 г/л (гематокрит более 33%), который должен быть достигнут не позднее 4 месяцев после начала лечения независимо от возраста, пола и расы пациента. Дальнейший прирост гемоглобина определяется индивидуально, учитывая пол, возраст, расу, активность пациента и сопутствующую патологию. Пациенты с ХБП должны иметь сбалансированный железный статус, чтобы поддерживать концентрацию гемоглобина выше 110 г/л и гематокрит 33%. Для достижения целевого гемоглобина следу-

ет назначать терапию препаратами железа для обеспечения: сывороточного ферритина более 100 мкг/л; количества гипохромных эритроцитов менее 10% (или сатурации трансферрина более 20%, или концентрации гемоглобина ретикулоцитов более 29 пг в клетке). Для достижения приведенных минимальных уровней целесообразно ориентироваться на уровень ферритина 200–500 мкг/л, содержание гипохромных эритроцитов менее 2,5% (или сатурации трансферрина 30–40%, или концентрации гемоглобина ретикулоцитов 35 пг/клет.) [3, 13, 14, 22].

Современные препараты эритропоэтина – это высокоочищенные гликопротеиды, состоящие из полипептидных цепей и углеводной части (альфа или бета), на концах которой расположены сиаловые группы, предотвращающие инактивацию гормона. В соответствии с классификацией выделяют: эпоэтины-альфа, эпоэтины-бета, эпоэтины-омега. Они сопоставимы по антианемическому эффекту, дозам, способам введения, частоте побочных эффектов и фармакодинамике. Показателем эффективности терапии эритропоэтином у детей с ХПН является прирост гемоглобина более 12–20 г/л в месяц (гематокрита более 2%). Перед назначением эритропоэтина необходимо провести коррекцию дефицита железа, белка и витаминов. Доза железа должна составлять не менее 200 мг элементарного железа в сутки для подростков и 2–3 мг/кг – для детей. Коррекция дефицита белка проводится путем назначения незаменимых аминокислот (кетостерил) и специальных пищевых смесей. С целью пополнения содержания витамина В12 применяют цианкобаламин и оксикобаламин. Цианкобаламин назначается в дозе 400–500 мкг один раз в сутки на протяжении 4–6 недель. Оксикобаламин применяется в дозе 1 мг в сутки через день. В поддерживающем режиме цианкобаламин вводят один раз в неделю в течение 2 месяцев, а потом 2 раза в месяц по 400–500 мкг. Оксикобаламин можно вводить реже: на протяжении первых 3 месяцев – 1 раз в неделю, потом 1 раз в месяц по 500 мкг. С целью пополнения дефицита фолиевой кислоты ее назначают по 5–15 мг/сут в течение 2–3 недель [14, 22].

У детей на диализном и диализном этапах лечения при уровне гемоглобина <90 г/л целесообразно назначение ЭСА в дозе 50 МЕ/кг/нед подкожно, при уровне гемоглобина <90 г/л – 100 МЕ/кг/нед у подростков и детей с массой тела свыше 20 кг, у детей с массой тела до 20 кг – 200 МЕ/кг/нед. Кратность введения ЭСА составляет от 1 до 3 раз в неделю. При достижении целевого уровня гемоглобина переходят на поддерживающее лечение: дозу снижают на 50%, которую можно вводить 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели. При недостаточном повышении уровня гемоглобина и гематокрита (прирост гемоглобина <12–20 г/л или гематокрита <2% в месяц) дозу ЭСА необходимо увеличить в 1,5–2 раза по сравнению с предыдущей до достижения эффекта. Контроль уровня гемоглобина и гематокрита на фоне лечения ЭСА следует проводить через 1–2 недели от начала лечения или после изменения дозы и до достижения целевых значений гемоглобина и гематокрита. После ликвидации анемии мониторинг гематокрита и гемоглобина проводится с частотой 1 раз в 4 недели. L-карнитин, аскорбат и андрогены не рекомендуются в лечении анемии согласно K/DOQI, 2006.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена занимает одно из ведущих мест в патогенезе ХПН у детей. Признаки развития гиперпаратиреоза появляются при уровне клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Выделяют три главных типа ренальной остеодистрофии, сопровождающей ХПН: адинамическая болезнь (медленная резорбция с отсутствием ремодуляции); остеомаляция (нормальная или сниженная резорбция); фиброзный остит – osteitis fibrosa (быстрая резорбция костей) [4, 10, 11, 20]. В генезе задержки роста детей с ХПН немаловажное значение имеют следующие факторы: 1) нарушение водного (несахарный диабет), электролитного

(гипокалиемию, гипонатриемию) и минерального (гипофосфатемию, гипокальциемию) обмена; 2) метаболический ацидоз; 3) остеопатии; 4) изменения гормонального профиля (снижение содержания соматомедина в плазме и др.). Задержка роста у детей с ХПН ухудшает качество жизни пациентов, ограничивает возможности адекватного формирования сосудистого доступа, необходимого для проведения гемодиализа. Лечение ренальной остеодистрофии у детей включает: назначение диеты с ограничением фосфора до 0,8-1 г (при условии гиперфосфатемии); коррекцию ацидоза; карбонат кальция 1500 мг в сутки; применение recombinantного гормона роста из расчета 1 МЕ/кг в неделю постоянно до соответствующего возрасту роста; витамин D и его метаболиты в индивидуальной дозе под контролем показателей кальция, фосфора и щелочной фосфатазы крови [3].

**Артериальная гипертензия (АГ)** имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане ускорения прогрессирования ХПН, развития сердечно-сосудистой недостаточности, почечной эклампсии или энцефалопатии. При отсутствии эффекта от бессолевой диеты назначают *гипотензивные* препараты, выбор которых определяется их минимальным побочным действием, учетом пути их элиминации (почки, печень). В период ХПН начальная доза препарата составляет 1/4-1/2 от возрастной. С учетом индивидуальной чувствительности под контролем артериального давления подбирают оптимальные их дозы или сочетания. При выборе гипотензивных препаратов рекомендуется принимать во внимание этиологию гипертензии. Так, при гиперальдостеронизме большой эффективностью обладает спиронолактон (верошпирон). При вазоренальной гипертензии наибольшая эффективность присуща ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. При кризовом течении АГ, в основе которого лежит выброс катехоламинов, целесообразно использование  $\alpha$ -адреноблокаторов (празозин). АГ при феохромоцитоме наиболее чувствительна к фентоламину. В случае почечной паренхиматозной гипертензии, сопровождающейся задержкой натрия и воды, препаратами выбора являются диуретики. Каптоприл как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента стал ведущим гипотензивным препаратом при гипертензии, резистентной к диуретикам,  $\beta$ -адреноблокаторам и вазодилаторам. Предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия из-за более мягкого эффекта, наступающего постепенно и продолжающегося не менее 24 часов (эналаприл). У больных с ХПН следует применять препараты с минимальной выраженностью ортостатической гипотензии, способствующей снижению скорости клубочковой фильтрации [6, 16, 17].

В комплексной терапии больных с ХПН используются *энтеросорбенты* с целью снижения уремии интоксикации и гиперазотемии. При применении энтеросорбента типа угля СКН (1-2 г/кг массы тела в сутки) у больных с заболеваниями почек в стадии тотальной ХПН отмечается уменьшение гиперкреатининемии, гиперхолестеринемии, исчезновение кожного зуда.

