

ISSN: 1815-7572

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

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 6**

**сентябрь**

**2006**

**ТОМ 64**

**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. секретари: Л.П. Ковалева  
С.И. Горшунова

---

Научно-практический журнал восемь номеров в год  
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», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Вопросы педагогики», «Основы духовной культуры», «Основы медицинского права и этики», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

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

В 2006 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 420 руб., при превышении этого объема взимается плата 53 рублей за каждую последующую страницу. Стоимость годовой подписки на журнал в 2006 г. составляет 1500 руб. (с учетом НДС), одного номера — 188 руб. (для автора статьи — 94 руб.). Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате или иными 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 Минздрава России 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 заместителей главного редактора:

А.В. Щербатых (3952) 243-997

Ю.В. Зобнин (3952) 387-147

А.Н. Калягин (3952) 703-722

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН». Серия «Медицина».

«Сибирский медицинский журнал» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (2001-2005)».

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Сараева Н.О.</i> Использование рекомбинантного эритропоэтина в гематологической практике.....	5
<i>Петров И.М., Гагина Т.А., Трошина И.А., Медведева И.В.</i> Современные особенности питания и иммунная система.....	10
<i>Енисеева Е.С., Орлова Г.М., Сараева Н.О., Смолькова Л.Г.</i> Ассоциированные с эозинофилией заболевания и расстройства.....	14

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Назаров И.П., Полонская В.А.</i> Сочетанное применение клофелина и даларгина при операциях по удалению опухолей головного мозга и клипированию артериальных аневризм.....	21
<i>Казанцева Н.Ю.</i> Клинические особенности течения ранних реактивных артритов.....	24
<i>Курганова В.А., Васильева Л.С., Молоков В.Д.</i> Экспериментальное и клиническое исследование лечения пародонтита трансмембранным диализом янтарной кислоты и витаминов В <sub>1</sub> , РР, С.....	26
<i>Брагинский М.И., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М., Пикулина С.Ю.</i> К методу идентификации параметров аттракторов патологических состояний организма человека на Севере Российской Федерации.....	29
<i>Туровина Е.Ф., Суплотова Л.А., Новаковская Н.А.</i> Динамика зубной эндемии коренного и пришлого населения Крайнего Севера.....	32
<i>Уразова О.И., Кравец Е.Б., Новицкий В.В., Роголёва А.В., Васильева О.А., Недосекова Ю.В.</i> Особенности окислительного метаболизма лимфоцитов крови у больных аутоиммунными тиреопатиями.....	35
<i>Логинов С.И., Ахтемзянова Н.М., Слободская Е.Р.</i> Двигательная активность детей младшего дошкольного возраста с выражом туберкулиновых реакций в условиях санаторного детского сада.....	38
<i>Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е., Стифуткин А.В., Васильева Н.Е.</i> Оптимизация хирургического лечения сочетанных повреждений печени.....	41
<i>Щуко А.Г., Писаревская О.В., Бачалдина Л.Н., Рычкова С.И., Короленко А.В., Малышев В.В.</i> Бинаметрия у пациентов с миопией высокой степени, осложнённой экзофорией, как этап реабилитации после лазерного кератомелеза.....	43
<i>Карапетян Г.Э.</i> Сочетанное использование озонотерапии и экстракорпорального лазерного облучения крови в лечении и профилактике хронической рецидивирующей хирургической инфекции.....	46
<i>Николаева С.С.</i> Результаты комплексного лечения хронической рецидивирующей крапивницы.....	48
<i>Карнаухова Е.А., Вязьмин А.Я., Газинский В.В.</i> Комплексные методы лечения синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.....	49
<i>Мидленко В.И., Чарышкин А.Л.</i> Патогенетическое влияние хеликобактерной инфекции и <i>Candida albicans</i> на развитие осложнений у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами.....	51
<i>Артемьев С.А., Камзалакова Н.И., Бульгин Г.В., Назаров И.П.</i> Состояние иммунитета и его коррекция стресспротекторами у детей с тяжелой ожоговой травмой.....	53
<i>Дармаев Б.В., Писаревский Ю.Л.</i> Изменение функции жевания при синдроме дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.....	56
<i>Протопопова Н.В., Марянян А.Ю., Дружинина Е.Б.</i> Течение родов и послеродового периода с микоплазменной инфекцией.....	58
<i>Ландышев Ю.С., Федик О.Е.</i> Циркадианные ритмы функции внешнего дыхания и гипофизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой.....	60
<i>Николаева И.И., Захарова Н.И., Пархоменко Ю.В.</i> Особенности нарушения церебральной гемодинамики при нейроциркуляторной дистонии.....	62
<i>Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М., Коваленко Т.Н., Пикулина С.Ю.</i> Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения больных с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях.....	65

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Гайдаров Г.М., Хантаева Н.С.</i> Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу за период 1992-2004 гг. в Иркутской области с использованием многомерных методов исследования.....	68
<i>Селезнева Л.Н., Артюхов И.П.</i> Социальная характеристика госпитализированных больных с осложнённым остеохондрозом позвоночника по материалам исследования в Красноярском крае.....	72
<i>Артюхов И.П., Щебенков В.Ю.</i> Социально-гигиенические аспекты здоровья студентов Восточной Сибири.....	75

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

<i>Юмтарова З.А.</i> Экстракт пятилистника кустарникового в комплексной терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки.....	78
<i>Оленников Д.Н., Танхаева Л.М.</i> Биологически активные вещества листьев <i>Sacalia Hastata</i> L. динамика накопления фотосинтетических пигментов и форм аскорбиновой кислоты.....	82
<i>Корнопольцева Т.В., Шурыгина Ю.Ю.</i> Влияние сухого экстракта панцерии шерстистой на течение экспериментального артрита.....	85
<i>Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Цыбанов К.Б.</i> Антиоксидантные свойства противовоспалительного сбора in vitro.....	87

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Силин А.П., Зазнобов М.Е., Капорская Т.С., Черных С.Ю.</i> Билинейный лейкоз.....	89
<i>Аснер Т.В., Рожанский А.А., Казакова Р.В.</i> Наблюдение перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с необычным течением.....	90

## ЛЕКЦИИ

<i>Калягин А.Н.</i> Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Методы диагностики (лекция 4).....	93
<i>Давыдова А.В.</i> Неалкогольный стеатогепатит: современные данные.....	96

## ПЕДАГОГИКА

<i>Шевченко Е.В., Коржуев А.В.</i> «Меченые» атомы в медицине середины XX столетия: исторический аспект.....	102
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

<i>Шуко В.А., Воропаева И.В., Воропаев А.В., Исаев Ю.С.</i> Гражданско-правовая ответственность лечебно-профилактических учреждений и медицинских работников за некачественное предоставление платных медицинских услуг.....	104
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

<i>Блохина Н.Н., Щербаков Г.И., Калягин А.Н.</i> Быть или не быть человеком? Как основной вопрос философской антропологии М. Хайдеггера.....	107
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

<i>Зобнин Ю.В.</i> «Urgences-2006 – Скорая помощь-2006». Конгресс в Париже.....	110
---------------------------------------------------------------------------------	-----

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© САРАЕВА Н.О. – 2006

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.О. Сараева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

**Резюме.** Представлен обзор литературы по современным подходам к лечению анемии рекомбинантным эритропоэтином в гематологической практике.

**Ключевые слова.** Рекомбинантный эритропоэтин, анемия, лечение.

Еще до недавнего времени практически единственным способом коррекции анемии при гемобластозах были гемотрансфузии. Переливание эритроцитов дает эффект на короткий срок, вследствие усиленного их разрушения в кровеносном русле больных [33] и приводит к не контролируемым отрицательным воздействиям. Показано, что гемотрансфузии могут приводить к иммуносупрессии, которая способствует присоединению интеркуррентной инфекции [49]. Переливание эритроцитов ведет к иммунизации больного отсутствующими у него антигенами с труднопредсказуемыми последствиями и ингибирует регенерационную активность эритроидного ростка, что проявляется в уменьшении колониеобразования *in vitro* [36]. От 10 до 20% больных, которым хотя бы один раз переливали кровь или её компоненты, заболевают вирусным гепатитом В или С [2]. Гемотрансфузии могут усилить подавление продукции эндогенного эритропоэтина (э-ЭПО) и привести к дальнейшему угнетению эритропоэза [55]. Повторные переливания эритроцитарной массы ассоциируются с крайне нестабильным уровнем гемоглобина, часто с периодами выраженной анемической симптоматики. Колебания гематокрита могут оказывать негативное влияние на такие физиологические компенсаторные механизмы как повышение сердечного выброса. Трансфузии эритроцитов дают немедленный эффект, но они очень мало влияют на качество жизни больных [7].

Именно оценка качества жизни может сыграть роль решающего интегрального показателя при рассмотрении вопроса о целесообразности коррекции уровня гемоглобина, причем коррекции способами патогенетическими, а не симптоматическими, каким является в чистом виде трансфузия эритроцитов, ведущая к столь большому количеству негативных последствий, что они превышают пользу от некоторого временного улучшения самочувствия больных. Изучение качества жизни больного, несмотря на известную субъективность этого показателя, представляется тем критерием, который определяет полезность и достаточность симптоматической и синдромальной терапии – «малой» терапии гематологических больных [1]. Поскольку симптомы анемии имеют неблагоприятное влияние на физическую активность, эмоциональное самочувствие и, вероятно, также на финальный исход болезни и поскольку анемия может препятствовать терапии опухолевого процесса, важно, чтобы все больные с анемией подвергались

лечению их анемического состояния.

Большим успехом в коррекции анемического синдрома у онкогематологических больных явилась рациональная терапия рекомбинантным эритропоэтином (р-ЭПО), имеющая целый ряд преимуществ перед трансфузионной политикой, как-то: физиологическое лечение, значительное улучшение качества жизни, возможно амбулаторное лечение, отличная переносимость [21]. Сравнительный анализ терапии р-ЭПО и переливаний эритроцитарной массы показал преимущество р-ЭПО как по повышению уровня гемоглобина, так и по улучшению качества жизни. При определении лечебного эффекта по повышению уровня гемоглобина экономическая эффективность р-ЭПО на 20-25% выше по сравнению с переливанием эритроцитарной массы [4].

Большое число работ посвящено эффективности р-ЭПО при миелодиспластическом синдроме (МДС). Результаты, полученные при лечении р-ЭПО анемии, связанной с МДС, противоречивы. По мнению одних, лечение р-ЭПО не дало эффекта ни в одном случае [48]. По мнению других – имеется достоверное повышение уровня гемоглобина и снижение потребности в гемотрансфузиях. При проведении лечения р-ЭПО больных с различными вариантами МДС было установлено, что величина реакции была лучше у больных с рефрактерной анемией (21,8%) или рефрактерной анемией с избытком бластов (22,7%) по сравнению с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (7,5%); повышение концентрации гемоглобина наблюдалось у 20% больных и уменьшение потребности в трансфузиях эритроцитов – у 24% [35]. Дозировка р-ЭПО при лечении анемии, обусловленной МДС, значительно варьировала от 10000 МЕ 2 раза в неделю [27] до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю [38]. Несмотря на такие высокие дозы, величины реакции не отличались в значительной степени от более низких доз, в частности при использовании р-ЭПО в дозе 80 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение минимум трех месяцев [24].

Относительно низкая ответная реакция, полученная у больных с МДС, использующих только р-ЭПО, привела к исследованию возможного синергического повышения эритропоэза путём комбинации р-ЭПО с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами. В исследованиях F. Nagler и соавт. [45] и R.S. Negrin и соавт. [46] рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (р-Г-КСФ) вводили ежед-

невно подкожно в дозе от 0,2 до 5 мкг/кг. В исследовании М. Imamura и соавт. [34] р-Г-КСФ был использован при более высоких дозах внутривенно, в то время как р-ЭПО вводился подкожно в дозе 60-400 МЕ/кг; период лечения составил не менее трех месяцев. Положительная ответная реакция на лечение р-ЭПО (эритропоэтическая реакция) в исследованиях [45,46] была высокой в процентном отношении – 41%. В третьем исследовании [34] эффект не был достигнут, возможно, вследствие более высокой дозы р-Г-КСФ, которая могла индуцировать продукцию ингибирующих эритропоэз цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), активированными макрофагами. При использовании рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (р-ГМ-КСФ) с р-ЭПО у больных МДС, положительная эритропоэтическая реакция наблюдалась в 46% случаев и в 25% необходимость в трансфузиях уменьшалась [13]. Исследователи [13] использовали ступенчатый протокол лечения: вначале больные получали р-ЭПО 10000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение шести недель. Те из них, которые не давали эритропоэтическую реакцию, то есть уровень гемоглобина не повышался более чем на 15 г/л, во вторую фазу получали р-ГМ-КСФ (200 мкг/день подкожно 1-6 недель) в комбинации с р-ЭПО (10000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 6-14 недель). У 23% первоначально резистентных к р-ЭПО больных в комбинации р-ГМ-КСФ и р-ЭПО была отмечена положительная эритропоэтическая реакция. Авторы исследования полагают, что ступенчатый протокол лечения МДС, начиная с одного р-ЭПО и резервируя комбинацию для рефрактерных случаев, имеет значительные преимущества, принимая во внимание как медицинский, так и социально-экономический аспекты.

A.L. List и соавт. [39] использовали комбинированное лечение больных с МДС р-ЭПО с другими цитокинами и антиоксидантами. В одной группе больные с МДС получали интерлейкин-3 (ИЛ-3) (3мкг/кг в день) в течение четырех недель с последующим добавлением р-ЭПО (150 МЕ/кг 3 раза в неделю) в течение следующих двенадцати недель; затем дважды увеличивали дозу р-ЭПО до 225 МЕ/кг и до 300 МЕ/кг с интервалом в четыре недели. Эритропоэтическая реакция достоверно не отличалась от таковой, полученной от одного р-ЭПО. В другой группе лечение проводилось комбинацией в виде «ретиноевая кислота/р-Г-КСФ/р-ЭПО/ $\alpha$ -токоферол». Оно хорошо переносилось и привело к повышению эритроцитов, тромбоцитов и нормализации числа нейтрофилов у большинства больных с МДС.

Таким образом, терапия р-ЭПО может корректировать анемию, связанную с МДС, примерно у 10-20% больных [10].