**Диализ и трансплантация почек** являются следующим этапом в лечении детей с болезнями почек в стадии хронической почечной недостаточности. Разработаны показания и противопоказания к этой терапии. О предстоящем переводе больного ребенка на диализ родители предупреждают за 6-12 месяцев до его начала. В условиях недостатка диализных мест в первую очередь в центр гемодиализа принимают детей, у которых нет противопоказаний к трансплантации почек. Сроки прогнозирования начала проведения диализа и трансплантации почек определяют по графику скорости прогрессирования ХПН у конкретного больного.

Задачами диспансерного наблюдения за детьми с прогрессирующими болезнями почек являются продление периода до наступления ХПН, увеличение преддиализного периода ХПН и создание оптимальных условий для проведения аллотрансплантации почки и посттрансплантационного периода. При появлении признаков ХПН в соответствии с особенностями вызвавшей ее заболеваний проводят врачебные осмотры 1 раз в 3-4 недели. Лабораторные обследования: анализы мочи (общий, по Нечипоренко); крови (общий, биохимический на электролиты, мочевины, креатинин — 1 раз в 2-3 недели, на холестерин, протеинограмму — 1 раз в 2 мес.); проведение пробы Зимницкого и Реберга — 1 раз в 3 мес. При регулярном диспансерном наблюдении своевременно диагностируются осложнения ХПН, периоды декомпенсации, которые являются показанием для госпитализации больных. В доазотемической стадии прогрессирующих болезней почек в реабилитации детей используют местные санатории, по показаниям — курорты. В последние годы придается большое значение наблюдению психолога за детьми с ХПН, с участием которого решается вопрос о выборе профессии для больного. При этом учитываются установленные склонности к определенному виду деятельности больного и степень его трудоспособности.

Внедрение в детскую нефрологию ренопротекции требует целого ряда переман, связанных с организационными проблемами, освоением новых технологий. Тем не менее, современная стратегия детской нефрологии представляется достаточно разработанной и ее реализация окажет существенное положительное влияние на судьбу пациентов с хронической болезнью почек и хронической почечной недостаточностью.

## CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN

N.N. Martynovich, O.V. Prokopyeva  
(Irkutsk State Medical University)

In the lecture the modern conceptions of the basic syndromes of chronic kidney disease (CKD) and chronic renal failure (CRF) in children, stages and principles of treatment are presented.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Архипов В.В., Береснева Е.А., Куаникалиев Р.И.* Хроническая почечная недостаточность и диализ у детей. — СПб., 2004. — 50 с.
2. *Клембовский А.И.* Митохондриальная дисфункция у детей // Материалы II съезда педиатров-нефрологов. — М., 2000. — С.88-93.
3. *Наумова В.И., Папаян А.В.* Почечная недостаточность у детей. — Л., 1991. — 288 с.
4. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. — СПб.: СОТИС, 1997. — 718 с.
5. *Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А.* Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности // Тер. архив. — 2004. — № 4. — С.83-90.
6. *Паунова С.С.* Ангиотензин II — современное представление о патогенезе нефросклероза // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 4. — С.18-22.
7. *Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г., Кучер А.Г.* Концепция хронической болезни почек в педиатрии // Нефрология. — 2005. — № 9. — С.7-12.
8. *Цыгин А.Н., Зоркий С.Н., Лучанинова В.Н.* // Нефрология и диализ. — 2003. — № 2. — С.178-182.
9. *Шилов Е.М.* Последние достижения в предупреждении прогрессирования почечных заболеваний // Практическая нефрология. — 1997. — № 1. — С.4-7.
10. *Эрман М.В.* Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. — СПб.: Специальная литература, 1997. — 414 с.
11. *Fivush B.A., Jabs U., Neu A.M.* Chronic renal insufficiency in children // *Pediatr.Nephrol.* — 1998. — Vol. 12. — P.328-337.
12. *Hogg R.J., Furth S., Lemeley K.V., et al.* // *Pediatrics.* — 2003. — № 6. — P.1416-1421.
13. *Jacobson H., Striker G.* Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease // *Amer. J. Kidney Diseases.*

- es. — 1995. — № 25. — P.103-105.
14. *Іванов Д., Акчурін О.* Хронічне захворювання нирок у дітей // *Врачебная практика.* — 2005. — № 2. — С.27-33.
  15. *Loggie J.M.H.* Hypertension in children // *Heart disease and stroke.* — 1994. — Vol. 3. — P.147-154.
  16. *Mendosa S.A.* Hypertension in infants and children // *Nephron.* — 1990. — Vol. 54. — P.289-295.
  17. *Mezzano S., Ruiz-Ortega M., Egidio J.* Angiotensin II and Renal Fibrosis // *Hipertension.* — 2001. — Vol. 38. — P.635-640.
  18. *Morris P.T.* *Kidney Transplantation: Principles and Practice* / 4th ed. Philadelphia. W. B. Saunders, 1994.
  19. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — № 39. — P.17-31.
  20. *Preston R.A., Singer I., Epstein M.* Renal parenchymal hypertension: Current concept of pathogenesis and management // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 156. — P.602-611.
  21. *Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A.* Understanding the nature of renal disease progression // *Kidney International.* — 1997. — Vol. 51. — P.2-15.
  22. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — № 19 (suppl.2).
  23. *Snively C., Gutierrez C.* Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications // *Am. Pharm. Physician.* — 2004. — Vol. 70, № 10. — P.1921-1928.

© КАЛЯГИН А.Н. — 2008

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И АНТИАГРЕГАНТОВ (СООБЩЕНИЕ 13)

А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. проф., заслуж. врач РФ Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — заслуж. врач РФ Л.А. Павлюк)

**Резюме.** В лекции обсуждаются вопросы, посвященные современным аспектам применения антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, антикоагулянты, антиагреганты, лечение.

В современных клинических рекомендациях по ведению больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1,7,14] антикоагулянты и антиагреганты отнесены к группе вспомогательных препаратов. Их использование обосновано в ситуациях, когда имеется высокая опасность возникновения тромбоэмболических осложнений на фоне существующей ХСН.

Считается, что появление мерцательной аритмии увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5 раз [27]. По данным контролируемых исследований 1992 года, частота развития инсульта в год у больных с ХСН составляет 1-2%, а инфаркта миокарда — 2-5,4%. В исследованиях SPAF риск инсульта в течение года у больных с мерцательной аритмией и ХСН составил 10,3% и достиг 17,7% в подгруппе лиц с недавно диагностированной ХСН. В исследовании PARIS с участием более 3000 больных после инфаркта миокарда аспирин значительно уменьшал риск инсультов с 1,1 до 0,6%. При этом ни смертность, ни частота кровотечений не менялись [8,9]. У больных с ХСН к 1997 году значительно увеличился риск развития инсульта и других сосудистых осложнений [E. Loh, et al., 1997]. Многие случаи внезапной сердечной смерти при ХСН могут быть следствием сосудистых, а не аритмогенных причин [J.G. Cleland, et al., 1999].