Хороший эффект получен при лечении р-ЭПО анемии, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями: множественной миеломой (ММ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) [11,42,52]. Так, исследования трансфузионно-зависимых больных ММ показали, что использование у них р-ЭПО может исключить необходимость в трансфузиях [19]. В других исследованиях [43] 70,6% больных ММ реагировали на терапию р-ЭПО увеличением уровня гемоглобина со средней величины 94 г/л до 125 г/л. У 50% трансфузионно-зависимых больных с

ММ после завершения курса терапии р-ЭПО полностью прекратились трансфузии эритроцитов, а у остальных – их количество значительно сократилось. Кроме того, у всех больных, получавших р-ЭПО, улучшилось качество жизни. Интересные исследования были проведены у 37 больных с выраженной, трансфузионно-зависимой, химиорезистентной ММ [44]. В этих исследованиях больные получали фиксированную дозу р-ЭПО 10000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение двух месяцев. У 35,1% больных после проведенного лечения был достигнут значительный благоприятный эффект в виде полного исключения трансфузий эритроцитов. В исследованиях F. Dammacco и соавт. [20] лечение у такой же группы больных проводили в течение шести месяцев р-ЭПО в дозе 150 МЕ/кг с повышением до 300 МЕ/кг. Эффект наблюдался у 75% больных со снижением или полным отказом от гемотрансфузий. В своей работе F. Silvestris и соавт. [51] зарегистрировали объективный эффект (повышение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более) у 78% больных ММ, получавших р-ЭПО. Мультицентровые исследования показали [17], что приблизительно 3/4 больных с ММ обнаруживают уровни э-ЭПО, неадекватно низкие относительно анемии и реагируют на р-ЭПО, тогда как 1/4 больных имеет уровни э-ЭПО, соответствующие степени анемии. Дозы р-ЭПО 150-200 МЕ/кг 3 раза в неделю были эффективными у 70-80% больных с ММ, сохраняющих костномозговую функцию (как это показывает число тромбоцитов более  $150 \times 10^9/\text{л}$ ), тогда как требуется 500 МЕ/кг для достижения реакции у больных с гипопролиферативным костным мозгом [16]. H. Ludwig и соавт. [40] в своей работе показали повышение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более у 11 из 13 больных ММ, которые получали р-ЭПО в дозе 150-300 МЕ/кг. Эти данные были подтверждены результатами исследования V. Barlogie, T. Beck [12], в котором терапевтический эффект с повышением уровня гемоглобина был зарегистрирован у 21 из 28 больных ММ. В этих исследованиях основное заболевание у больных было стабилизировано в результате химиотерапии цитостатиками. Таким образом, повышение уровня гемоглобина было обусловлено именно применением р-ЭПО, а не снижением инфильтрации костного мозга клетками миеломы или изменением интенсивности доз противоопухолевой химиотерапии. Другие считают, что доза 6000 МЕ в день наиболее эффективна при лечении анемии, ассоциированной с ММ и низким уровнем э-ЭПО [56].

В исследовании A. Osterborg и соавт. [47] принимал участие 121 больной с анемией, в том числе 65 больных ММ и 56 – с низкоккачественной НХЛ, которым постоянно требовались переливания эритроцитов. Больных рандомизировали по трём группам: 1 – для получения р-ЭПО по 10000 МЕ в сутки ежедневно; 2 – р-ЭПО по 2000 МЕ в сутки восемь недель с последующей постепенной эскалацией дозы р-ЭПО у больных, пролеченных без эффекта; 3 – больные, не получающие лечение р-ЭПО. Общая продолжительность лечения составила двадцать четыре недели, объективный эффект определяли как возможность отказа от гемотрансфузий и повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более. Результаты этого исследования показали, что в начале лечения существует период не менее четырех недель, когда эффект терапии р-ЭПО не определяется,

и это первый дозовый уровень (2000 МЕ в сутки) был явно недостаточным (эффект был получен у 14% больных). При повышении дозы р-ЭПО до 5000 МЕ в сутки и 10000 МЕ в сутки общая эффективность повысилась до 42% и 60% соответственно. Эффект лечения был более выраженным в группе больных ММ, чем у больных НХЛ, а также у больных, получавших химиотерапию, по сравнению с больными, не получавшими цитостатики. М. Cazzola и соавт. [16] провели рандомизированное исследование в целях определения адекватной дозы р-ЭПО у больных ММ и НХЛ с анемией, но без трансфузионной зависимости. В исследовании сравнивали эффективность четырех дозовых режимов р-ЭПО: 1000 МЕ в сутки; 2000 МЕ в сутки; 5000 МЕ в сутки и 10000 МЕ в сутки в течение восьми недель, с показателями в группе контроля без лечения. Объективный эффект определяли как повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более. Объективный эффект был достоверно выше у больных, получавших дозы 5000 МЕ в сутки (61%) и 10000 МЕ в сутки (62%), чем у больных получавших 2000 МЕ в сутки (31%). Однако у больных с нормальным содержанием тромбоцитов приемлемая эффективность (50%) была отмечена и при дозе 2000 МЕ в сутки. Доза 1000 МЕ в сутки была явно недостаточной, и результаты лечения в группе больных, получавших эту дозу, не отличались от результатов в контроле. И в этом исследовании эффект лечения был более выраженным у больных ММ, чем у больных НХЛ. По мнению других исследователей [19], результаты, полученные с использованием р-ЭПО в лечении анемии, связанной с НХЛ, сравнимы с таковыми, полученными при ММ. Больные с НХЛ дают положительную ответную реакцию на терапию р-ЭПО в 50% [16], 60% случаев [50] — с использованием дозы р-ЭПО 5000 МЕ в день или 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Для больных с низкокачественной НХЛ или ММ продолжительность лечения р-ЭПО может достигать нескольких лет [3].

L. Heinz и соавт. [29] использовали более высокие дозы р-ЭПО при лечении анемии, связанной с ММ и ХЛЛ. Больные получали р-ЭПО 10000 МЕ 3 раза в неделю или 40000 МЕ 1 раз в неделю. Больные, у которых через четыре недели уровень гемоглобина увеличился менее чем на 10 г/л, получали р-ЭПО 20000 МЕ 3 раза в неделю или 60000 МЕ 1 раз в неделю. Терапия р-ЭПО прекращалась при отсутствии эффекта от высоких доз или при гемоглобине более 140 г/л.

Применение р-ЭПО улучшает показатели красной крови у больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом [57], хроническим миелолейкозом [14], при парциальнокрасноклеточной аплазии на фоне миелопролиферативных заболеваний [60].

Терапия р-ЭПО эффективна и при лимфогранулематозе (ЛГМ). У больных с ЛГМ, леченных химиопрепаратами и отказавшихся от гемотрансфузий, при введении р-ЭПО в дозе 150 МЕ/кг подкожно через день наблюдалось полное восстановление уровня гемоглобина [28]. Авторы делают вывод, что р-ЭПО эффективен как при опухолевой анемии, так и при анемии, вызванной лечением цитостатиками [53].

Таким образом, применение р-ЭПО при лечении анемии, ассоциированной с гемобластомами, весьма перспективное направление. Большим преимуществом терапии р-ЭПО является полная безопасность, в част-

ности отсутствие риска инфекции, иммуносупрессии или перегрузки железом. Однако терапия р-ЭПО требует недель, месяцев, а иногда и лет постоянного введения р-ЭПО для достижения и поддержания терапевтического эффекта. В связи с этим необходим рациональный подход и решение целого ряда проблем, связанных с терапией этим цитокином. Прежде всего, когда следует начинать и заканчивать лечение р-ЭПО. В клинической практике большинство врачей начинают лечение при уровне гемоглобина ниже 100–110 г/л и заканчивают его при уровне гемоглобина выше 130 г/л. В случае повторного снижения гемоглобина до уровня ниже 120 г/л лечение р-ЭПО продолжают до окончания химиотерапии, снизив дозу препарата на 75%. В случае неэффективности лечения (повышение уровня гемоглобина менее 10 г/л) через четыре недели дозу препарата повышают. Если лечение не дает эффекта через восемь недель, препарат отменяют [8]. Другие авторы считают, что лечение р-ЭПО может продолжаться двенадцать-шестнадцать и более недель [20]. Существуют и другие рекомендации по лечению р-ЭПО. Так, D.H. Henry [31] считает, что симптомы анемии при злокачественных новообразованиях появляются при уровне гемоглобина 80 г/л. Поэтому если уровень гемоглобина меньше 80 г/л всегда требуется лечение р-ЭПО. Другие авторы [1] предлагают назначать р-ЭПО при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л, а гематокрита — меньше 25%, наличии явных признаков анемиического синдрома, ухудшающих качество жизни больных, и появлении показаний для гемотрансфузий. Лечение, по их мнению, должно проводиться минимальными дозами (20–40 МЕ/кг 2–3 раза в неделю) с постепенным повышением уровня гемоглобина до 80–90 г/л и гематокрита до 30%. C.S. Cleeland и соавт. [18] утверждают, что р-ЭПО рекомендуется назначать во всех случаях, когда анемия влияет на качество жизни больного, и продолжать терапию до достижения уровня гемоглобина 120 г/л. Есть мнение, что назначать р-ЭПО необходимо при нормальном уровне гемоглобина [5]. Это позволит предупредить развитие анемии в результате химиотерапии и не допустить снижения качества жизни больных. Главными критериями достаточности лечения являются удовлетворительный уровень жизни и полный отказ от гемотрансфузий. Вопрос о повышении доз в ходе лечения решают в индивидуальном порядке с учётом того, что концентрацию гемоглобина необходимо поддерживать на уровне 120 г/л [18].

Другой не менее важный вопрос, требующий своего решения — это определение оптимальной дозы р-ЭПО для получения эффекта. По мнению А.Г. Румянцева и соавт. [7], если э-ЭПО у больных МДС меньше, чем 500 мМЕ/мл, то может быть оправдано введение 150 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение четырех недель. Если реакция не наблюдается после первых четырех недель, следует ступенчато увеличить дозу до 300 МЕ/кг в течение дополнительных четырех-восьми недель. Если уровень э-ЭПО выше 500 мМЕ/мл или больной не дает реакции на предшествующий режим, терапия р-ЭПО не оправдана. Используются самые различные режимы терапии р-ЭПО, чаще 150 МЕ/кг 3 раза в неделю с последующим повышением до 300 МЕ/кг в течение четырех-шести-восьми и более недель [54], однако использовались как более низкие — до 5000 МЕ/сутки [16], так

и более высокие дозы ЭПО до 40000-60000 МЕ 1 раз в неделю [29].

Выявление прогностических факторов, определяющих ответную реакцию на р-ЭПО – важное звено в обосновании назначения р-ЭПО. Наиболее ценный прогностический фактор потенциальной реакции на терапию р-ЭПО при МДС является измеренный до начала лечения уровень э-ЭПО с предполагаемыми пограничными уровнями между 200 и 500 мМЕ/мл [30]. Повышение числа ретикулоцитов или трансферриновых рецепторов в течение первых недель терапии р-ЭПО также являются прогностическими факторами ранней ответной реакции на р-ЭПО [25]. При ММ предложены достоверные прогностические факторы относительно эритропоэтической реакции костного мозга: снижение э-ЭПО до 100-200 мМЕ/мл, низкие уровни в сыворотке ингибиторных цитокинов ФНО-а и интерлейкина-1 [44], повышение числа ретикулоцитов в первые недели лечения р-ЭПО с одновременным повышением уровня гемоглобина на 10 г/л и более [32], если содержание э-ЭПО не известно, можно использовать комбинированный показатель, включающий: повышение концентрации гемоглобина на раннем этапе лечения и исходный уровень ферритина сыворотки ниже 400 нг/мл [41], а также уровень тромбоцитов, поскольку известно, что у больных с низким числом тромбоцитов отмечается более слабая реакция на введение р-ЭПО [47].

Важно оценить роль сопутствующих факторов, влияющих на терапию р-ЭПО, таких как химиотерапия (ХТ), осложнения ХТ, недостаток железа. Для больных, леченных ХТ, не отмечено заметной разницы между теми, кто получил протоколы, основанные на препаратах платины [15], и теми, кто получал другие формы химиотерапии [47]. Эффект р-ЭПО не отличается среди больных, получающих или не получающих химиотерапию, хотя, как показано в культурах клеток гепатомы, супрессия синтеза эритропоэтина (ЭПО) может быть усилена некоторыми антиопухолевыми лекарствами [37]. Это относится к препаратам, блокирующим синтез РНК (даунорубин, циклофосфамид, ифосфамид) или секрецию белка (винкристин), но не касаются препаратов действующих, главным образом, на синтетическую фазу ДНК в клеточном цикле (метотрексат, цитозин арабинозид). В других более полных опубликованных данных [9] показано, что больные, получавшие ХТ, основанную на препаратах платины, реагируют

более быстро, чем больные, получавшие другие комбинации ХТ, но общий процент ответных реакций был сходным в этих группах. По мнению А.Г. Румянцев и соавт. [7], вероятно, более интенсивные режимы ХТ должны быть связаны с более низким процентом больных с ответной реакцией на терапию р-ЭПО. Осложнения ХТ, такие как воспаление, инфекции, недостаточность питания или кровопотери, могут иметь отрицательное влияние на ответную реакцию при лечении р-ЭПО [22]. Функциональная недостаточность железа также является одним из факторов, ограничивающим эффективность терапии р-ЭПО [58]. Назначать препараты железа рекомендуется при абсолютном дефиците железа, то есть когда ферритин сыворотки определяется ниже величины 12 мкг/л. В других случаях добавки препаратов железа могут быть назначены, когда процент гипохромных эритроцитов выше 10% [26].

Можно сказать, что р-ЭПО является мощным средством, стимулирующим эритропоэз у большинства больных МДС, лимфомами и лейкозами. Данных о том, что р-ЭПО стимулирует рост злокачественных клеток, не имеется [3]. По мнению А. Urabe и соавт. [56], не наблюдалось неблагоприятных эффектов при использовании р-ЭПО у больных ММ. Резистентность наблюдается только у части больных и преодолевается назначением препаратов железа при наличии железодефицита, а также повышением дозы р-ЭПО.

Однако выявились и отрицательные стороны терапии р-ЭПО. Такие как, развитие или усиление гиперкоагуляционного и гипертензионного синдрома [1]. Указывается на развитие парциальнокрасноклеточной аплазии у больных, получавших р-ЭПО по поводу анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [6]. Данное состояние связывают с обнаружением антител к ЭПО. Авторы считают, что нельзя исключить наличие антител, нейтрализующих ЭПО, у больных, получающих р-ЭПО по другой причине (не связанной с ХПН). Правда, в своей работе P.V. Voulgaris и соавт. [59] показали, что у больных МДС, леченных р-ЭПО, не было обнаружено антител к ЭПО. Высокая стоимость лечения также ограничивает использование р-ЭПО [23]. Все это заставляет с большой осторожностью относиться к применению р-ЭПО и тщательно проводить отбор больных, нуждающихся в его назначении.

## THE USE OF RECOMBINATION OF ERYTHROPOIETIN IN HAEMATOLOGICAL PRACTICE

N.O. Saraeva  
(Irkutsk State Medical University)

The review of the literature on modern approaches to the treatment of anemia with recombination of erythropoietin in haematological practice is presented.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белошевский В.А., Минаков Э.В. Анемия при хронических заболеваниях. – Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1995. – 94 с.
2. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. – М.: Медицина, 1981. – 190 с.
3. Каццола М. Патофизиология и лечение анемии у онкологических больных // Анемия у онкологических больных. – 2002. – Т. 1, вып. 1. – С.11-13.
4. Кремью П.-И., Финкельштейн С.Н., Берндт Е.Р. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии у онкологических больных: экономическая эффективность, время дожития с учетом качества жизни и поддерживающая терапия // Анемия у онкологических больных. – 2002. – Т. 1, вып. 1. – С.23-24.
5. Моннерат С., Лейврац С. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (rh-ЕРО) для лечения анемии у онкологических больных: наступило время профилактики? // Анемия у онкологических больных. – 2002. – Т. 1, вып. 1. – С.17-19.
6. Пасхина О.Е., Румянцева Ю.В. Чистая красноклеточная

- аплазия у пациентов, получавших рекомбинантный эритропоэтин (обзор литературы) // Гематол. и трансфузиол. — 2003. — № 3. — С. 47-48.
7. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин. — М.: Гэотар-мед., 2002. — 398 с.
  8. Sela D., Bron D. Влияние эпоэтина альфа на качество жизни онкологических больных с анемией // Анемия у онкологических больных. — 2002. — Т. 1, вып. 1. — С. 22.
  9. Abels R.J. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer // Semin. Oncol. — 1992. — № 19. — P.29-35.
  10. Adam Z. Erythropoietin in oncology. II. Evaluation of the effectiveness of erythropoietin in hematologic and oncologic diseases // Vnitr. Lek. — 1996. — Vol. 42, № 5. — P.351-358.
  11. Avisiati G., Petrucci M.T., Mandelli F. The role of biotherapies (interleukins, interferons and erythropoietin) in multiple myeloma // Clin. Haematol. — 1995. — Vol. 8, № 4. — P.815-829.
  12. Barlogie B., Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma // Stem Cells. — 1993. — Vol. 11. — P.88-94.
  13. Bernell P., Stenke L., Wallvik J. et al. A sequential erythropoietin and GM-CSF schedule offers clinical benefits in the treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes // Leuk. Res. — 1996. — Vol. 20. — P.693-699.
  14. Bourantas K.L., Tsiara S., Makis A. et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in chronic myelogenous leukemia // Eur. J. of Haematol. — 1997. — Vol. 59, № 4. — P.263-265.
  15. Cascinu S., Fedeli A., Del Ferro E. et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P.1058-1062.
  16. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response // Blood. — 1995. — Vol. 86. — P.4446-4453.
  17. Cazzola M., Mercuriali F., Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia // Blood. — 1997. — Vol. 89. — P.4248-4267.
  18. Cleeland C.S., Demetri G.D., Glaspy J. et al. Identifying hemoglobin level for optimal quality of life: results of an incremental analysis // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 18. — P.574.
  19. Cysterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemia patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma — a randomized multicenter study // Ibid. — 1996. — Vol. 87. — P.2675-2682.
  20. Dammacco F., Silvestris F., Castoldi G.L. et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy // Int. J. Clin. Lab. Res. — 1998. — Vol. 28, № 2. — P.127-134.
  21. Dammacco F., Castoldi G., Rodjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma // Br. J. Haematol. — 2001. — Vol. 113, № 1. — P.172-179.
  22. Danielson B. R-huepo hyporesponsiveness — who and why? // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10, № 2. — P.69-73.
  23. Egerer G., Harter C., Karthaus M. et al. Use of erythropoietin in patients with multiple myeloma // Onkologie. — 2003. — Vol. 26, № 1. — P.80-84.
  24. Galeza-Obrepalska B., Dwilewicz-Trojaczek J., Paszkowska M. et al. Preliminary results of erythropoietin treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and chronic lymphocytic leukemia // Polski tygodnik lekarski. — 1996. — Vol. 51, № 19-22. — P.285-288.
  25. Ghio R., Balleari E., Ballestrero A. et al. Subcutaneous recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes // Acta Haematol. — 1993. — Vol. 90. — P.58-64.
  26. Glapy J. Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patients to erythropoietin // Oncology. — 1999. — Vol. 13. — P.461-473.
  27. Goy A., Belanger C., Casadevall N. et al. High doses of recombinant erythropoietin for the treatment of anaemia of myelodysplastic syndromes // Br. J. Haematol. — 1993. — Vol. 84. — P.232-237.
  28. Heinz R., Reinsner M., Puttermann E. Erythropoietin for chemotherapy patient refusing blood transfusion // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P.542-543.
  29. Heinz L., Kanti R., Joan B. et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations // Hematol. J. — 2002. — Vol. 3, № 3. — P.121-130.
  30. Hellsstrom-Lindberg E., Nergrin R., Stein R. et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model // Br. J. Haematol. — 1997. — Vol. 99. — P.344-351.
  31. Henry D.H. Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients // Hematol. Oncol. Clin. North Am. — 1994. — Vol. 8. — P.961-974.
  32. Henry D., Abels R., Larholt K. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rh-EPO/epoetin-alpha) therapy in cancer patients // Blood. — 1995. — Vol. 85. — P.1676-1678.
  33. Hyman G.A. Anemia in malignant neoplastic disease? // J. Chronic Dis. — 1963. — Vol. 16, № 7. — P.645-666.
  34. Imamura M., Kobayashi M., Kobayashi S. et al. Failure of combination therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in myelodysplastic syndromes // Ann. Hematol. — 1994. — Vol. 68. — P.163-166.
  35. Isnard F., Najman A., Jaar B. et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the treatment of refractory anemias without excess of blasts in myelodysplastic syndromes // Leukemia and Lymphoma. — 1994. — Vol. 12. — P.307-314.
  36. Jaar B., Baillok C., Viron B. et al. Long-term effects of recombinant human erythropoietin in bone marrow progenitor cells // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, № 7. — P.614-620.
  37. Jelkmann W., Wolff M., Fandrey J. Inhibition of erythropoietin production by cytokines and chemotherapy may contribute to the anemia in malignant diseases // Oxygen Transport to Tissue /Eds P. Waupel et al. — N.Y.: Plenum Press, 1994. — P.525-530.
  38. Laporte J.P.N., Isnard F., Fenaux P. Recombinant human erythropoietin at high dose is effective for the treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes // Contrib. Nephrol. — 1991. — Vol. 88. — P.271-272.
  39. List A.L., Noyes W., Power J. et al. Combined treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant interleukin-3 and erythropoietin // Blood. — 1993. — Vol. 82. — P.337.
  40. Ludwig H., Leitgeb C., Fritz E. et al. Erythropoietin treatment of chronic anemia of cancer // Eur. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29, № 2. — P.8-12.
  41. Ludwig H., Fritz E., Leitgeb C. et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P.1056-1063.
  42. Marmont A.M. Erythropoietin: biochemical characteristics, biologic effects, indications and results of use in hematology // Tumori. — 1997. — Vol. 83, № 2. — P.3-15.
  43. Mittelman M., Zeidman A., Fradin Z. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of multiple myeloma-associated anemia // Acta Haematol. — 1997. — Vol. 98, № 4. — P.204-210.
  44. Musto P., Falcone A., D'Arena G. et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma; role of cytokines and monitoring of erythropoiesis // Eur. J. Haematol. — 1997. — Vol. 58, № 5. — P.314-319.
  45. Nagler F., Biner C., Mackichan M.L. et al. Impact of marrow cytogenetics and morphology on in vitro hematopoiesis in the myelodysplastic syndromes: comparison between recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-monocyte-CSF // Ibid. — 1990. — Vol. 76. — P.1299-1307.
  46. Negrin R.S., Stein R., Vardiman J. et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin // Ibid. — 1993. — Vol. 82. — P.737-743.
  47. Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemia patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study // Blood. — 1996. — Vol. 87. — P.2675-2682.
  48. Qiao Z.H. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma (MM) and myelodysplastic syndrome (MDS) // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. — 1993. — Vol. 15, № 2. — P.122-124.
  49. Ruedin P., Bertschi B., Chapais W. et al. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin treatment of anaemia associated with multiple myeloma in haemodialysed patients // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, № 4. — P.315-318.
  50. San Miguel J.F., Garcia-San R. Recombinant human erythropoietin in the anaemia of multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma // Med. Oncol. — 1998. — Vol. 15, № 1. — P.29-34.
  51. Silvestris F., Romito A., Fanelli P. et al. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rh-EPO) in progressing multiple myeloma // Ann. Hematol. — 1995. — Vol. 70, № 6. — P.313-318.
  52. Spaeth D., Marchal C., Bataillard A. et al. Updating 1999 of Standards, Options and Recommendations (SOR) for the clinical use of erythropoietin in oncology // Bull. Cancer. — 1999. — Vol. 86, № 7-8. — P.631-639.
  53. Spicka I., Klener P., Lachmanova J. et al. Erythropoietin in the treatment of anemias // Vnitr. Lek. — 1996. — Vol. 42, № 3. — P.197-199.
  54. Spicka I., Haber J., Petruzelka L. et al. Recombinant erythropoietin (r-HuEPO) in the treatment of anemia in multiple myeloma // Cas Lek Cesk. — 1996. — Vol. 135, № 14. —

- P.450-453.
55. Stockman J.A. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse // *Pediatr. Clin. North Am.* — 1986. — Vol. 33. — P.111-128.
56. Urabe A., Mizoguchi H., Takaku F. Phase II clinical study of recombinant human erythropoietin on the anemia associated with multiple myeloma // *Rinsho Ketsueki.* — 1993. — Vol. 34, № 8. — P.919-927.
57. Uziel L., Tabrizi Ir., M. Zighetti M. et al. A favourable effect of recombinant human erythropoietin in three cases of leukemic transformation from chronic myelomonocytic leukaemia // *Brit. J. Haematol.* — 1992. — Vol. 80, № 2. — P.260-262.
58. Verhoef G.E.G., Zachee P., Ferranl A. et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in the myelodysplastic syndromes: a clinical and erythrokinetic assessment // *Ann. Hematol.* — 1992. — Vol. 64. — P.16-21.
59. Voulgari P.V., Hatzimichael E.C., Tsiara S. et al. Investigation for the presence of anti-erythropoietin antibodies in patients with myelodysplastic syndromes // *Eur. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 66, № 1. — P.31-36.
60. Zeiger Z.R., Rosenfeld C.S., Shaddock C. Resolution of transfusion dependence by recombinant human erythropoietin in acquired pure red cell aplasia associated with myeloid metaplasia // *Brit. J. Haematol.* — 1993. — Vol. 83, № 1. — P.28-29.

© ПЕТРОВ И.М., ГАГИНА Т.А., ТРОШИНА И.А., МЕДВЕДЕВА И.В. — 2006

## СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

И.М. Петров<sup>1</sup>, Т.А. Гагина<sup>1</sup>, И.А. Трошина<sup>1</sup>, И.В. Медведева<sup>2</sup>

(Тюменская государственная медицинская академия Росздрава<sup>1</sup>, ректор — д.м.н., проф. Э.А. Кашуба; Тюменский отдел ЮУНЦ РАМН<sup>2</sup>, директор — И.В. Медведева)

**Резюме.** Обзор литературы по проблеме влияния качества питания на состояние иммунной системы человека.  
**Ключевые слова.** Питание, иммунитет, человек.

Признание, что питательные вещества имеют способность взаимодействовать и модулировать молекулярные механизмы, лежащие в основе физиологических функций организма, в своё время, вызвало революцию в области питания [38]. В настоящее время известно, что почти все питательные вещества играют критическую роль в поддержании «оптимального» иммунного ответа, недостаточное или чрезмерное потребление питательных веществ может иметь отрицательные последствия на иммунном статусе и восприимчивости к разнообразным патогенным агентам [6]. Современный образ жизни внес большие коррективы в характер питания во всем мире. Значительно снизились энергозатраты, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению потребления насыщенных жиров, рафинированных углеводов, соли и сахара. Одновременно регистрируется дефицит в рационе пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ. В развитых странах мира, хронические болезни и проблемы здоровья частично или полностью зависящие от неправильного питания представляют, безусловно, самую серьезную проблему для здравоохранения, так в США 65% взрослых, в возрасте старше 20-ти лет имеют избыточную массу тела или ожирение [16]. Число смертей приписываемых тучности — 280184 в год. Рак — вторая по частоте причина смертности (25%), после заболеваний сердечно-сосудистой системы, и примерно одна треть всех смертных случаев рака происходит из-за пищевых факторов [4]. По данным Министерства Сельского Хозяйства США ежегодно расходы на лечение расстройств, вызванных исключительно неправильным питанием, составляют \$200 млрд. [26].

Общие неблагоприятные тенденции современного питания, безусловно, находят свое отражение и в рационе питания жителей России. Систематические эпидемиологические исследования, проводимые Институтом питания РАМН в различных регионах России в последние несколько лет, свидетельствуют о том, что структура питания населения в значительной степени дефек-

тна и пищевой статус имеет существенные отклонения от формулы сбалансированного питания, прежде всего, по уровню потребления микронутриентов — витаминов, минеральных веществ, в особенности микроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот, многих органических соединений растительного происхождения, имеющих важнейшее значение в регуляции процессов обмена веществ и функции отдельных органов и систем. Взаимосвязь питания и ожирения является общепризнанной. Пристальное внимание к этой проблеме обусловлено несколькими причинами. Во-первых, наличием прямой или косвенной связи между различными аспектами питания и ожирением. Во-вторых, вытекающей отсюда возможностью целенаправленного использования питания для профилактики и лечения ожирения и связанных с ним состояний, включая субклиническое воспаление и нарушения иммунной системы [42].

Полноценное питание подразумевает поступление в организм оптимального количества белков, жиров, углеводов, пищевых волокон, минеральных солей и витаминов. Основная роль питания состоит в трофическом, пластическом и энергетическом поддержании функциональной активности организма и, в том числе, иммунной системы. Компоненты пищи могут обладать модифицирующими свойствами в отношении клеточного и гуморального, а также неспецифического и нативного иммунитета. Они могут рассматриваться в качестве антигенов, митогенов или пищевых аллергенов, способных влиять как на системный, так и локальный иммунный ответ. Влияние пищевых веществ на клетки иммунной системы реализуется на уровне рецепторов и их сигнальных путей, что в дальнейшем проявляется уже на уровне межклеточных взаимодействий и в целом на развитии иммунного ответа [15].