Причиной возникновения тромбоэмболических осложнений при ХСН являются, прежде всего, нарушения сердечного ритма. Хотя и само наличие ХСН из-за стаза в полостях сердца, наблюдаемого при их дилатации, является фактором, способствующим развитию внутрисердечного тромбоза, который может стать источником тромбоэмболических осложнений [13,16,19, 24].

Риски тромбоэмболических осложнений можно оценить в соответствии с таблицами 1 (для всех больных) и 2 (для больных с фибрилляцией предсердий). С учетом степени риска определяется группа препаратов, которые используются для ведения таких больных (ан-

тиагреганты или антикоагулянты). Традиционно считается, что при низких рисках возможно применение антиагрегантов, при средних — антиагрегантов или антикоагулянтов, а при высоких — антикоагулянтов или, даже сочетания антикоагулянтов и антиагрегантов.

Таблица 1

**Степень риска развития кардиогенных системных эмболий**

<p><b>Высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ревматические пороки клапанов сердца (особенно митральный стеноз) с наличием эмболий в анамнезе или постоянной/пароксизмальной мерцательной аритмией.</li> <li>- Протезы клапанов сердца (механические, биопротезы митрального клапана в первые 3 месяца после операции, биопротезы) и мерцательная аритмия или системные эмболии в анамнезе, или наличие внутрисердечного тромба.</li> <li>- Пристеночный тромб левого желудочка — острый инфаркт миокарда (передний Q-инфаркт) или аневризма левого желудочка.</li> </ul>
<p><b>Средний риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Дилатационная кардиомиопатия.</li> <li>- Неревматические пороки клапанов сердца и мерцание предсердий.</li> <li>- Хроническая сердечная недостаточность.</li> </ul>
<p><b>Низкий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Неосложненный инфаркт миокарда.</li> <li>- Гипертрофическая кардиомиопатия.</li> <li>- Пролапс митрального клапана.</li> </ul>

**Антиагреганты.** Эта группа препаратов препятствует агрегации тромбоцитов. На сегодняшний день к ней относятся ацетилсалициловая кислота (аспирин), тиенопиридины (клопедогрел, тиклопидин) и дипиридамола. Аспирин подавляет активность циклооксигеназы-1, что вызывает снижение активации тромбоксана A<sub>2</sub>, сопровождающееся снижением агрегации тромбоцитов. Тиенопиридины блокируют индуцированную АДФ активацию IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, обеспечивая контакт с фибриногеном, фибронектином, фактором Виллебранда на конечном этапе агрегации тромбоцитов. Дипиридамола подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов за счет ингибиции фосфодиэстеразы и повышения в них концентрации цАМФ и цГМФ [2].

Аспирин нашел широкое применение как средство

Таблица 2

## Режимы антитромботической терапии при фибрилляции предсердий [17]

Факторы риска (из списка, представленного ниже)	Рациональная профилактическая терапия	
Нет факторов риска	Аспирин (81-325 мг/сут)	
Один фактор среднего риска	Аспирин или антикоагулянты (МНО 2,5)	
Любой фактор высокого риска или более одного среднего	Антикоагулянты (МНО 2,5 > 25% в случае искусственного клапана сердца)	
<b>Факторы «слабого» риска</b>	<b>Факторы среднего риска</b>	<b>Факторы высокого риска</b>
Возраст 65-74 года Женский пол ИБС Тиреотоксикоз	Возраст 75 лет и более Артериальная гипертензия ХСН ФВ ЛЖ < 35% Сахарный диабет	Инсульт, транзиторные ишемические атаки или эмболия в анамнезе Митральный стеноз Искусственный клапан сердца

*Примечание:* ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МНО – международное нормализованное отношение.

профилактики тромбозов коронарных артерий у больных ИБС. В 1994 г. Международный комитет по анализу испытаний антитромботических препаратов на основании большого мета-анализа показал, что положительный эффект аспирина в отношении прогноза у кардиологических больных не зависит от дозы препарата. Снижение риска смерти, инфаркта миокарда, инсультов и тромбоэмболий для дозы 0,5-1,5 составило 21%, для дозы 0,16-0,325 – 28%, для дозы менее 0,16 – 26% [6]. Таким образом, было справедливо решено, что использование препарата в дозе от 75 до 325 мг в сутки является наиболее предпочтительным [2]. Традиционно в клинической практике используется доза 75-125 мг в сутки. В то же время необходимо помнить, что даже малые дозы аспирина по результатам исследования CONSENSUS II снижают вазодилатирующие эффекты ингибиторов АПФ (на примере эналаприл vs эналаприл+аспирин,  $p=0,047$ ). В соответствии с данными Jhund и соавт. аналогично снижается и вазодилатирующий эффект диуретиков на 1,1-3,7% для вен предплечья. По данным американского исследования МОСНА (2001) аспирин существенно снижает гемодинамические эффекты бета-блокаторов и, в первую очередь, карведилола ( $p=0,005$ ) [6].

Исследованиями ESPS-I с участием 1306 пациентов и ESPS-II с участием 6602 пациентов было продемонстрировано, что в случае индивидуальной непереносимости эффективной альтернативой аспирину может быть дипиридамола. В то же время, комбинированная терапия (аспирин+дипиридамола) оказалась более эффективной, чем каждый из препаратов в отдельности. Для длительной профилактики тромбозов использовалась доза дипиридомола 25-75 мг/сутки [9].

Тиенопиридины по данным исследований, в отличие от аспирина, не вызывали угнетения эффектов ингибиторов АПФ. В то же время, рядом авторов показан равный аспирину эффект клопидогрела, а в исследовании CAPRIE – превосходящий эффект аспирина. Сочетанное применение низких доз аспирина и клопидогрела в исследовании CURE показало большую эффективность, чем монотерапия любым из препаратов [2,6]. На сегодняшний день клопидогрел используется в дозе 75 мг в сутки. Необходимо отметить, что тиенопиридины в то же время превосходят аспирин по частоте геморрагических осложнений, в том числе и с летальным исходом [2].

**Антикоагулянты.** В ведении больных ХСН могут использоваться низкомолекулярные гепарины и непрямые (оральные) антикоагулянты.

Для больных с ХСН, находящихся на постельном режиме, наиболее обосновано использование низкомолекулярных гепаринов. Может назначаться эноксапарин в дозе 40 мг в сутки или дальтепарин в течение 2-3 недель [7]. Обычно назначение этих препаратов практически не требует проведения регулярного лабораторного контроля, наиболее чувствительным критерием из

показателей коагулограммы в отношении этих препаратов является антивированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Наиболее широко применимыми в настоящее время являются непрямыми антикоагулянтами (табл. 3), представляющие собой антагонисты витамина К. Причем все большую популярность на сегодня завоевыва-

ет представитель монокумаринов – кумадин (варфарин, варфарекс). Для слежения за его приемом используется International Normalized Ratio (INR) – международное нормализованное отношение (МНО). Определение этого показателя может проводиться в любой лаборатории с использованием International Index of Sensitivity (ISI) – международного индекса чувствительности (МИЧ) тромбопластина, который указывается на упаковке этого реактива, протромбинового времени нормальной плазмы и протромбинового времени плазмы пациента. Расчет ведется по формуле:

$$МНО = \left( \frac{\text{протромбиновое время пациента}}{\text{протромбиновое время нормальной плазмы}} \right)^{МИЧ}$$

На сегодняшний день имеется возможность использования не только лабораторного контроля МНО в условиях лечебно-профилактического учреждения, но самоконтроля с использованием портативных аппаратов Coaguchek (CUC), Coaguchek-S (CUC-S), Thrombolytic Assesment System (TAS), Rapid Point Coag, в которые вводится несколько мкл капиллярной крови [10].