В литературе достаточно хорошо освещены нарушения в иммунной системе, связанные с дефицитом макро- и микроэлементов. Так, белки играют ключевую роль в функциональной активности иммунной систе-

мы, так как все регуляторные цитокины, рецепторы и ферменты представляют собой белковые молекулы. При нормальном физиологическом состоянии белки пищи стимулируют синтез поликлональных IgA и IgM в Пейеровых бляшках. Расщепление белка до пептидов, способных всасываться без изменения функциональной структуры, оказывает выраженное стимулирующее влияние на иммунную систему [7]. Значительное воздействие на иммунный статус оказывает снижение белка в рационе ниже определенной критической границы, различной для каждого вида животных, а также людей. Белковая недостаточность наблюдается в клинике при терминальных онкологических состояниях, вторичном иммунодефиците, нарушениях всасывания. Резкое ограничение уровня белка в рационе повышает чувствительность к инфекции. Ингибируется синтез цитокинов Т-хелперами, синтез антител и антиген-зависимых неспецифических Ig, что обуславливает супрессию общего и локального иммунного ответа на бактериальные антигены. В эксперименте на животных показано, что при уровне белка в рационе ниже 4% снижается синтез интерлейкина-2 (IL-2), ослабляются кооперативные взаимодействия между лимфоцитами, замедляется пролиферация клеток, уменьшается число антитело-образующих клеток и цитотоксических лимфоцитов. Однако все перечисленные нарушения не приводят к отмене самого иммунного ответа или развитию иммунологической толерантности. Голодание в течение недели обуславливает снижение абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов, а также Т-хелперов и индекса отношения Т-хелперов к цитотоксическим Т-лимфоцитам, относительное содержание которых повышается. В реабилитационный период после голодания иммунологические показатели и неспецифическая резистентность к инфекции восстанавливаются крайне медленно [17]. Суммируя влияние белков на иммунный ответ, следует выделить основные положения: белковая недостаточность затрагивает все звенья иммунного ответа; даже при низких количествах белка иммунный ответ может быть ослаблен, но без потери его специфичности; кратковременный белковый дефицит является стрессом для организма и приводит к повышению синтеза адаптогенных гормонов; белковая недостаточность, как правило, сопровождается дефицитом витаминов и микроэлементов, что усиливает негативное влияние комбинированного алиментарного дефицита на иммунный ответ [1].

Аминокислотные смеси и избыток некоторых аминокислот положительно влияют на отдельные звенья иммунного ответа, что представляется особенно важным в практике парентерального питания у истощенных онкологических больных, в пред- и послеоперационном периоде и при иммунодефицитных состояниях [27].

Влияние микроэлементов на иммунный ответ носит неоднозначный характер. Основной функциональной ролью микроэлементов в клетках иммунной системы является их участие в качестве кофакторов или катализаторов ферментов свободнорадикального окисления. Дефицит цинка обуславливает нарушение гормональной регуляции роста и полового созревания у людей и животных, что приводит к остановке роста и гипогонадизму, снижает психомоторное развитие, по-

вышает чувствительность к инфекции [32]. Характерными признаками дефицита цинка являются атрофия тимуса и потеря предшественников Т и В лимфоцитов в костном мозге — на 50-70 %, в зависимости от степени дефицита цинка, за счет индукции глюкокортикоид-зависимого апоптоза с последующей лимфопенией и иммунодефицитом. Также наблюдается угнетение активности натуральных киллеров (НК-клеток), лимфокин-активированных киллеров и митоген-зависимой пролиферации лимфоцитов. Подобный статус способствует развитию аутоиммунной патологии [40]. Дефицит железа понижает напряженность природного иммунитета при бактериальной и вирусной инфекции. Некоторые исследователи указывают на положительную роль добавления в состав комплексной терапии острых кишечных инфекций и ОРВИ препаратов железа [33]. Марганец является составной частью многих ферментов, в том числе марганец-зависимой супероксиддисмутазы, участвующих в перекисном окислении липидов в клетках иммунной системы, а также в других процессах свободнорадикального окисления. Пищевой фосфор способствует усилению клеточного звена иммунитета и снижению гуморального иммунного ответа. Дефицит селена в питании, особенно в тандеме с недостатком витамина Е, усиливает патогенность вируса Коксаки В<sub>3</sub> и гриппа [3]. Что касается магния, исследований, однозначно доказывающих его роль в нарушении функции иммунной системы нет, однако интересен его вклад в поддержание хронического субклинического воспаления. У лиц, потребляющих магний менее рекомендованных суточных норм, обнаруживалось достоверное повышение уровня С-реактивного белка [10].

Витамины, как и микроэлементы, регулируют образование супероксидного аниона фагоцитами в ответ на инфекционные агенты, предотвращают оксидант-зависимое повреждение тканей и повышают активность натуральных киллеров. Уровень витамина А снижен в пожилом возрасте при общем вариабельном иммунодефиците, что подавляет гуморальный иммунный ответ на Т-зависимые антигены, снижает активность НК-клеток и цитотоксических лимфоцитов и повышает чувствительность к бактериальной инфекции [14]. Следует подчеркнуть строгую дозовую зависимость влияния витамина А на иммунную систему: избыток витамина А оказывает общее супрессивное влияние на иммунную систему. Ретиноиды регулируют экспрессию генов опиоидных рецепторов и участвуют в нейроиммуноэндокринном взаимодействии. Дефицит витамина Е снижает митоген-зависимую пролиферацию лимфоцитов и активность натуральных киллеров. Избыток витамина Е восстанавливает клеточный иммунный ответ, повышает экспрессию рецептора IL-2 и синтез IL-2, а также пролиферацию лимфоцитов. При этом подавляется кислород-зависимый тип апоптоза в клетках иммунной системы. [36]. Витамин С влияет преимущественно на неспецифическое звено иммунитета, повышая синтез макрофагальных белков, белков системы комплемента, усиливая, таким образом, неспецифическую резистентность организма и противовирусный иммунитет. Витамин Д<sub>3</sub> является одним из самых активных в плане регуляции иммунной системы, влияя на процессы активации лимфоцитов и синтеза цитокинов. Также

неоднозначные результаты дали исследования, посвященные изучению роли фолиевой кислоты в питании, так добавление фолиевой кислоты в пищевой рацион повышает цитотоксичность НК клеток, однако при значительном её избытке в питании наблюдается обратный эффект – снижение цитотоксичности НК клеток [37]. Старение иммунной системы и связанная с ней дисфункция Т-лимфоцитов у здоровых пожилых людей лежит в основе таких хронических заболеваний, как рак, аутоиммунная патология, артриты, повышение чувствительности к инфекции. Адекватное поступление всех питательных веществ играет важнейшую роль в оптимальном функционировании иммунной системы. Особое внимание необходимо уделять достаточному содержанию белка, железа и цинка в диете лиц пожилого возраста [31]. Суммируя данные по влиянию витаминов на иммунный ответ, можно сделать вывод, что они оказывают воздействие на неспецифические и специфические звенья иммунитета, в том числе на нативный иммунитет.

Кроме моносахаридов, все остальные углеводы (производные моносахаридов, олигосахариды и полисахариды) представляют собой неисчерпаемый источник аллергенов, митогенов и иммуномодуляторов [1].

Липиды, как поступающие с пищей, так и синтезируемые эндогенно, исключительно важны для поддержания гомеостаза всего организма и активности иммунной системы. Представители всех классов липидов обладают активным иммуномодулирующим потенциалом; особенно это касается фосфолипидов, сфинголипидов и жирных кислот. Эссенциальность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) определяется их физиологической ролью: эйкозапентаеновая кислота необходима для синтеза эйкозаноидов, докозагексаеновая кислота необходима для поддержания жизнедеятельности иммунной системы. Производные омега-6 ПНЖК, в частности арахидоновая кислота и ее метаболиты (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, простаглицлины), влияют на экспрессию ранних генов лимфоцитов, а также являются непосредственными эффекторами многих реакций в клетках иммунной системы. Некоторые исследователи приводят доказательства того, что высокое содержание в пище длинноцепочечных ПНЖК, особенно омега-3 ПНЖК, защищает лиц с избытком массы тела или ожирением от развития метаболического синдрома и воспаления уже с раннего возраста [22]. ПНЖК в высоких суточных дозах способны негативно влиять на антибактериальную деятельность нейтрофилов [20,29].

Негативное действие избытка насыщенных жиров в рационе сложно переоценить. В первую очередь, чрезмерное потребление жиров является критическим фактором возникновения ожирения. В этом контексте заслуживают внимания эпидемиологические доказательства связи жиров пищи с возникновением ожирения. В большинстве проспективных обсервационных исследований изучалась динамика массы тела с течением времени в зависимости от исходного потребления жиров. Как у мужчин, так и у женщин выявлялась достоверная положительная корреляция между исходным процентным содержанием жира в пище и последующей прибавкой массы тела. Успешное снижение массы тела после годичного применения программы контроля веса

напрямую зависело от уменьшения потребления жира с пищей. Напротив, снижение общего содержания жиров (менее 30%) и содержания насыщенных жиров (менее 10%) в пище сопровождалось достоверным снижением риска заболеваний и метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением [38].

Влияние липидов на экспрессию генов представляет собой адаптивный ответ на изменение в количестве и типе поглощаемого жира. Повышенное содержание липидов в сыроворотке крови характерно как для ожирения, так и для состояния хронического воспаления. Гиперлипидемия и дислипидемия играют немаловажную роль в формировании инсулинорезистентности и развитии атеросклероза [5]. Интересно, что при острых инфекционных заболеваниях метаболические сдвиги также являются проатерогенными, таким образом, наблюдаемые изменения метаболизма липидов, которые являются адаптивной реакцией в борьбе против инфекции, наносят большой вред здоровью, если длительное время поддерживаются неправильным питанием [34]. Ожирение приводит к хронической активации иммунной системы, однако есть экспериментальные свидетельства, что в пострандиальном периоде даже после однократной нагрузки жирами в плазме увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, СРБ, лейкоцитов, усиливаются процессы ПОЛ [8,25,39]. Так нагрузка глюкозой (75 г) на 140% увеличивает генерацию супероксида в лейкоцитах, увеличивая экспрессию p47phox NADPH-оксидазы, фермента, который конвертирует молекулярный кислород в супероксидный радикал [24], а также приводит к активации провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и Egr-1 [2]. В свою очередь AP-1 регулирует транскрипцию матричных металлопротеаз, а Egr-1 модулирует транскрипцию тканевого фактора (TF) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Таким образом, потребление глюкозы увеличивает выработку металлопротеаз 2 и 9, и TF и PAI-1. Такое же по калорийности потребление жира проводит к оксидативному стрессу [23] и, действуя через киназы JKK и IKK к активации NF-kB, уменьшению экспрессии IB [12,30]. NF-kB регулирует транскрипцию, по крайней мере, 125 генов, большинство которых провоспалительные [41,43]. Кроме ожирения и повышенного потребления макронутриентов генетические и экологические факторы, могут вызвать активацию воспаления и оксидативного стресса [28]. Следует обратить внимание, что употребление ПВ, витамина Е, апельсинового сока (витамины С, флавоноиды) и алкоголя, нивелирует синтез воспалительных цитокинов и активацию оксидативного стресса [28]. Учитывая современный характер питания, когда имеет место бесконечное пострандиальное состояние, хроническая активация врожденной иммунной системы может развиваться даже раньше, чем ожирение. Таким образом, провоспалительное состояние, поддерживаемое питанием, также является патогенным фактором в развитии ожирения [11], это подтверждают исследования, показывающие, что высокие уровни маркеров воспаления являются факторами риска развития и прогрессирования ожирения [13]. Удаление даже существенных количеств подкожной жировой ткани в краткосрочный период, не приводит к снижению маркеров воспаления и инсулинорезистентности [21].

С другой стороны, липиды оказывают противовоспалительное действие — они являются лигандами LXR и PPAR ядерных рецепторов, соответственно, активация этих факторов транскрипции ингибирует экспрессию воспалительных генов в макрофагах и адипоцитах [34]. В иммунном ответе имеется тесная интеграция между макрофагами и адипоцитами: макрофаги убивают патогенные микроорганизмы, содержат цитокины и хемокины; адипоциты выбрасывают в кровотоки липиды, которые поддерживают состояние субклинического воспаления и участвуют в нейтрализации патогенов [18]. Однако, повышенное содержание свободных жирных кислот в сыворотке приводит к торможению активации Т лимфоцитов, предрасполагая этих пациентов к инфекционным осложнениям [35].

Освещая вопрос взаимодействия факторов питания и состояние иммунной системы нельзя не уделить внимание гормону, вырабатываемому зрелыми адипоцитами — лептину. В процессе применения диетических мероприятий как метода лечения ожирения или хронического недоедания вызванного, другими причинами, уровень лептина снижается непропорционально уменьшению массы жировой ткани организма, и корреляции между уровнем лептина и жировыми запасами организма нарушаются. Поэтому, лептин при голодании — не просто считывает запасы энергии, он является нейроэндокринным сигналом, который активирует адаптивные ответы на голодание. Адаптация организма к голоданию характеризуется метаболическими, эндокринными и иммунологическими изменениями — подавление

иммунной, репродуктивной системы, функции щитовидной железы и возбуждение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Лептин стимулирует активацию макрофагов и нейтрофилов при воспалительных реакциях. Также, лептин задерживает апоптоз зрелых нейтрофилов и Т-лимфоцитов [6].

Таким образом, все основные компоненты пищи, а именно, белки, жиры, углеводы, микроэлементы, витамины, в той или иной степени проявляют иммуномодулирующую активность, оказывая влияние на все звенья иммунного ответа, в том числе неспецифические защитные реакции и нативный иммунитет. И переедание, и недостаточное питание имеют значения для иммунной функции. Голодание и недоедание могут подавить иммунную функцию и увеличить восприимчивость к инфекциям. Избыточное потребление пищевых веществ, и как следствие этого — ожирение связано с состоянием хронического воспаления, в связи, с чем значительно возрастает риск для связанных с ним заболеваний, включая атеросклероз, диабет, воспалительные заболевания дыхательных путей, и жировой гепатоз [19]. Одна из основных целей науки о правильном питании в начале 21-ого столетия состоит в том, чтобы продлить жизнь человека. Важная часть этого процесса — оценка возможности противовоспалительных диетических вмешательств, а цель — уменьшить активацию нативного иммунитета. Однако нельзя забывать и о возможных отрицательных последствиях, т.к. они могут уменьшить обороноспособность человека против патогенных организмов [9].

## MODERN FEATURES OF NUTRITION AND IMMUNE SYSTEM

I.M. Petrov, T.A. Gagina, I.A. Troshina, I.V. Medvedeva  
(Tyumen State Medical Academy, Tyumen Department SU CS RAMS)

The review of the literature on a problem of influence of quality of nutrition on condition of immune system.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынова Е.А., Морозов И.А. Питание и иммунитет: роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа // Приложение № 14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». — 2001. — Т. XI, № 4. — С.28-38.
2. Aljada A., Ghanim H., Mohanty P. et al. Glucose intake induces an increase in AP-1 and Egr-1 binding activities and tissue factor and matrix metalloproteinase expressions in mononuclear cells and plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations // Am J Clin Nutr. — 2004. — Vol. 80. — P.51–57.
3. Smith A., Kathleen B. Madden, Karla J. Au Yeung, et al. Deficiencies in Selenium and/or Vitamin E Lower the Resistance of Mice to Heligmosomoides polygyrus Infections // J. Nutr. — 2005. — Vol. 135. — P.830–836.
4. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2004. — Atlanta: American Cancer Society, 2004.
5. American Heart Association. Heart and stroke statistics — 2004 update. — Dallas: American Heart Association, 2003.
6. Bruno A., Conus S., Schmid I., Simon H.-U. Apoptotic Pathways Are Inhibited by Leptin Receptor Activation in Neutrophils // J. of Immunology. — 2005. — Vol. 174. — P.8090–8096.
7. Asero R., Mistrello, G., Roncarolo D. et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2001. — Vol. 124, № 1-3. — P.67–69.
8. Carroll M.F., Schade D.S. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P.24–31.
9. Charles B. Stephensen, Darshan S. Kelley. The innate immune system: friend and foe // Am. J. of Clinical Nutrition. — 2006. — Vol. 83, № 2. — P.187–188.
10. Dana E. King, MD, Arch G. Mainous, III, PhD, Mark E. Geesey, MS and Robert F. Woolson, PhD. Dietary Magnesium and C-reactive Protein Levels // J. Am. College of Nutrition. — 2005. — Vol. 24, № 3. — P.166–171.
11. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? // Nutrition. — 2001. — Vol. 17. — P.953–966.
12. Dhindsa S., Tripathy D., Mohanty P., et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells // Metabolism. — 2004. — Vol. 53. — P.330–334.
13. Engstrom G., Hedblad B., Stavenow L., et al. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P.2097–2101.
14. Erickson K., Medina E., Hubbard N. Micronutrients and innate immunity // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 182 (1Suppl). — P.5–10.
15. Freitas A.A., Rocha B.B. Lymphocyte lifespans: homeostasis, selection and competition // Immunol. Today. — 1993. — Vol. 14, № 1. P.25–29.
16. Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L., et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002 // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P.2847–2850.
17. Ikeda S., Saito H., Fukatsu K. et al. Dietary restriction impairs neutrophil exudation by reducing CD11b/CD18 expression and chemokine production // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136, № 3. — P.297–304.
18. Kaneto H. et al. Possible novel therapy for diabetes with cell-permeable JNK-inhibitory peptide // Nat. Med. — 2004. — Vol. 10. — P.1128–1132.
19. Kathryn E. Wellen, Gokhan S. Hotamisligil. Inflammation,

- stress, and diabetes // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P.1111-1119.
20. Kelley D.S., Hubbard N.E., Erickson K.E. Regulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids // *Adv Food Nutr Res.* — 2005. — Vol. 50. — P.101-138.
21. Klein S., Fontana L., Young V.L., et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P.2549-2557.
22. Klein-Platai C., Drai J., Oujaa M., et al. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005 — Vol. 82. — P.1178-1184.
23. Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., et al. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 75. — P.767-772.
24. Mohanty P., Hamouda W., Garg R., et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leukocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P.2970-2973.
25. Nappo F., Esposito K., Cioffi M., et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals // *J. Am. Coll. Cardio.* — 2002. — Vol. 139. — P.1145-1150.
26. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis // *Osteoporos Int.* — 1998. — Vol. 8 (suppl). — P.1-88.
27. N.S. Scrimshaw, J.P. SanGiovanni. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 66. — P.464-477.
28. Paresh Dandona, MD, PhD; Ahmad Aljada, PhD; Ajay Chaudhuri, MD, et al. Metabolic Syndrome A // *Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P.1448-1454.
29. Rees D., Miles E.A., Banerjee T., et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83. — P.331-342.
30. Ricci R. et al. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherosclerosis // *Science.* — 2004. — Vol. 306. — P.1558-1561.
31. Roshni R. Molls, Namanjeet Ahluwalia, Andrea M. Mastro, et al. Nutritional Immunology. Nutritional Status Predicts Primary Subclasses of T Cells and the Lymphocyte Proliferation Response in Healthy Older Women // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P.2644-2650.
32. Salgueiro M., Zubillaga M., Lysionek A., et al. Zinc status and immune system relationship // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000 — Vol. 76, № 3. — P.193-205.
33. Schultink W., Merzenich M., Gross R., et al. Effects of iron-zinc supplementation on the iron, zinc, and vitamin A status of anaemic pre-school children // *Food Nutr. Bull.* — 1997. — Vol. 18. — P.311-316.
34. Seo J.B. Activated liver X receptors stimulate adipocyte differentiation through induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression // *Mol. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P.3430-3444.
35. Stulnig, Markus Berger, Michael Roden, Harald Sting. The FASEB Journal. Elevated serum free fatty acid concentrations inhibit T lymphocyte signaling. — 2000. — Vol. 14. — P.939-947.
36. Sugano M., Koga T., Yamada K. Lipids and immunology // *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 9, № 2. — P.146-152.
37. Troen A., Mitchell F., Sorensen J., Johnston T. Nutritional Immunology. Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women // *J. Nutr.* — 2006. — Vol. 136. — P.189-194.
38. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., et al. Uusitupa M: Finnish Diabetes Study: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P.1343-1350.
39. Van Oostrom A.J., Sijmonsma T.P., Verseyden C., et al. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction // *J. Lipid Res.* — 2003. — Vol. 44. — P.576-583.
40. Walker C.F., Katarzyna Kordas K., Stoltzfus R.J., Robert E. Black. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 82, № 1. — P.5-12.
41. Wang S., Leonard S.S., Castranova V., et al. The role of superoxide radical in TNF-alpha induced NF-kappaB activation // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 199. — Vol. 29. — P.192-199.
42. Wirfalt E., Hedblad B., Gullberg B., et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 154. — P.1150-1159.
43. Woronicz J.D., Gao X., Cao Z., et al. IkappaB kinase-beta: NF-kappaB activation and complex formation with IkappaB kinase-alpha and NIK // *Science.* — 1997. — Vol. 278. — P.866-869.

© ЕНИСЕЕВА Е.С., ОРЛОВА Г.М., САРАЕВА Н.О., СМОЛЬКОВА Л.Г. — 2006

## АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАССТРОЙСТВА

Е.С. Енисеева, Г.М. Орлова, Н.О. Сараева, Л.Г. Смолькова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

**Резюме.** Обзор литературы посвящен диагностике, дифференциальной диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся эозинофилией. Представлено описание основных аллергических, инфекционных, ревматических и других заболеваний, а также идиопатических расстройств, сопровождающихся увеличением содержания эозинофилов в крови и/или тканях.

**Ключевые слова.** Эозинофилия, внутренние болезни, научный обзор.

Эозинофилия — увеличение числа эозинофилов в периферической крови более 450 в 1 мкл, которое может наблюдаться при разнообразных аллергических, инфекционных, опухолевых, ревматологических заболеваниях [37]. Эозинофилия может сопровождаться и увеличением эозинофилов в тканях, где их уровень в несколько сотен раз больше, чем в периферической крови, наибольшее их количество обнаруживается в эпителии слизистых респираторного, желудочно-кишечного, мочеполового тракта [50]. Эозинофилия периферической крови не является обязательным показателем участия их в повреждении тканей, возможны

патологические ситуации, когда имеется тканевая эозинофилия, но уровень эозинофилов в периферической крови нормальный или степень повышения минимальна [37].

Количество эозинофилов в периферической крови варьирует в течение суток, достигая максимума ночью и снижаясь в утренние часы, его колебания обратно пропорциональны изменениям уровня циркулирующих кортикостероидов. Продолжительность жизни эозинофилов в тканях достигает нескольких недель. Иногда возможна недооценка их роли в повреждении тканей в связи с отсутствием тканевой эозинофилии при дегра-

нуляции, апоптозе или некрозе эозинофилов. В этом случае имеет значение обнаружение эозинофильного катионного протеина с помощью иммунофлюоресцентного метода [37].

Эозинофилы – лейкоциты, которые подвергаются дифференцировке в костном мозге под влиянием специфических стимулов: гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора роста, интерлейкина-3 (ИЛ-3) и интерлейкина-5 (ИЛ-5) [5,9]. Среди трех ростовых факторов наиболее мощным является ИЛ-5, который, кроме стимуляции костного мозга, увеличивает продолжительность жизни эозинофилов [18,37]. Так как ИЛ-5 вырабатывается Th-2 CD4+ лимфоцитами, эозинофилия часто наблюдается при активации этих клеток при различных патологических состояниях, включая аллергические заболевания, иммунный ответ на гельминты и другие. В этом случае отмечается увеличение IgE [37].

#### *Аллергические заболевания*

Наиболее частая причина эозинофилий – аллергические заболевания, в первую очередь болезни дыхательных путей и кожи. Аллергические заболевания, сопровождающиеся эозинофилией, включают атопию и лекарственные эозинофилии [1,7,8,15,16,24,37].

Аллергический ринит часто рассматривается как состояние, предшествующее развитию бронхиальной астмы (БА). При аллергическом рините относительно часто отмечается повышение количества эозинофилов как в периферической крови, так и в секрете носовых ходов [16]. Топическая эозинофилия при аллергическом рините также, как при БА, не коррелирует с уровнем эозинофилии в периферической крови. При аллергическом рините периферическая эозинофилия не является обязательной, диагностическое значение имеет эозинофилия в мазке из носа более 4% у детей и более 10-25% у взрослых [14].

Назальная эозинофилия позволяет отличить аллергический ринит от вирусной инфекции и вазомоторного ринита. Выделен неаллергический ринит, протекающий с повышенным содержанием эозинофилов секрета и без признаков полипозного разрастания слизистой оболочки носа [53]. У больных этой категории не отмечено повышение уровня IgE, гиперреактивности дыхательных путей, они имеют отрицательные кожные тесты со стандартными аллергенами и хорошую переносимость нестероидных противовоспалительных препаратов [41].

Назальная эозинофилия может присутствовать при астме у больных без симптомов аллергического ринита.

При аллергической и неаллергической астме число эозинофилов увеличивается в тканях воздухоносных путей [15,47]. Содержание эозинофилов в крови больных БА варьирует и редко превышает 500-1000 клеток в мкл [7,33].

Сравнение разных форм БА показывает, что количество эозинофилов в периферической крови выше при атопической форме, чем при неаллергической, и еще выше при аспириновой БА [7,8]. У больных в стадии ремиссии или, получающих базисное противовоспалительное лечение глюкокортикостероидами, количество эозинофилов часто нормальное. У больных с тяжелым обострением БА отмечается эозинопения, связанная с миграцией эозинофилов в респираторный тракт, что сопряжено с ухудшением функции легких и параллель-

ным повышением концентрации эозинофильного катионного протеина в сыворотке. Отмечается значительная эозинофилия в биоптатах, взятых из бронхов больных БА во время приступа или вскоре после него [15]. У больных БА, умерших на высоте астматического состояния, при проведении аутопсии обнаруживается обтурация просвета мелких бронхов слизистыми пробками, основными клеточными элементами детрита которых являются эозинофилы. Необходимо подчеркнуть, что аккумуляция эозинофилов в толще стенки бронхов при БА может сопровождаться появлением эозинофильных инфильтратов в легочной ткани [7,8].

При тяжелых формах аллергического ринита и БА, выраженность клинических проявлений которых нарастает с течением времени, особенно при сочетании с гиперэозинофилией и/или легочными инфильтратами, всегда необходимо иметь в виду возможность развития синдрома Чарджа-Страусса [8,37,39].

Описаны тканевая и периферическая эозинофилия при хроническом синусите, эмфиземе, хроническом бронхите и интерстициальном легочном фиброзе [11,22,44,57].

Простая эозинофильная пневмония, отождествляемая нередко с синдромом Леффлера, развивается при паразитарных инвазиях и вследствие реакции на лекарственные препараты [24]. Рентгенологически выявляют инфильтраты округлой или овальной формы, размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, что сопровождается эозинофилией в периферической крови до 10%, наблюдающейся не у всех больных. Уровень общего IgE обычно повышен (более 1000 МЕ/мл). Легочные инфильтраты могут держаться несколько недель, иногда мигрируют по легочным полям, самостоятельно разрешаясь, чаще не оставив рубцовых изменений в легочной ткани. Диагностика основана на сочетании эозинофилии крови и легочного синдрома, подтверждаемого рентгенологически [51]. Для уточнения этиологии поражения легких используются элиминационные и иммунологические тесты. Симптомы исчезают после отмены виновного препарата, но иногда для разрешения требуется длительный срок, достигающий нескольких недель. Глюкокортикостероиды ускоряют разрешение процесса. При повторном назначении препарата, запустившего патологический процесс, симптомы возвращаются в течение 48 часов. При паразитарных инвазиях необходима дегельминтизация [7,8].

Острая эозинофильная пневмония – заболевание с острым началом и быстрым нарастанием дыхательной недостаточности. Заболевание не связано с инфекцией, паразитарным поражением, приемом лекарственных средств. В клинической картине отмечаются боль в грудной клетке без определенной локализации, миалгии, повышенная температура тела. При обследовании могут выслушиваться крепитирующие «целлофановые» хрипы. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки выявляются интенсивные инфильтраты, которые распространяются как на альвеолярное, так и интерстициальное пространство. Локализация инфильтратов самая разнообразная, но преимущественно – в верхних отделах легких. Вовлечение плевры наблюдается у половины больных, обычно процесс двухсторонний. Количество эозинофилов в пери-

ферической крови, как правило, нормальное, но обнаруживается высокое их содержание в бронхоальвеолярной жидкости — более 40%. Характерным является быстрое исчезновение инфильтратов после назначения глюкокортикостероидов [8].

Больные хронической эозинофильной пневмонией в 50% случаев страдают БА, у подавляющего большинства больных повышено содержание эозинофилов в периферической крови, в отличие от, как правило, нормальных показателей у больных острой эозинофильной пневмонией. Для обеих форм, в основном отличающихся длительностью заболевания и отсутствием выраженной дыхательной недостаточности в случае хронического процесса, характерно преобладание эозинофилов в мокроте и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (от 12 до 44%), легочных инфильтратов. Основными клиническими проявлениями хронической эозинофильной пневмонии являются кашель, одышка, лихорадка, повышенная потливость, снижение массы тела, иногда кровохарканье [29]. Патоморфологические изменения характеризуются скоплением в альвеолярном пространстве альвеолярных макрофагов и эозинофилов, гиперплазией пневмоцитов второго порядка, что сопровождается воспалением интерстиция. Заболевание относится к группе идиопатических, обсуждается роль лекарственных препаратов [1,7,8].

Хорошо известно, что некоторые продукты питания (орехи, рыба, морепродукты и др.) могут вызывать легочные эозинофилии, особенно у больных аллергическими заболеваниями. Клинические проявления могут быть весьма разнообразны, и даже требовать неотложной помощи. Часть из этих ситуаций связана с токсинами, находящимися в пищевых продуктах [31,46].

#### Лекарственные эозинофилии

В настоящее время описано более 400 вариантов синдромов, индуцированных приемом медикаментов. Следует подчеркнуть, что любые лекарственные препараты могут вызывать аллергические реакции в виде эозинофилий. Описаны аллергические реакции даже на глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты. Минимальное увеличение эозинофилов в периферической крови возможно при приеме  $\beta$ -блокаторов вследствие перераспределения [37]. Чем чаще применяется препарат, тем больше вероятность формирования аллергии к нему.

Легочные лекарственные эозинофилии, по мнению некоторых авторов, — самая распространенная форма эозинофильных реакций. Однако, часто побочные реакции на лекарственные препараты не ограничиваются только респираторной системой, а носят полиорганный, полисистемный характер поражения [51].