В большинстве случаев при ХСН с клапанными пороками сердца, мерцательной аритмией и другими факторами риска рекомендуется поддерживать МНО на уровне 2,5 (возможные колебания 2,0-3,0), а при наличии механических клапанных протезов, антифосфолипидного синдрома – МНО 3,0 (колебания 2,5-3,5). Подбор целевого уровня МНО осуществляется путем ежедневного контроля показателей (табл. 4). В дальнейшем определение МНО может осуществляться 1 раз в неделю, а поддерживающая доза варфарина устанавливается стабильной на каждый день приема или по интермиттирующей схеме (один день – более высокая, другой – более низкая).

На коагуляцию могут оказывать влияние лекарства и пищевые продукты, что необходимо учитывать при ведении данной категории больных (табл. 5).

Среди осложнений применения непрямым антикоагулянтов выделяют избыточную гипокоагуляцию с риском кровотечений и кожные некрозы. К факторам риска кровотечений относят возраст > 75 лет, наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, артериальную гипертензию (диастолическое АД > 110 мм рт.ст.), цереброваскулярные заболевания, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные опухоли, алкоголизм, совместно принимаемые медикаменты. Тактика врача при возникновении избыточной гипокоагуляции следующая [4]:

1. Высокий МНО без кровотечения:

- Если МНО в пределах 5-9: пропустить 1-2 приема препарата, контроль МНО и возобновление терапии в меньшей дозе при терапевтических значениях МНО или пропустить 1 прием и принять витамин К<sub>1</sub> 1-2,5 мг, если необходима срочная коррекция – витамин К<sub>1</sub> 2-4 мг, можно повторить 1-2,5 мг на следующий день.

## Фармакокинетика оральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К

Препарат	T <sub>1/2</sub> , часы	Время оптимальной гипокоагуляции, сутки	Форма выпуска (таблетки), мг	Поддерживающая доза, мг	Особенности
<b>МОНОКУМАРИНЫ</b>					
Варфарин (кумадин)	30-80	3-5	1, 2,5, 3, 5, 10	2,5-10	Возможен прием 1 раз в сутки, хорошая переносимость
Маркумар (фалитром, ликвомар, фенпрокумон)	72-120	8-15	3	0,75-6	
Синкумар (аценокумарин, синтром, никумарол)	10	2	2	1-8	
<b>ДИКУМАРИНЫ</b>					
Дикумарин (бисгидроксикумарин, дикумарол)	24-100	2-10	50,100	25-150	Выраженный кумулятивный эффект, требует 3-4 разового приема, трудно поддерживать адекватную гипокоагуляцию
Тромексан (пелентан, неодикумарин)	2,5	1-1,5	50,100	150-1200	
<b>ИНДАНДИОНЫ</b>					
Фенилин (фениндион, диндеван)	5	1	30	50-150	Высокая токсичность (дерматит, гепатит, лихорадка, депрессия кроветворения)! Иногда окрашивает ладони в оранжевый цвет, а мочу – в розовый.
Дипаксин (дифенадион)	5	2	50	50-100	

- Если МНО > 9: пропустить 1 прием препарата и витамин К<sub>1</sub> 5 мг, если МНО сохраняет высокие значения на протяжении 24-48 ч – повторный прием витамина

Таблица 4

## Алгоритм стартового лечения оральными антикоагулянтами на примере варфарина

Дни лечения	Уровень МНО при контроле в 9-11 ч.	Доза приема варфарина в 17-19 ч.
1-й день	Исходное МНО	5,0 мг
2-й день	<1,5	5,0 мг
	1,5-1,9	2,5 мг
	2,0-2,5	1,0-2,5 мг
	>2,5	0 мг
3 день	<1,9	5,0-10,0 мг
	2,0-3,0	2,5-5,0 мг
	>3,0	0 мг
4 день	<1,5	10,0 мг
	1,5-1,9	5,0-7,5 мг
	2,0-3,0	0-5,0 мг
	>3,0	0 мг
5 день	<1,5	10,0 мг
	1,5-1,9	7,5-10,0 мг
	2,0-3,0	0-5,0 мг
	>3,0	0 мг
6 день	<1,5	7,5-12,5 мг
	1,5-1,9	5,0-10,0 мг
	2,0-3,0	0-7,5 мг
	>3,0	0 мг

К<sub>1</sub> 1-2,5 мг, возобновить терапию при терапевтических значениях МНО.

2. Небольшое кровотечение (гематурия, носовое кровотечение): прекратить прием на 1-2 дня, витамин К<sub>1</sub> 0,5 мг внутривенно медленно за 30 с (при более быстром введении – риск анафилактических реакций) или 5-10 мг per os.

3. Жизнеугрожающее кровотечение (внутричереп-

ное или желудочно-кишечное кровотечение): прекратить прием препарата, внутривенное введение витамина К<sub>1</sub> 5-10 мг медленно 1 мг/мин, при необходимости – повторно, внутривенное введение концентратов факторов II, IX, X или свежезамороженной плазмы (15 мг/кг).

*Что предпочесть – антиагреганты или непрямые антикоагулянты?* Серьезную дискуссию вызывает вопрос, какая группа препаратов все же предпочтительна – антикоагулянты или антиагреганты в профилактике тромбоэмболических осложнений. В ряде работ, законченных в 2002 и 2006 годах, было продемонстрировано, что непрямые антикоагулянты существенно эффективнее антиагрегантов в снижении риска ишемических инсультов при мерцательной аритмии [5,20,25,26]. В тоже время у лиц пожилого возраста на фоне более широкого применения непрямых антикоагулянтов увеличивается риск геморрагических осложнений, в том числе геморрагических инсультов [15,18,23].

Ответить на вопрос о предпочтительном выборе препарата, особенно у больных пожилого возраста, было призвано «Бирмингемское исследование лечения фибрилляции предсердий у пожилых» – «Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study» (BEFTA) [5,21,22], в котором приняло участие 973 больных в возрасте старше 75 лет, находившихся под наблюдением 234 врачей Англии и Уэльса. Больные были рандомизированы на две группы по 488 чел. – варфарина (доза по МНО в пределах 2,0-3,0) и аспирина (доза 75 мг/сут.). Средний срок наблюдения составил 2,7 года. В группе варфарина в течение всего срока наблюдения препа-

рат получали 67%, в группе аспирина – 76%. За период наблюдения в группе варфарина было 24 случая инсульта, внутричерепных кровоизлияний и системных эмболий, а в группе аспирина – 48. Ежегодный риск первичного события составил 1,8 и 3,8% соответственно, относительный риск для варфарина 0,48 (95% ДИ 0,28-0,80, p=0,0027), абсолютное снижение тяжелых осложнений составило 2% в год (95% ДИ 0,7-3,2). Ежегодный

Взаимодействие варфарина с лекарствами и пищевыми продуктами [11]