Тканевая эозинофилия с эозинофилией периферической крови или без нее может наблюдаться вследствие реакции на лекарственные препараты и проявляться лихорадкой и поражением внутренних органов. Возможно развитие лекарственного эозинофильного миокардита, лекарственного гепатита, лекарственных васкулитов, сопровождающихся эозинофилией [32,36].

Лекарственные препараты могут вызывать острый интерстициальный нефрит, сопровождающийся эозинофилией и иногда эозинофилией [25,56]. В некоторых случаях лекарственный острый интерстициальный нефрит сопровождается лихорадкой, артралгиями, сы-

пью. Эозинофилия обнаруживается не у всех больных, чувствительность данного признака составляет 40-60%, специфичность — 14-38% [49,56].

Основным законом профилактики лекарственных эозинофилий является ограничение числа одновременно назначаемых больному препаратов, применение медикаментозной терапии по строгим показаниям.

#### Инфекционные болезни

Острые вирусные и бактериальные инфекции обычно сопровождаются эозинопенией. Точный механизм снижения количества эозинофилов не известен, предполагается влияние увеличения уровня эндогенных глюкокортикоидов, а также медиаторов воспаления, высвобождающихся при этих инфекциях [12]. Увеличение количества эозинофилов у больных с лихорадкой требует поиска неинфекционной причины лихорадки [37].

Наиболее частой инфекционной причиной эозинофилии являются глистные инвазии. Эозинофилия в этом случае может определяться иммунным ответом, а также зависеть от фаз развития самих гельминтов внутри организма хозяина. Уровень эозинофилии зависит от обширности тканевой инвазии. Отсутствие эозинофилии не исключает гельминтоз, при ограничении гельминта в тканях тканевая эозинофилия может не сопровождаться увеличением количества эозинофилов в крови [58,59].

Часто органом мишенью гельминтоза становятся легкие. Поражение легких возможно при заражении *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Uncinaria*, которые вызывают эозинофильную пневмонию [23,37]. При инвазии легочной ткани *Paragonimus wesermanii*, взрослые особи мигрируют через стенку кишки и диафрагму в легочную ткань, вызывая формирование фиброзных узлов, кистозное перерождение легочной ткани. Характерно поражение плевральной полости с высоким содержанием эозинофилов в легочном инфильтрате и экссудате [59]. Трихинеллез, шистоматоз могут сопровождаться гематогенной диссеминацией в легкие личинок и яиц паразитов [59].

Протозойные инфекции обычно не ведут к эозинофилии за исключением двух: *Dientamoeba fragilis* и *Isospora belli*. У таких больных наблюдаются клинические проявления кишечных инфекций и обнаруживаются простейшие в кале [37].

Эозинофилия может наблюдаться при аспергиллезе и кокцидиомикозе [7,8,28]. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) является иммунокомплексным заболеванием дыхательных путей, которое развивается вследствие колонизации на поверхности слизистой оболочки трахеи и бронхов гриба *Aspergillus fumigatus*. В клинике доминируют частые длительные эпизоды обструкции дыхательных путей, признаки рецидивирующей инфекции, развитие проксимальных бронхоэктазов. Обострения сопровождаются повышением температуры тела, мокрота нередко приобретает коричневый цвет, возможна примесь крови, гиперэозинофилия в периферической крови сочетается с эозинофилией мокроты и высоким содержанием IgE. В мокроте обнаруживаются колонии грибов, в крови — специфические антитела классов IgE и/или IgG к *Aspergillus fumigatus*. Описаны случаи АБЛА без БА. Гистологически в легочной ткани обнаруживается бронхиолит с формированием слизистых пробок, обтурирующих просвет

бронхов, эозинофильная пневмония, бронхоцентрическая гранулема. Гранулема является причиной развития необратимой обструкции бронхов мелкого калибра. В клеточный состав гранулемы входят гистиоциты, эозинофилы и многоядерные гигантские клетки.

Таким образом, АБЛА диагностируется при наличии следующих признаков: приступы БА; эозинофилия периферической крови более 1000/мкл; быстро исчезающие или длительно сохраняющиеся ограниченные затемнения в легких; бронхоэктазы крупных бронхов при отсутствии изменений в более мелких бронхах; положительные кожные пробы с грибковыми антигенами *Aspergillus* и выявление к ним преципитирующих антител; повышение уровня общего IgE в сыворотке крови [7,8].

#### Опухоли

Эозинофилия может наблюдаться при различных опухолях: раке щитовидной железы, желудка, легких, поджелудочной железы, толстой кишки, шейки матки и влагалища, яичников, гипернефроидном раке почки, опухоли мочевого пузыря, желчного пузыря, раке кожи, назофарингеальных опухолях [37].

Нередки случаи высокой эозинофилии при остром лимфолейкозе, остром миелобластном лейкозе с эозинофилией (M4-с эозинофилией), лимфогрануломатозе, Т- и В-клеточных лимфомах [10,20,42,43]. Причиной высокой эозинофилии при опухолях являются хемотаксические факторы эозинофилов, вырабатываемые самой опухолью. Эозинофилия, ассоциированная с пролиферацией опухолевых клонов Т-клеток, связана с продукцией цитокинов, таких как ИЛ-5, ИЛ-3, ГМ-КСФ. При В-клеточных лимфомах стимулированные Т-клетками В-клетки лимфомы продуцируют эозинофильный хемотаксический фактор.

Особый характер эозинофилии наблюдается при миелолипролиферативных заболеваниях. Высокая эозинофилия наблюдается при начальной и терминальной стадиях хронического миелолейкоза, при хроническом миеломоноцитарном лейкозе с эозинофилией, системном мастоцитозе с эозинофилией (тучноклеточный лейкоз с эозинофилией) [3,4]. Кроме того, описан гиперэозинофильный вариант Ph-положительного хронического миелолейкоза [6]. Эозинофилия возможна при миелодиспластическом синдроме [2].

#### Ревматические заболевания

Эозинофилия может наблюдаться при системных заболеваниях соединительной ткани: дерматомиозите, тяжелом ревматоидном артрите, системной склеродермии, синдроме Шегрена, системных васкулитах, однако ее частота при этих заболеваниях низкая [37]. Наиболее часто среди ревматических заболеваний эозинофилия встречается при синдроме Чарджа-Страусса, эозинофильном фасциите, синдроме эозинофилии-миалгии [26,27,31,39,40].

Синдром Чарджа-Страусса — некротизирующий васкулит с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией [39]. Для заболевания характерна стадийность течения. Длительный продромальный период с различными аллергическими проявлениями, астмой, поллинозом, риносинуситом продолжается несколько, иногда десятки лет. Во второй фазе наблюдается периферическая и тканевая эозинофилия с различными проявлениями поражений внутренних органов, в третьей — преобладают

проявления системного васкулита. Поражение внутренних органов во второй фазе обусловлено тканевой эозинофилией. Наблюдаются эозинофильные легочные инфильтраты, эозинофильный плеврит. Вовлечение желудочно-кишечного тракта проявляется симптомами эозинофильного гастроэнтерита. Поражение сердца значительно ухудшает прогноз. Развитие эозинофильного эндокардита Лефлера ведет к формированию сердечной недостаточности, тромбозомболическим осложнениям, летальному исходу. Возможны эозинофильный миокардит, перикардит.

В третьей фазе заболевания могут наблюдаться некротизирующий легочный васкулит, поражение мезентериальных сосудов с развитием перфорации кишечника, кожный васкулит в виде узелков, пурпуры, эритемы, сетчатого ливеда, кожных некрозов, поражение нервной системы в виде множественных мононевритов, периферической полинейропатии, патологии черепно-мозговых нервов, возможны эмболические осложнения. Поражение почек встречается реже, чем другие проявления. Возможен очаговый нефрит, у больных с п-АНЦА развивается некротизирующий гломеруло-нефрит.

Эозинофилия выявляется у 97% больных с синдромом Чарджа-Страусса. Отсутствие эозинофилии не исключает диагноза, так как выраженная тканевая эозинофилия может не сопровождаться увеличением числа эозинофилов в периферической крови [37]. Характерно увеличение СОЭ, СРБ, часто наблюдается увеличение IgE. У 67% больных обнаруживаются п-АНЦА. Диагностическое значение имеют обнаружение скоплений эозинофилов во внесосудистом пространстве и некротический васкулит мелких артерий и вен при проведении биопсии.

Для диагностики синдрома Чарджа-Страусса используются критерии Masi A. (Masi A. et al., 1990): астма, эозинофилия более 10% при подсчете лейкоцитов, аллергия в анамнезе, мононейропатия или полинейропатия, легочные инфильтраты, синуситы, внесосудистые эозинофилы. Наличие у больного четырех и более критериев позволяет поставить диагноз синдрома Чарджа-Страусса [39].

Другим ревматологическим заболеванием с эозинофилией является эозинофильный фасциит (синдром Шульмана) — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся индуративными изменениями кожи и подлежащих тканей, с преимущественным вовлечением конечностей [20,27]. Фасциит приводит к болезненным контрактурам конечностей. Гиперэозинофилия может сопровождаться гипергаммаглобулинемией. Возможно развитие эозинофильного фасциита при опухолевых процессах, в том числе при лимфомах [20,30,43]. При глубокой трепанобиопсии процессы воспаления и фиброза обнаруживаются во всех слоях, но наиболее выражены в фасции. В инфильтрате присутствуют лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, эозинофилы. Увеличение эозинофилов в периферической крови наблюдается на ранней стадии заболевания, затем эозинофилия уменьшается. При лимфоме подкожная индурация может предшествовать ее проявлениям [20].

В литературе описан случай эозинофильного фасциита у больного с антителами против *Borrelia burgdorferi* [40].

Эозинофилия является характерным признаком

синдрома эозинофилии-миалгии, который был описан впервые в 1989 году в США, где заболевание приобрело массовый характер и было связано с употреблением пищевых добавок, содержащих L-триптофан [26,31,37].

В 1981 г. в Испании были описаны такие же проявления у лиц, употреблявших в пищу денатурированное рапсовое масло. Количество заболевших составило около 20 тысяч, смертность — 1,5%. Заболевание проявлялось лихорадкой, миалгией и эозинофилией до 20 000 клеток/мкл, затем присоединялись отеки конечностей, склеродермоподобные изменения кожи, полинейропатия, мышечная слабость и сгибательные контрактуры [46].

Заболевание может начинаться с продромального периода, когда появляются боли в мышцах, кашель, слабость. Мышцы болезненны при пальпации. В первые 3-6 месяцев от начала заболевания развивается поражение кожи в виде склеродермоподобного уплотнения, оно может быть очаговым или диффузным, отмечается гиперпигментация. Поражение кожи позволяет отличить данный синдром от эозинофильного фасциита. Высокая эозинофилия в периферической крови является главным диагностическим признаком, но она наблюдается на ранней стадии заболевания, а затем исчезает, поэтому отсутствие эозинофилии не исключает диагноза синдрома эозинофилии-миалгии [26,31,37].

#### *Другие причины эозинофилии*

Эозинофилия наблюдается при синдроме первичного иммунодефицита. Комбинация иммунодефицита с гиперэозинофилией наблюдается при синдроме Оменна [37,52].

Иногда эозинофилия возможна при хронических формах туберкулеза [37].

Увеличение эозинофилов в костном мозге описано при тимоме [37].

Глюкокортикоиды вызывают апоптоз эозинофилов. При болезни Аддисона, кровоизлиянии в надпочечники или гипопитуитаризме может наблюдаться увеличение эозинофилов в крови, обусловленное надпочечниковой недостаточностью [38].

Описана эозинофилия при эмболизации кристаллами холестерина [34]. В этом случае имеются другие признаки: почечная недостаточность, сетчатое ливедо. В анализах, кроме эозинофилии, описывают ускорение СОЭ, гипокомплементемию, тромбоцитопению.

#### *Гиперэозинофильный синдром*

Идиопатический гиперэозинофильный синдром диагностируется после исключения всех других причин эозинофилии. Критерии гиперэозинофильного синдрома — увеличение числа эозинофилов более 1500 в 1 мл в течение более 6 месяцев (при отсутствии других причин эозинофилии), сопровождающееся поражением внутренних органов [17,60]. Причина гиперэозинофильного синдрома неизвестна, возможно, это гетерогенный синдром, включающий различные заболевания. Roufosse F. предполагает, что существуют два гематологических варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома: миелопролиферативный и лимфоцитарный [48].

В классификации миелоидных опухолей (ВОЗ, 2000) выделяют хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный лейкоз.

Дифференциальный диагноз идиопатического гиперэозинофильного синдрома с эозинофильным лейкозом проводится на основании цитогенетических и молекулярных генетических аномалий, наличие которых позволяет диагностировать хронический эозинофильный лейкоз [54].

По мнению И.С. Немченко с соавт., условно можно выделить два основных варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома: «реактивный» — в ответ на неидентифицированный стимул и миелопролиферативный, который по своей сущности аналогичен более четко очерченным нозологиям, в частности Ph-позитивному хроническому миелолейкозу [3].

А.И. Воробьев синонимами идиопатического гиперэозинофильного синдрома считает фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера, эозинофильный лейкоз, диссеминированную эозинофильную коллагенопатию, системный эозинофильный васкулит с пристеночным эндокардитом [5]. Эта точка зрения противоречит положению о том, что диагноз идиопатического гиперэозинофильного синдрома устанавливается при исключении других причин эозинофилии, в том числе лейкозов, системных васкулитов [37].

Гиперэозинофильный синдром чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, соотношение составляет 9:1; в возрасте 20-50 лет. Описаны случаи заболевания у детей [60].

Частота поражения органов различна, гематологический синдром встречается у 100% больных, поражение сердца — у 58%, кожные проявления — у 56%, поражение нервной системы — у 54%, легочный синдром — у 49%, поражение печени — у 30%, гастроинтестинальные симптомы — у 23% [60].

Высокая постоянная эозинофилия в периферической крови является критерием диагноза гиперэозинофильного синдрома, увеличение количества эозинофилов связано с пролиферацией их в костном мозге. Лейкоцитоз более  $90,0 \times 10^9/\text{л}$  ассоциируется с плохим прогнозом [60]. Имеются описания гиперэозинофильного синдрома, осложненного развитием миелофиброза [45].

Для дифференциального диагноза используется анализ поверхностных маркеров мононуклеарных клеток периферической крови, определение цитокинов (IL-5, INFgamma) CD4+лимфоцитов и эозинофильного основного протеина (MBP) в эозинофилах. Предполагается, что при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме в отличие от вторичных эозинофилий наблюдается появление IL-5 продуцирующих клеточных популяций со снижением INFgamma позитивных лимфоцитов, а также преобладание Th2 клеток CD8+/CD3/CD56+ [13,19].