	Потенцирование	Угнетение	Нет эффекта
Взаимодействие высоко вероятно*	Алкоголь (при сопутствующем поражении печени), амиодарон, анаболические стероиды, циметидин, клофибрат, ко-тримоксазол, эритромицин, флуконазол, изониазид, метронидазол, миконазол, омепразол, фенилбутазон, пироксикам, пропafenон, пропранолол, сульфипиразон	Барбитураты, карбамазепин, хлордиазепоксид, колестирамин, гризеофульвин, нафциллин, рифамицин, сукральфат, продукты, содержащие большое количество витамина К (зондовое питание, большое количество авокадо, зеленого чая, шпината)	Алкоголь (при отсутствии поражения печени), атенолол, буметадин, эноксацин, фамотидин, ранитидин, назитидин, флуоксетин, кеторолак, напроксен, метопролол, Псиллиум
Взаимодействие вероятно*	Ацетаминофен, хлоргидрат, ципрофлоксацин, декстропропосифен, дисульфирам, интраконазол, хинидин, фенитоин, тамоксифен, тетрациклин, противогриппозная вакцина	Диклосациллин	Ибупрофен, кетоконазол
Взаимодействие возможно**	Аспирин, дизопирамид, фторурацил, ифосфамид, кетопрофен, ловастатин, метозалон, морицизин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, пропосифен, сулиндак, толметин, местные салицилаты	Азатиоприм, циклоспорин, этретинат, тразодон	
Взаимодействие сомнительно**	Цефамандол, цефазолин, гемфиброзил, гепарин, индометацин, сульфисоксазол		Дилтиазем, ванкомицин, табак

Примечание: \* - по данным рандомизированных контролируемых исследований, \*\* - по данным обсервационных исследований.

риск экстракраниальных кровотечений существенно не различался между группами: 1,4% при лечении варфарином и 1,6 при лечении аспирином (относительный риск для варфарина 0,87, 95% ДИ 0,43-1,73,  $p=0,67$ ). Таким образом, было установлено, что применение не-прямых антикоагулянтов рекомендуется для лечения

больных с хронической мерцательной аритмией в возрасте старше 75 лет [21-23].

Таким образом, антикоагулянты и антиагреганты являются важным дополнительным компонентом терапии больных с ХСН, позволяющим уменьшить летальность и улучшить прогноз отдельным категориям больных.

## CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. APPLICATION OF ANTIAGREGANTS AND ANTICOAGULANTS (THE MESSAGE 13)

A.N. Kalyagin  
(Irkutsk State Medical University)

In the lecture the questions devoted to modern aspects of application of anticoagulants and antiagregants in therapy of chronic heart failure are discussed.

### ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 432 с.
- Гендлин Г.Е. Применение антиагрегантов в кардиологии // Сердце. — 2005. — Т. 4, № 4. — С.226.
- Лабораторный контроль терапии непрямыми антикоагулянтами с использованием международного нормализационного отношения (МНО): Методические указания / Состав. В.В. Долгов, К.А. Шетникович, А.Б. Добровольский. — М.: Соверо пресс, 2006. — 12 с.
- Лечение оральных антикоагулянтами: Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта — Б.А. Кудряшова. — М.: Соверо пресс, 2006. — 40 с.
- Лякишев А.А. Сравнение варфарина и аспирина в профилактике инсульта у лиц пожилого возраста с мерцательной аритмией // Кардиология. — 2008. — № 2. — С.68.
- Мареев В.Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. 1. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? // Сердце. — 2002. — Т. 1, № 4. — С.161-168.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Российские национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Журнал сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 1. — С.1-36.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: МИА, 2005. — 1528 с.
- Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность. — СПб.: Вита Нова, 2002. — 320 с.
- Применение непрямым антикоагулянтам: Методические рекомендации / Состав. В.Г. Сейидов. Под ред. А.Л. Ракова. — М.: Соверо пресс, 2006. — 24 с.
- Применение непрямым антикоагулянтам при мерцательной аритмии: Методические рекомендации / Со-

- став. Д.А. Затеишиков, Е.Н. Данковцева, И.В. Зотова и др. — М.: Соверо пресс, 2006. — 32 с.
12. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общемедицинской практике: Методические рекомендации / Состав. С.В. Колобов, А.Л. Верткин, О.В. Зайратянц и др. — М: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2006. — 31 с.
  13. *Cioffi G., Pozzoli M., Forni G., et al.* Systemic thromboembolism in chronic heart failure: a prospective study in 406 patients // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17, № 9. — P.1381-1389.
  14. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // *Eur. Heart J.* — 2005. — 45 p.
  15. *Flaherty M.L., Kissela B., Kleindorfer D., et al.* The increasing incidence of anticoagulant associated intracerebral hemorrhage // *Neurology.* — 2007. — Vol. 68. — P.116-121.
  16. *Fuster V., Gersh B.J., Giuliani E.R., et al.* The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* — 1981. — Vol. 47, № 3. — P.525-531.
  17. *Fuster V., Rydén L.E., Compton D.S., et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P.149-246.
  18. *Garcia-Hannrubia A., Roldan V., Climent V., et al.* Antiplatelet versus anticoagulant therapies in advanced age an unfinished task // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 110. — P.271-276.
  19. *Katz S.D.* Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk? // *J. Cardiovasc. Risk.* — 1995. — Vol. 2, № 5. — P.97-102.
  20. *Lip G.Y.H., Edwards S.J.* Stroke prevention with aspirin, warfarin and xemilofatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis // *Thrombosis Res.* — 2006. — Vol. 118. — P.321-333.
  21. *Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K., et al. on behalf of the BAF-TA investigators and Midland Reserch Practices Network.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAF-TA): a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P.493-503.
  22. *Mant J., Richards S.H., Hobbs F.D., et al.* Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAF-TA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2003. — Vol. 3. — P.9-14.
  23. *Marine J.E., Goldhaber S.Z.* Controversies surrounding long term anticoagulation of very elderly in atrial fibrillation // *Chest.* — 1998. — Vol. 113. — P.1115-1118.
  24. *Stratton J.R., Nemanich J.W., Johannessen K.A., Resnick A.D.* Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy // *Circulation.* — 1988. — Vol. 78, № 6. — P.1388-1393.
  25. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulants for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P.1903-1912.
  26. *Van Walraven C., Hart R.G., Singer D.E., et al.* Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P.2141-2448.
  27. *Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke.* — 1991. — Vol. 22. — P.983-988.

## АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© КОЦКИЙ И.В., ВОРОПАЕВ А.В., ГУБИН Г.И., ИСАЕВ Ю.С., ОНИЩУКЮ.В. — 2008

### МЕДИКО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДОПИНГА В СПОРТЕ

*И.В. Коцкий, А.В. Воропаев, Г.И. Губин, Ю.С. Исаев, Ю.В. Онищук*

(Областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач — д.м.н., проф. Г.И. Губин, отделение спортивной медицины, зав. — И.В. Коцкий; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Исаев)

**Резюме.** Проведен анализ нормативно-правовых актов, регулирующих проведение допинг-контроля в спорте, проанализированы и разграничены меры ответственности за применение допинга между спортсменом, спортивным врачом и лечебно-профилактическим учреждением.

**Ключевые слова:** допинг, ответственность, медицинский работник.

Допингом называют биологически активное вещество, способы и методы искусственного повышения спортивной работоспособности, которые оказывают побочные эффекты на организм. Чаще всего допингами являются лекарственные препараты, которые применяются спортсменами в период учебно-тренировочного процесса и соревновательной деятельности. К ним относятся все психостимуляторы, дыхательные analeптики, адrenomиметики, ингибиторы MAO, холиномиметики, антихолинэстеразные средства, антидепрессанты, наркотические анальгетики, сердечные гликозиды, тестостерон и анаболические стероиды, кортикостероиды, пептидные гормоны — СТГ, АКТГ, гонадотропины, эритропоэтин и другие. Кроме того, во всех видах стрельбы запрещены бета-блокаторы, оксидиурат натрия, транквилизаторы, снотворные средства, марихуана, гашиш и алкоголь, а для исключения маскировки стероидов, их ускоренного выведения с мочой использование мочегонных средств [4].

Широкое распространение в спорте допинги получили в 50-60 годы прошлого века в тяжелой атлетике, велоспорте, плавании, гребле, футболе и т.д. В настоящее время проблема допинга актуальна практически для всех видов спорта. Прибыль от реализации допинговых препара-

тов на рынке значительно превосходит прибыль от реализации наркотических средств. Распространение этих препаратов происходит через аптечную сеть, в виде лекарственных препаратов, различного рода пищевых добавок, при лечении заболеваний в стационарных условиях, а также на «черном рынке» [3]. Практически не контролируемые остаются фитнес-клубы, в которых реализуется до 15-20% запрещенных препаратов. По данным Чарльза Исалиса (США) около 900 000 студентов колледжей регулярно принимают анаболические стероиды [1]. Восемь из десяти атлетов готовы стать инвалидами из-за принятия допинга, лишь бы добиться результата. Хватит говорить о спорте как о бочке меда, куда попадает несколько ложек допингового дегтя. Спорт — это большая бочка дегтя.

Медицинский кодекс Международного Олимпийского комитета (созданного по предложению Медицинской комиссии МОК, на основании 48 Олимпийской хартии) запрещает допинг (п.1 гл.1), а также употребление, совет употребить, разрешение предать забвению факт употребления любого препарата или метода (п.3 гл.3).

Многие лекарственные препараты, входящие в список запрещенных допинговых препаратов, используются в лечебных целях. В частности для лечения бронхиальной аст-

мы применяются бета-2 агонисты. Использование этих препаратов спортсменами значительно позволяет улучшить время прохождения дистанции. По данным М.Д. Дидура, зав. кафедрой спортивной медицины, профессора СПбГМУ в 1984 году на летних Олимпийских играх в Лос-Анджелесе за сборную США выступало 64 спортсмена-астматика, которые завоевали 16 золотых медалей [2]. Во многих странах в различных видах спорта присутствует немалый процент спортсменов, имеющих такой диагноз. В частности, в отдельных видах спорта сборной Дании количество таковых доходит до 20%; Италии — 7%; Хорватии (гребной спорт) — 14%. Во Франции 25 человек велогонщиков-профессионалов состоят на учете с таким диагнозом. Прогрессирование астматического компонента у шведских лыжников и триатлонистов неуклонно растет и на данный момент в 144 раза выше, чем в среднем в популяции. Поэтому многие спортсмены заранее юридически оформляют «Фарм-легенду» своего заболевания, что позволяет им оставаться «чистыми» при проведении допинг-контроля. Практически не осталось видов спорта, которые не потрясли с завидным постоянством допинг-скандалы. Фигурантами в них выступает в них звезды спорта первой величины. К сожалению, частыми участниками этих разбирательств являются представители российской спортивной элиты. В результате разбирательств спортсмены лишаются завоеванных медалей, призовых, долгосрочных контрактов, наносят вред своему имиджу и подрывают авторитет страны, отстраняются на длительные сроки от участия в соревнованиях из-за дисквалификации, а иногда вынуждены преждевременно заканчивать свою спортивную карьеру и нанося непоправимый вред своему здоровью.

Таким образом, единственная узаконенная возможность употребления лекарств в спорте — под наблюдением врача, по медицинским обоснованным показаниям. В главе IV Медицинского кодекса медицинского комитета МОК «Незаконная торговля запрещенными препаратами» указывается: «... Незнание природы или состава препарата или вещества, а также природы эффективности методов, запрещенных Медицинским кодексом МОК, не является смягчающим обстоятельством для лиц, оказавшихся виновными в перечисленном выше, и действие, произведенное в состоянии незнания, не делает это действие законным. Перечисленное выше не относится к деятельности врачей, если речь идет о врачебной деятельности». Данное положение, четко определяет грань между недопинговой и допинговой фармакологией спортивной медицины. Однако в реальной практике встречаются комбинированные препараты, содержащие как разрешенные вещества, так и запрещенные. Причем нередко в аннотации к препаратам отсутствуют ссылки на наличие в них запрещенных в спорте веществ, или концентрация превышает допустимые нормы, например, пороговые значения концентраций в американских препаратах выше, чем в европейских.

Реальная результативность выявления допинга составляет 1,5-2% на 1000 проб. Если лаборант обнаруживает более 1000 нг/мл запрещенного препарата, то проба считается положительной. Любой след от инъекции, не оформленный в медицинской документации, может служить поводом для снятия спортсмена с соревнований. По данным А.А. Деревоедова, в этом году у российских спортсменов планируется взять проб на наличие допинга порядка 10-12 тысяч. К 2014 году планируется 30-35 тысяч проб в год. Для сравнения в 2006 г. — 5500, в 2007 г. — 7024 проб. Организаторы проведения Пекинской Олимпиады во время соревнований планируют провести 4500 проб.

Приказ № 337 МЗ РФ от 20.08.2001 г. «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию спортивной медицины и лечебной физкультуры», обязывает при медицинском обеспечении спорта высших достижений совместно со всеми заинтересованными организациями применять меры по совершенствованию проведения допинг-контроля и повышения его эффективности. Все назначаемые медицинские препараты, физиотерапевтические процедуры, используемые лечебные методики в обязательном порядке должны вноситься во врачебно-контрольную карту физкультурника и спортсмена с обоснованием их назначения. Утвержденной формой врачебно-контрольной карты физкультурника и спортсмена, является форма 061У, 062У (приказ МЗ СССР от 04.10.1980 г. № 1030 «Об утвер-

ждении форм первичной документации учреждений здравоохранения»).

Фармакологическую терапию и программы фармакологической коррекции назначает только врач, имеющий право на лечебную деятельность и соответствующий сертификат. Назначаться могут только фармакологические препараты, которые имеют разрешение Фармкомитета России и перечислены в Регистре лекарственных средств. Изложенные положения хорошо применимы к рецептурной группе препаратов, которые отпускаются в аптечной сети при правильности оформления рецептурных бланков, правильность заполнения которых регламентирует приказ МЗ РФ № 110 от 12.02.2007 г. «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

Достоверной информацией о применяемых лекарственных и других препаратов наряду со спортсменом, должны обладать обязательно все члены комплексных научных групп, врачи, тренеры, массажисты, функционеры, спонсоры, участвующие в подготовке к соревнованиям. Показателен пример крупнейшего соревнований по велоспорту «Тур де Франс» 2007 г., когда допинговые скандалы повлекли массовые разрывы спортивных контрактов спонсоров со спортсменами, в результате чего пострадал имидж торговых брендов мировых производителей.