Поражение сердца существенно влияет на прогноз и является одной из основных причин летального исхода [17,60]. Описаны три стадии развития поражения сердца. Первая стадия является некротической, в это время наблюдается поражение эндокарда, инфильтрация миокарда эозинофилами и лимфоцитами, развитие некрозов, дегрануляция эозинофилов, микроабсцессы. В этой стадии при проведении эхокардиографии изменений не находят, диагноз может быть установлен при эндомикардиальной биопсии. Во вторую стадию происходит формирование тромбов на поврежденном эндокарде. Третья стадия обусловлена воздействием

белков эозинофилов на эндокард и характеризуется прогрессирующим фиброзом с вовлечением клапанов, укорочением хорд, формированием митральной и трикуспидальной недостаточности, развитием рестриктивной кардиомиопатии. Клиническими проявлениями этой стадии могут быть одышка, боль в области сердца, лево- и правожелудочковая недостаточность, шумы регургитации [60]. При проведении эхокардиографии обнаруживаются утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов, утолщение эндокарда, внутрисердечные тромбы, наблюдается нарушение диастолической функции желудочков [37].

Описана атриовентрикулярная блокада высокой степени, проявляющаяся синкопальными состояниями у больной с локальным истончением межжелудочковой перегородки, выявленным при проведении эхокардиографии [55].

Кожные проявления разнообразны: уртикарная сыпь, эритема, папулы, узелки [60]. Биопсия выявляет периваскулярные инфильтраты, содержащие эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеары, признаки васкулита отсутствуют. Реже наблюдаются язвы слизистых носа, рта, глотки, пищевода, желудка [35]. При биопсии обнаруживаются неспецифические изменения в виде смешанных инфильтратов без эозинофилов, иногда микроотромбы.

Неврологические проявления могут наблюдаться в виде симптомов поражения головного мозга вследствие церебральных тромбозов или энцефалопатии и признаков поражения периферической нервной системы в результате токсического влияния эозинофильных белков, освобождающихся при дегрануляции эозино-

филов. Тяжесть поражения периферической нервной системы варьирует от незначительных нейропатий до параличей с восстановлением функций на фоне лечения преднизолоном [21].

Больные с симптомами ринита при гиперэозинофильном синдроме могут иметь назальную эозинофилию, полипы при отсутствии аллергологического анамнеза, отрицательных кожных тестах, нормальном уровне IgE, отсутствии непереносимости аспирина.

Легочный синдром чаще проявляется непродуктивным кашлем при отсутствии рентгенологических изменений, лишь у 25% больных обнаруживаются легочные инфильтраты. Возможно развитие легочного фиброза, особенно у больных с эндокардиальным фиброзом [60].

Эозинофильный гастрит, эозинофильный энтероколит, хронический активный гепатит, эозинофильный холангит и синдром Бадда-Киари вследствие обструкции печеночных вен являются результатом эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта [60].

Диагноз гиперэозинофильного синдрома устанавливается при исключении других причин эозинофилии. Требуется проведение дифференциального диагноза с хроническим миелолейкозом. Обнаружение цитогенетических аномалий, увеличение содержания витамина B<sub>12</sub>, щелочной фосфатазы лейкоцитов позволяют установить диагноз хронического миелолейкоза. У некоторых больных с клинической картиной гиперэозинофильного синдрома позднее развивается Т-клеточная лимфома [10].

Таким образом, выявление эозинофилии требует тщательного обследования больного и проведения дифференциально-диагностического поиска.

## EOSINOPHIL-ASSOCIATED DISEASES AND DISORDERS

E.S. Eniseeva, G.M. Orlova, N.O. Saraeva, L.G. Smolkova  
(Irkutsk State Medical University)

The review of the literature is devoted to diagnosis, differential diagnosis and treatment of the diseases associated with eosinophilia. The description of the basic allergic, infectious, rheumatic and other diseases, and also idiopathic disorders accompanying with increase in eosinophils in the blood and/or tissues.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии // Атмосфера. – 2002. – № 3. – С.15-18.
2. Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Тиранова С.А. и др. Клинико-биологические особенности смешанных миелоидных заболеваний // Тер. архив. – 2004. – № 12. – С.22-25.
3. Немченко И.С., Хорошко Н.Д., Туркина А.Г. и др. Глиевек в терапии некоторых форм Ph- и VCR/ABL-негативных миелопротопролиферативных заболеваний и миелопротопролиферативного варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома // Тер. архив. – 2004. – № 7. – С.87-90.
4. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 2003. – Т.2. – С.190-193.
5. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Медицина, 2003. – Т.2. – С.196.
6. Хорошко Н.Д., Мокеева Р.А., Архипова Н.В. и др. Гиперэозинофильный вариант Ph-положительного хронического миелолейкоза // Тер. архив. – 1998. – № 7. – С.29-37.
7. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Тер. архив. – 2003. – № 3. – С.5-15.
8. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 23. – С.1047-1056.
9. Aglietta M., Sanavio P., Stacchini A. et al. Interleukin-3 in vivo: kinetic of response of target cells // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P.2054.
10. Ayyub M., Anwar M., Luqman M., et al. A case of hyper-eosinophilic syndrome developing Hodgkin's disease after 4 years // Br. J. Haematol. – 2003. – Vol. 123, № 5. – P.955-956.
11. Baroodly P.M., Hlghes C.A., McDowe H.P. et al. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis // Arch. Otolaryngol. Head, Neck Surg. – 1995. – Vol. 121. – P.1396.
12. Bass D.A., Gonwa T.A., Szejda P. et al. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation // J. Clin. Invest. – 1980. – Vol. 65. – P.1265.
13. Berki T., David M., Bone B. et al. New diagnostic tool for differentiation of idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) and secondary eosinophilic states // Pathol. Oncol. Res. – 2001. – Vol. 7, № 4. – P.292-297.
14. Blom H.M., Godthelp T., Fokkens W.J., et al. Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis: an immunohistochemical study // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 1995. – Suppl. 1. – S.33.
15. Bousquet J., Chanet P., Lacoste J.Y., et al. Eosinophilic inflammation in asthma // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P.1033.
16. Butterfield J.H., Leiferman K.M. Eosinophil-associated diseases / In Smith H, Cook RM, editors: The immunopharmacology of eosinophils. – London, Academic Press, 1993. – P.1265.
17. Chusid M.J., Dale D.C., West B.C., et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature // Medicine (Baltimore) – 1975. – P.54.
18. Collins P.D., Marleau S., Griffiths-Johnson D.A., et al. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine

- eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 182. — P.1169.
19. *Cogan E., Schandene L., Crusiaux A., et al.* Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome // New. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P.535.
  20. *Eklund K.K., Anttila P., Leirisalo-Repo M.* Eosinophilic fasciitis, myositis and arthritis as early manifestations of peripheral T-cell lymphoma // Scand. J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 32, № 6. — P.376-377.
  21. *Endo C., Miyake S.* A case of hypereosinophilic syndrome associated with paraplegia // No. To. Hattatsu. — 2003. — Vol. 35, № 5. — P.411-416.
  22. *Gibson P.G., Hargreave F.E., Girgis-Gabardo A., et al.* Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid // Clin. Exp. Allergy. — 1995. — Vol. 25. — P.127.
  23. *Gill G.V., Baily J.W.* Eosinophilia as a marker for chronic strongyloidiasis: use of a serum ELISA test to detect asymptomatic cases // Ann. Trop. Med. Parasitol. — 1989. — Vol. 83. — P.249.
  24. *Goodwin S.D., Glennly R.W.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia: review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports // Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152. — P.1521.
  25. *Hawkins E.P., Berry P.L., Silva F.G.* Acute tubulointerstitial nephritis in children: clinical, morphologic, and lectin studies: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group // Am. J. Kidney Dis. — 1989. — Vol. 14. — P.466.
  26. *Hertzman P.A., Clauw D.J., Kaufman L.D., et al.* The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P.851.
  27. *Huppke P., Wilken B., Brockmann K., et al.* Eosinophilic fasciitis leading to painless contractures // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161, № 10. — P.528-530.
  28. *Harley W.E., Blaser M.J.* Disseminated coccidioidomycosis associated with extreme eosinophilia // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 18. — P.627.
  29. *Hayakawa H., Sato A., Toyoshima M., et al.* A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P.1462.
  30. *Jacob S.E., Lodha R., Cohen J.J., et al.* Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report // Rheumatol. Int. — 2003. — Vol. 23, № 5. — P.262-264.
  31. *Kaufman L.D., Krupp L.B.* Eosinophilia-myalgia syndrome, toxic-oil syndrome, and diffuse fasciitis with eosinophilia // Curr. Opin. Rheumatol. — 1995. — Vol. 7. — P.560.
  32. *Kendell K.R., Day J.D., Hruban R.H., et al.* Intimate association of eosinophils to collagen bundles in eosinophilic myocarditis and ranitidine-induced hypersensitivity myocarditis // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1995. — Vol. 119. — P.1154.
  33. *Kobayashi S., Inokuma S., Setoguchi K., et al.* Incidence of peripheral blood eosinophilia and the threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia-associated diseases // Allergy. — 2002. — Vol. 57, № 10. — P.950-956.
  34. *Levine J., Rennke H.G., Idelson B.A.* Profound persistent eosinophilia in a patient with spontaneous renal atheroembolic disease // Am. J. Nephrol. — 1992. — Vol. 12. — P.377.
  35. *Leiferman K.M., Gleich G.J.* Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113, № 1. — P.50-58.
  36. *Lie J.T., Dixit R.K.* Nonsteroidal antiinflammatory drug induced hypersensitivity vasculitis clinically mimicking temporal arteritis // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P.183.
  37. *Lim K.G., Weller P.F.* Eosinophilia and Eosinophil-Related Disorders In Middleton / Allergy: Principles and Practice, 5th ed. — Mosby-Year Book, 1998. — P. 950-956.
  38. *Marinacci G., Brighi S., Ricchi E., et al.* Adrenal insufficiency and acquired immunodeficiency syndrome // Int. Conf. AIDS. — 1993. — Vol. 9. — P.463.
  39. *Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) // Arthritis. Rheum. — 1990. — Vol. 33. — P.1094.
  40. *Mosconi S., Streit M., Bronimann M., Braathen L.R.* Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome) // Dermatology. — 2002. — Vol. 205, № 2. — P.204-206.
  41. *Mullarkey M.F.* Eosinophilic nonallergic rhinitis // J. Allergy. Clin. Immunol. — 1988. — Vol. 82. — P.941.
  42. *Murata K., Yamada Y., Kamihara S., et al.* Frequency of eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma // Cancer. — 1992. — Vol. 69. — P.966.
  43. *Naschitz J.E., Misselevich I., Rosner I., et al.* Lymph-node-based malignant lymphoma and reactive lymphadenopathy in eosinophilic fasciitis // Am. J. Med. Sci. — 1999. — Vol. 318, № 5. — P.343-349.
  44. *Newman L.J., Platts-Mills T.A., Phillips C.D., et al.* Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia // JAMA. — 1994. — Vol. 271. — P.363.
  45. *Okabe S., Yahata N., Tauchi T., et al.* Hypereosinophilic syndrome complicated by myelofibrosis // Rinsho. Ketsueki. — 1999. — Vol. 40, № 5. — P.420-422.
  46. *Posada de la Paz M., Philen R.M., Borda A.I.* Toxic oil syndrome: the perspective after 20 years // Epidemiol. Rev. — 2001. — Vol. 23, № 2. — P.231-247.
  47. *Ronchi M.C., Piragino C., Rosi E., et al.* Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P.1000.
  48. *Roufosse F., Cogan E., Goldman M.* The hypereosinophilic syndrome revisited // Annu. Rev. Med. — 2003. — Vol. 54. — P.169-184.
  49. *Ruffing K.A., Hoppes P., Blend D., et al.* Eosinophils in urine revisited // Clin. Nephrol. — 1994. — Vol. 41. — P.163.
  50. *Rytomaa T.* Organ distribution and histochemical properties of eosinophil granulocytes in the rat // Acta. Pathol. Microbiol. Scand. — 1960. — Vol. 50: suppl 40:1.
  51. *Schatz P.L., Mesologides D., Hyun J., et al.* Captopril-induced hypersensitivity lung disease: an immune-complex-mediated phenomenon // Chest. — 1989. — Vol. 95. — P.685.
  52. *Schandene L., Ferster A., Mascart-Lemone F., et al.* T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome) // Eur. J. Immunol. — 1993. — Vol. 23. — P.56.
  53. *Settipane G.A., Klein D.E.* Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels // NER Allergy. Proc. — 1985. — Vol. 6. — P.363.
  54. *Smith K.J., Jacobson E., Hamza S., Skelton H.* Unexplained hypereosinophilia and the need for cytogenetic and molecular genetic analyses // Arch. Dermatol. — 2004. — Vol. 140, № 5. — P.584-548.
  55. *Subhash H.S., Asishkumar M., Jonathan M.* Unusual cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome // Postgrad. Med. J. — 2002. — Vol. 78, № 922. — P.490-491.
  56. *Sutton J.M.* Urinary eosinophils // Arch. Intern. Med. — 1986. — Vol. 146. — P.2243.
  57. *Vieira V.G., Prolla J.C.* Clinical evaluation of eosinophils in the sputum // J. Clin. Pathol. — 1979. — Vol. 32. — P.1054.
  58. *Weller P.F.* Eosinophilia in travelers // Med. Clin. North. Am. — 1992. — Vol. 76. — P.1413.
  59. *Weller P.F.* Parasitic pneumonias // Respiratory infections: diagnosis and management / Ed. J.E. Pennington, ed. 3. — New York: Raven Press, 1994. — P.685.
  60. *Weller P.F., Bublely G.J.* The idiopathic hypereosinophilic syndrome // Blood. — 1994. — Vol. 83. — P.2759.

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© НАЗАРОВ И.П., ПОЛОНСКАЯ В.А. – 2006

## СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КЛОФЕЛИНА И ДАЛАРГИНА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО УДАЛЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КЛИПИРОВАНИЮ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

И.П. Назаров, В.А. Полонская

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра анестезиологии-реаниматологии ФУВ № 1 ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. И.П. Назаров)

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования авторской методики, основанной на сочетанном воздействии на опиоидную и адренергическую систему клофелином и даларгином, в периоперационном периоде, у больных, оперируемых по поводу опухолей головного мозга и артериальных аневризм. Обосновывается подход к анестезиологическому обеспечению с точки зрения модуляции собственных стресс-лимитирующих систем организма. Показана эффективность и безопасность анестезиологического пособия с сочетанным применением клофелина и даларгина.

**Ключевые слова.** Опухоль головного мозга, артериальная аневризма, клофелин, даларгин.

За последние два десятилетия в области нейрохирургии, нейроанестезиологии, нейрофизиологии достигнуты значительные успехи в изучении жизнедеятельности головного мозга, его рецепторного аппарата (А.Н. Кондратьев, 1992; И.А. Саввина, 2002). Современные методы диагностики, внедрение микрохирургической техники позволяют уменьшить повреждающее воздействие хирургических манипуляций на головной мозг (Г.С. Тиглиев, 1991). Существующие методы сбалансированной анестезии, при удалении опухолей головного мозга и клипировании артериальных аневризм, не в полной мере обеспечивают условия, необходимые для многочасового вмешательства на открытом мозге (P. Newfield, J.E. Cottrell, 1999). Таким образом, анестезиологическое обеспечение операций по удалению объемных образований головного мозга является одной из основных проблем нейроанестезиологии.