Статья 61 Основ законодательства ГК РФ обязывает сохранять врачебную тайну. Поэтому врач, назначающий те или иные лекарственные препараты спортсмену, обязан оговорить с ним круг лиц, который может владеть этой информацией. Перед применением лекарственных препаратов, лечебных методик, физиотерапевтических процедур спортсмен обязан ознакомиться с информированным согласием (статья 32 Основ законодательства ГК РФ) и подписать его, которое вносится во врачебно-контрольную карту физкультурника. Согласно статье 31 Основ законодательства ГК РФ спортсмена должны информировать о лечебном действии применяемого препарата, методики, процедуры и их побочных эффектов.

Попробуем разграничить меры возможной ответственности при выявлении положительной пробы на допинг у спортсмена между ним, его лечащим (спортивным) врачом и ЛПУ. Хотя Приказ № 337 МЗ РФ от 20.08.2001 г. «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию спортивной медицины и лечебной физкультуры» и указывает на то, что «Лица, участвующие в способствовании использования запрещенных фармакологических средств, могут быть привлечены к ответственности за незаконное врачевание (ст. 235 УК РФ)», на самом деле для привлечения лица к ответственности по указанной статье, нужно доказать одновременно умысел данного лица в отношении как дачи допинга, так и его регулярной деятельности без лицензии на данный вид медицинской деятельности, что практически невозможно.

Более вероятно представляется наличие гражданско-правовой ответственности за ненадлежащее лечение пациента — спортсмена. Предположим, что спортсмен был введены относительно того, что при его лечении используются препараты, содержащие компоненты, признанные допингом. В данном случае возникает вопрос о возможной неосторожной вине ЛПУ и лечащего врача. вина, по принятым правилам, заключается в ненадлежащем лечении, т.е. несоответствии назначенного спортсмену лечения современным представлениям об их необходимом уровне и объеме при данном виде патологии индивидуальным особенностям пациента и возможностям ЛПУ. Поэтому доказательства невиновности ЛПУ, исходя из принципа презумпции вины ответчика, будет заключаться в предоставлении ЛПУ следующих данных:

- соответствие лечения спортсмена принятым в медицине стандартам и использованием указанных в стандартах лекарственных препаратов;
- заключений врачей - специалистов об обоснованных коррекциях вышеуказанного лечения (отступлении от стандартов) вследствие наличия у спортсмена индивидуальных особенностей, сопутствующей патологии и пр.;
- соответствие проведенного лечения не менее объема консультаций специалистов и лечебных манипуляций, предусмотренных лицензией данного ЛПУ;

- наличием или обоснованным отсутствием у лечащего врача знаний по спортивной медицине, в частности о лекарствах, содержащих допинг.

В нашем случае, проблема заключается в том, что спортсмен лечился лекарством, содержащим допинг, т.е. вопрос в конечном итоге в суде будет формулироваться так: «Мог ли лечащий врач при необходимой внимательности и предусмотрительности предвидеть, что назначает пациенту лекарственный препарат, содержащий допинг?».

Таким образом, если пациент лечится в «обычном» ЛПУ, где нет врачей по спортивной медицине, то вероятно, что суд признает отсутствие вины ЛПУ. Если же лечащим врачом является спортивный врач, который прошел специальную подготовку, предусматривающую получение знаний по препаратам, содержащим допинг, то ЛПУ будет признано виновным и будет обязано компенсировать понесенный спортсменом материальный (лишение премии) и моральный вред. После выплаты компенсации пациенту, ЛПУ может подать регрессный иск против лечащего спортивного врача, если будет установлена именно его вина в назначении допинга, и взыскать с него выплаченную спортсмену денежную сумму.

Если же спортсмен давал информированное добровольное согласие на лечение, осознавая, что в лекарстве содержится допинг, то вины ЛПУ здесь нет при условии доказательства ЛПУ того, что информирование было именно надлежащим, содержащим информацию о допинге, что может подтверждаться свидетельскими показаниями или записью в медицинской карте.

На V Всероссийском съезде специалистов по лечебной физкультуре и спортивной медицине, проходившем в Москве с 19 по 23 ноября 2007 года, широко обсуждались проблемы детского спорта, в частности детского допинга. В докладе заведующего отделением спортивной медицины ГУ «Научного центра здоровья детей РАМН» С.Д. Полякова [1] отмечалось «...достижение результата любым путем становится обыденным явлением. Последнее время мы сталкиваемся с вопиющими фактами, связанными с фальсификацией паспортного возраста спортсменов. Речь идет о так называемых «переделанных детях» — спортсмены, чей паспортный возраст занижен на 3-5 лет по официальным документам (свидетельствам о рождении), что дает явное преимущество при участии в спортивных соревнованиях. Также извечны проблемы детского допинга. Антидопинговые тесты стали тем инструментом, с помощью которого можно устранить любого спортсмена. Как показала практика, перед допингом равны все — от юниоров до чемпионов мира. А обилие золотых медалей, добытых ранее, еще никому не помогало сохранить лицо при возникновении столь неприятной ситуации, как положительный допинг-тест. Особый интерес представляют современные методы контроля лекарственных средств и других биологически активных соединений спортсменов. Эти методы реализованы с использованием специализированной хроматографической системы Ремеди, позволяющей идентифицировать более 1000 лекарственных препаратов и др. соединений. Данная технология использовалась в детской спортивной практике. Результат превзошел все ожидания. Почти 25% (9 из 40 проб) дали положительный результат на наличие МЕТАДОНА — сильного наркотического вещества. Он был выявлен в разных группах спортсменов (теннисистов, пловцов), занимающихся на разных спортивных объектах. Этот факт разбирался органами Федеральной службы наркоконтроля. Результат — предположительный источник использование БАДов (биологически активных добавок), которые применялись как средство, повышающее физическую работоспособность».

По данным академика А.А. Баранова, представленные на конгрессе «Человек и лекарства» в 2006 году от 40 до 70% лекарственных средств на нашем рынке являются контрафактными, а биологически активные добавки — не имеющие четкой формулы и прописи почти в 100%, поскольку не проходят через систему GCP испытаний.

Данная проблема актуальна и для нашей области. Число спортсменов и людей, занимающихся массовым спортом, неуклонно растет. В области реализуется муниципальная программа «Развитие физической культуры и спорта в Иркутской области 2007-2010 гг.», которая предусматривает увеличение занимающихся массовым спортом с 9 до 12%, а также повышение представительства профессиональных спортсменов в национальных сборных командах. Множество людей занимается в спортивных секциях, фитнес-клубах, где нет должного контроля за распространением и использованием запрещенных препаратов. В связи с чем возникает вероятность увеличения приема их как профессиональными спортсменами, так и людьми, занимающимися массовым спортом. Например, американцы постоянно предупреждают своих спортсменов, что те ответственны как за самостоятельный прием препаратов, так и за все то, что попадает к ним в организм. Единственный выход, который они предлагают в отношении пищевых добавок, — возложение ответственности на производителя: в контракте на поставку обязательно должно быть написано, что препарат не содержит веществ, запрещенных в спорте (имеет антидопинговый сертификат). Если спортсмен так или иначе будет дисквалифицирован, то имеет шанс получить материальную компенсацию.

Важно помнить, что применение допинговых препаратов может вызывать различные осложнения — это структурно-функциональное поражение печени, повышенную травматичность опорно-двигательного аппарата, нарушение половой функции, нарушение водно-солевого обмена, снижение иммунитета, мускулинизирующее действие на организм женщины, вызывать изменения в гормональной системе, вызывать изменения со стороны почек, центральной нервной системы.

В настоящее время принят новый федеральный закон «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» от 16.11.2007 г., который вступает в силу с 30.03.2008 г. Данный закон устанавливает правовые, организационные, экономические и социальные основы в области физической культуры и спорта в РФ.

Бурная коммерциализация спорта заставляет и тренеров, и спортсменов наращивать объемы и интенсивность тренировочных нагрузок. Выявление и доказательство наличия фактора, лимитирующего работоспособность спортсмена в зависимости от его спортивной квалификации, вида спорта, половых различий является показанием к фармакологической коррекции восстановления работоспособности. Индивидуальный подбор лекарственных средств, пищевых добавок и специфика питания в зависимости от стадии цикла подготовки спортсмена является первейшей задачей спортивной фармакологии. Особую опасность представляет бесконтрольное использование спортсменами различных фармакологических средств. Необходимо помнить, что для правильной фармакологической коррекции нужны методы комплексной диагностики состояния здоровья, функциональных возможностей и адаптационных изменений в организме спортсменов на различных этапах тренировочного процесса.

Задачами спортивного врача являются: 1) оценка функционального состояния органов и систем на всех этапах годового цикла, 2) своевременное выявление признаков перенапряжения и перетренированности, 3) мониторинг динамики изменений адаптационных и функциональных возможностей организма. После выявления «слабых звеньев» должна проводиться коррекция восстановительными средствами. Существующие группы фармакологических препаратов, большое количество биологически активных добавок к пище и продуктов специализированного спортивного питания при умелом подходе позволяют решить практически все поставленные перед спортсменом и врачом задачи.

## MEDICO-LEGAL ASPECTS OF APPLICATION OF THE DOPE IN SPORTS

*I.V. Kotskiy, A.V. Voropaev, G.I. Gubin, J.S. Isaev, J.V. Onishuk*  
(Irkutsk State Medical University, Regional Medical-sports clinic «Health»)

The analysis of legal regulation of dope - control in sports, different degrees of the responsibility for application of a dope among the sportsmen, the sports doctor and health-care establishment has been fulfilled.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Деревоедов А.А.* ВАДА не нравится многим, особенно тем, кого довят // Спорт Экспресс. — 2008.
2. *Лидур М.Д.* Современные подходы к применению витаминных и иммунологических препаратов в спортивной медицине и программах физической реабилитации. — СПб., 2003.
3. *Макарова Г.А.* Практическое руководство для спортивных врачей. — Ростов-на-Дону, 2002.
4. *Палькова О.В.* «Кто в ответе за допинг? Истина где-то рядом...» // Медицина и спорт. — 2006. — № 2.

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

### КОЛЕСНИЧЕНКО ЛАРИСА СТАНИСЛАВОВНА (к 65-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ)



В нынешнем году празднует свой юбилей Лариса Станиславовна Колесниченко — доктор медицинских наук (1987), профессор (1990), заведующая кафедрой бионеорганической и биоорганической химии Иркутского государственного медицинского университета (с 1990), член-корреспондент Академии наук высшей школы (1998), Соросовский профессор (2001), Государственный научный стипендиат (1997–2003).

Родилась Лариса Станиславовна в с. Александровка Красноярского края 27 января 1943 г. Окончила Красноярский медицинский институт в 1965 г. Защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Кинетика и механизм регуляции дисульфидредуктазного фермента цитозоля печени» в диссертационном совете Челябинского медицинского института в 1975 г., а на соискание ученой степени доктора наук на тему «Регуляция катехоламинами и цАМФ ферментов обмена тиолов и дисульфидов в норме, при стрессе и усиленной пролиферации» в Университете дружбы народов (Москва) в 1987 г.

В 1965–1970 гг. — врач Красноярской краевой клинической больницы; 1970–1973 гг. — ассистент, 1973–1975 гг. — аспирант, 1975–1980 гг. — ассистент, 1980–1988 гг. — доцент кафедры биохимии Красноярского медицинского института, с 1989 г. — профессор кафедры биохимии ИГМУ, с 1990 г. — заведующая кафедрой бионеорганической и био-

органической химии ИГМУ. В 1991–2001 гг. одновременно профессор кафедры физико-химической биологии Иркутского государственного университета. Она прекрасно и интересно читает лекции и ведет занятия, прививает студентам уважение к химии и показывает ее важность для работы врача, успешно руководит студенческим научным кружком кафедры, члены которого сделали десятки научных сообщений на конференциях.

Научная деятельность Ларисы Станиславовны посвящена обмену глутатиона. Открыта регуляция ферментов метаболизма глутатиона гормонами и вторыми посредниками. Обнаружено изменение содержания глутатиона и ферментов его метаболизма и их регуляции в эксперименте и клинике (нормальная и усиленная пролиферация, стресс, гипоксия, инсульт, бронхиальная астма, акушерская патология, педиатрия и др.). Показана защитная роль глутатиона при некоторых экстремальных состояниях. Автор более 350 публикаций, включая 4 монографии, из них 2 за рубежом (Япония, США), 1 патент, более 15 учебных и методических пособий. Выступала на 25 международных конгрессах и симпозиумах в США, Франции, Японии, Германии, Израиле, Бельгии, Англии, Австралии, Италии, Чехии, Кипре, Монголии и др. Подготовила 13 кандидатов наук. Награждена дипломом Минздрава РФ за лучшую работу по медико-биологическим наукам. Получала гранты международного научного фонда (1993, 2003), Российского фонда фундаментальных исследований РАН (1997–1998). Много лет была членом диссертационных советов Сибирского государственного медицинского университета (Томск) и Читинской государственной медицинской академии.

Биография Л.С. Колесниченко опубликована в справочниках: "Who's who in the World", USA (2006–2007); Кембриджским биографическим центром включена в "2000 Outstanding Intellectuals of the 21st Century (2007)", "21 st Century Award for Achievement" (2007)", названа международным научным человеком года (2007), вошла в "TOP 100 SCIENTIST 2008".

Сотрудники кафедры высоко ценят Ларису Станиславовну как мудрого заведующего, эрудированного специалиста, требовательного и энергичного руководителя, трудолюбивого, порядочного и веселого человека, с уважением и пониманием относящегося к сотрудникам. Преподаватели и студенты уважают и любят ее. Она отличная хозяйка, любящая жена и мать, удивительная бабушка.

*Администрация Иркутского государственного медицинского университета, коллектив кафедры бионеорганической и биоорганической химии, редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», коллеги и ученики сердечно поздравляют профессора Колесниченко Ларису Станиславовну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья и новых свершений на научном и педагогическом поприщах.*

### KOLESNICHENKO LARISA STANISLAVOVNA (TO THE 65-ANNIVERSARY SINCE BIRTHDAY)