Интегративная деятельность ЦНС у больных с опухолями головного мозга исходно нарушена, а проведение оперативного вмешательства в условиях общей анестезии является дополнительным патологическим фактором (А.Н. Кондратьев, 1992; И.А. Саввина, 2000). Еще до операции тяжесть состояния нейрохирургических больных определяют: внутричерепная гипертензия, нарушения мозгового кровотока и метаболизма (В.И. Салалыкин, 1973). Интраоперационно большую роль играет прямое многофакторное влияние на мозг, отек головного мозга, кровопотеря. Возможно, этим объясняется необходимость включения в анестезиологическое пособие таких корригирующих методик, как управляемая гипотония, дегидратация (А.З. Маневич, В.И. Салалыкин, 1977). Необходимо создание оптимальных интраоперационных условий: влажный, податливый, стабильный в объеме мозг (Г.С. Тиглиев, 1991; А.Н. Кондратьев, 1991).

При выборе оптимальных препаратов для анестезии во время операции на головном мозге, определяющим фактором остается их влияние на мозговой кровоток и метаболизм. Несмотря на значительное число публикаций, единого мнения о механизме и степени влияния некоторых препаратов, используемых для анестезии, пока не сложилось. Недостаточно также данных о состоянии мозгового кровообращения при одновремен-

ном использовании комбинации анестетиков, составляющих основу современной общей анестезии (К.Н. Храпов, 1998).

Степень радикальности удаления опухолей определяется физиологической дозволенностью хирургических манипуляций на структурах головного мозга. Неврологический статус и качество жизни больного после операции должны улучшиться, в крайнем случае, остаться на прежнем уровне (А.Н. Кондратьев, В.П. Берснев, 1992). Назрела необходимость поиска таких методик анестезии, которые модулируют собственные нейрорегуляторные стресс-лимитирующие системы организма и обеспечивающие хороший уровень нейровегетативной стабилизации в ходе оперативного вмешательства. Сочетанное воздействие на опиоидную систему даларгином и адренергическую – клофелином должно способствовать улучшению функционального состояния ЦНС в ходе оперативного вмешательства, уменьшить количество периоперационных осложнений.

### Материалы и методы

Нами проанализировано течение анестезии и ближайшего послеоперационного периода у 100 больных. Больные были разделены на 2 группы по 50 человек с сопоставимыми антропометрическими параметрами (жен. – 51, муж. – 49, в возрасте от 20 до 56 лет), характеру основного заболевания и сопутствующей патологии. Контрольная группа (50 человек) – больные, получающие стандартную периоперационную терапию и основная группа (50 человек) – больные, в стандартную терапию которых, были включены клофелин и даларгин. Средний возраст больных, в контрольной группе составил  $41,92 \pm 1,3$  год, в основной –  $43,6 \pm 1,2$ . Масса тела больных контрольной группы –  $66,7 \pm 0,41$  кг, основной –  $67,6 \pm 0,44$  кг (табл. 1).

Больным были выполнены операции: удаление опухоли головного мозга, клипирование аневризмы. Операции проводились в условиях многокомпонентной внутривенной анестезии с тотальной миоплегией и искусственной вентиляцией легких, по следующей схеме. Премедикация у больных контрольной группы в/м за 30-40 мин. до операции промедол  $0,3 \pm 0,001$  мг/кг, реланиум  $0,15 \pm 0,002$  мг/кг, димедрол  $0,14 \pm 0,002$  мг/кг. Индукция в анестезию в/в реланиум  $0,14 \pm 0,001$  мг/кг, фентанил  $2,64 \pm 0,05$  мкг/кг, тиопентал натрия  $6,5 \pm 0,09$  мг/кг. Интубация трахеи проводилась после создания полной миоплегии дитилином  $2,02 \pm 0,03$  мг/кг. ИВЛ в условиях миорелаксации ардуаном в дозе  $0,039 \pm 0,005$  мг/кг/час. Поддержание анестезии – тиопентал натрия  $2,86 \pm 0,07$  мг/кг/час, фентанил  $2,44 \pm 0,05$  мкг/кг/час, ГОМК  $21,4 \pm 0,36$  мг/кг/час, дроперидол  $0,05 \pm 0,001$  мг/кг/час, морфин  $0,07 \pm 0,001$  мг/кг/час, реланиум  $0,12 \pm 0,02$  мг/кг/час.

Таблица 1

Распределение больных по характеру основного заболевания

Характер основного заболевания	Всего больных в исследуемых группах	Группы больных	
		контрольная	основная
Опухоли задней черепной ямки	17	11 (22%)	6 (12%)
Опухоли гипофиза	15	6 (12%)	9 (18%)
Полушарные опухоли	51	28 (56%)	23 (46%)
Артериальные аневризмы сосудов головного мозга	17	5 (10%)	12 (24%)

Методика сочетанного воздействия клофелином и даларгином на адренергическую и опиоидную антиноцицептивную системы в периперационном периоде у больных, оперируемых по поводу опухолей головного мозга и артериальных аневризм. Данная методика применялась с учетом общепринятых показаний и противопоказаний к перечисленным препаратам. Больным основной группы в течение 3 дней до операции вводился даларгин  $0,044 \pm 0,0004$  мг/кг в виде внутривенных капельных инфузий. На ночь в 22 часа перед операцией назначался клофелин  $0,74 \pm 0,006$  мкг/кг. В премедикацию, вместо реланиума, в/м за 30-40 мин. до операции вводили клофелин  $0,74 \pm 0,006$  мкг/кг. Индукция в анестезию у больных основной группы проводилась тиопенталом натрия в дозе  $4,98 \pm 0,06$  мг/кг, реланиумом  $0,14 \pm 0,001$  мг/кг, фентанилом  $1,97 \pm 0,04$  мг/кг. Во время анестезии в/в через инфузомат – клофелин в дозе  $0,67 \pm 0,02$  мкг/кг/час, в/в капельно даларгин  $0,044 \pm 0,0004$  мг/кг, в/в тиопентал натрия  $1,14 \pm 0,05$  мг/кг/час, фентанил  $1,03 \pm 0,03$  мкг/кг/час, морфин  $0,056 \pm 0,002$  мг/кг/час, реланиум  $0,09 \pm 0,001$  мг/кг/час. Дополнительное введение ГОМК в дозе  $4,86 \pm 0,97$  мг/кг/час потребовалось лишь 34% больных.

После операции больные обеих групп переводились в отделение реанимации, где им была продолжена ИВЛ.

У всех больных контролировались АДс, АДд, ЧСС, Sat O<sub>2</sub>, ЭКГ. Проводился контроль уровня стрессовых гормонов в плазме крови (инсулин, кортизол), иммуноферментным методом (ИФА) на трех этапах исследования: за 3 дня до операции, на травматичном этапе операции (поднятие костного лоскута, вскрытие ТМО), через 30 минут после операции. Нормальные показатели содержания гормонов в сыворотке крови здоровых мужчин и женщин: кортизол 260-720 наномоль/л, инсулин N 2, 1-22 мкМЕ/мл.

Адекватность гемодинамики оценивали, определяя – ударный объем по модифицированной формуле Старра  $УО = (90,97 + 0,54 \cdot АДп - 0,57 \cdot АДд - 0,61 \cdot \text{Возраст}) \cdot 1,32$ , N = 60-90 мл. В работе И.П. Назарова с соавт. (1999) доказана четкая корреляционная связь между инвазивным измерением УО методом термодилуции и расчетом его по модифицированной формуле Старра. Авторы выявили, что УО, рассчитанный по этой формуле на 17% ниже истинного, поэтому полученный показатель мы увеличивали на 17%.

Эффективность нейровегетативной защиты больных оценивали, определяя потребность миокарда в кислороде или двойное произведение (ПМО<sub>2</sub>) = ЧСС x АДс, N = 7000-12000 усл. ед.

Математическая обработка результатов исследований проводилась методами вариационной статистики и корреляционного анализа с использованием критерия Манна-Уитни с помощью программы StatPlus. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ . Все значения представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка среднего (M $\pm$ m).

**Результаты и обсуждение**

Мониторинг центральной гемодинамики показал, что у больных контрольной группы отмечается достоверное ( $p < 0,001$ ) учащение пульса: на 26,9% – после поступления в операционную и проведения премедикации; на 33,9% – после интубации; на 25,9% – на травматичных этапах; во время основного этапа – на 16,8%; в конце операции – на 19%. Через 1 час после операции у больных контрольной группы сохранялось превышение исходных показателей ЧСС на 27,6%, после экстубации – на 17,3%. У больных основной группы не

отмечалось достоверного увеличения ЧСС на всех этапах операции; во время основного этапа наблюдалось снижение данного показателя на 10,6% по сравнению с исходным.

Проводя этапное наблюдение за изменениями АДс и АДд (рис. 1, 2), мы обнаружили, что у больных контрольной группы после доставки на операционный стол отмечается превыше-

ние исходных показателей АДс и АДд на 14% и 18,3% соответственно, что указывает на неадекватную премедикацию, психоэмоциональное напряжение. После интубации трахеи отмечается достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение показателей АДс на 20% и АДд на 27,2%; во

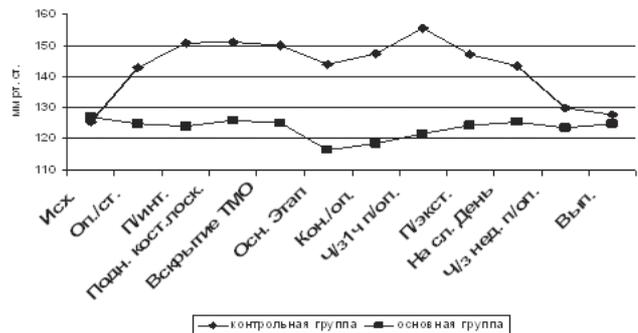


Рис. 1. Изменение АДс на различных этапах исследования у больных с объемными образованиями головного мозга.

время травматичных этапов повышение АДс на 20,4% и АДд на 30,1% ( $p < 0,001$ ); во время основного этапа превышение исходных показателей АДс. на 14,9% и АДд – на 28,5% ( $p < 0,001$ ); в конце операции повышение АДс и АДд на 17,5% и 24,1% соответственно ( $p < 0,001$ ). Это требовало увеличения доз анестетиков с целью углуб-

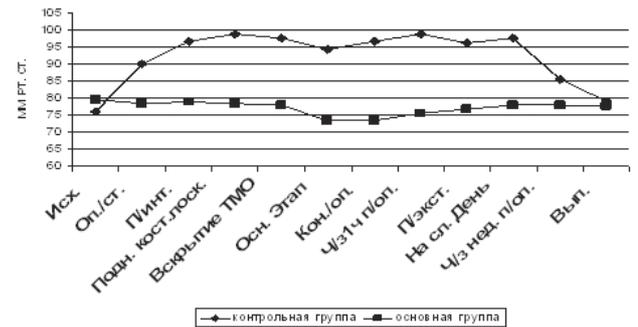


Рис. 2. Изменение АДд на различных этапах исследования у больных с объемными образованиями головного мозга.

ления анестезии. После экстубации повышение АДс на 24,1% и АДд – на 29,8% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с исходными показателями. В ближайшем послеоперационном периоде эпизоды гипертензии и тахикардии отмечены у больных контрольной группы. На следующий день после операции определялось повышение АДс на 14,3% и АДд на 26,4% при сравнении с исходными показателями. Параметры гемодинамики больных исследуемой группы оставались стабильными на всем протяжении операции и послеоперационного периода. Отмечалось небольшое снижение АДс на 8,4% и АДд на 7,8% во время основного этапа.

Изучение динамики  $PMO_2$  показало значительное увеличение данного показателя на всех этапах исследования у больных контрольной группы при сравнении с исходным значением. Уже после доставки больных на операционный стол определялось превышение исходных показателей  $PMO_2$  на 44,7% ( $p < 0,001$ ). Наибольшее увеличение потребности миокарда в кислороде у больных контрольной группы наблюдалось после интубации трахеи – на 60% ( $p < 0,001$ ), во время травматичных этапов – на 50% ( $p < 0,001$ ) и через 1 час после операции – на 58,2% ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Данное повышение  $PMO_2$  связано с тахикардией и артериальной гипертензией у больных контрольной группы. У больных основной группы отмечалось статистически достоверное снижение данного показателя на основном этапе на 16,6% ( $p < 0,001$ ), в конце операции – на 12,2% ( $p < 0,001$ ), через час после операции – на 7,3% ( $p < 0,05$ ), после экстубации на – 5,1% ( $p < 0,05$ ). Менее высокие показатели  $PMO_2$  наиболее предпочтительны у больных с опухолями головного мозга и артериальными аневризмами в виду присутствия у них факторов риска (заболевания сердечно-сосудистой системы).

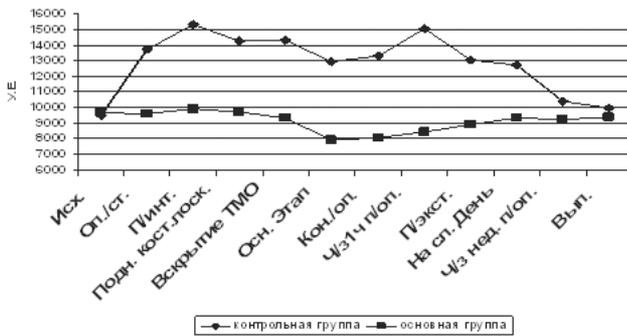


Рис. 3. Изменение  $PMO_2$  на различных этапах исследования у больных с объемными образованиями головного мозга.

Наблюдение за динамикой УО у больных основной группы выявило стабильность данного показателя на всех этапах операции и послеоперационного периода.

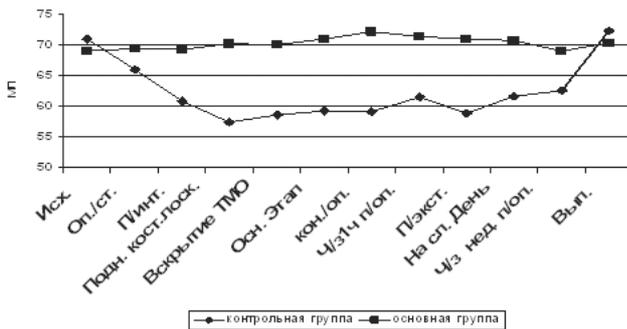


Рис. 4. Изменение УО на различных этапах исследования у больных с объемными образованиями головного мозга.

При сопоставлении между группами отмечают достоверно более высокие значения в основной группе больных. У больных контрольной группы отмечается снижение ударного объема на всех этапах исследования по сравнению с исходным уровнем, кроме периода выписки из стационара. Наибольшее снижение УО наблюдается после интубации трахеи на 18,4% ( $p < 0,001$ ) и во время травматичных этапов на 15,9% ( $p < 0,001$ ) (рис. 4). Таким образом, у больных контрольной группы на-

блюдалась большая депрессия гемодинамики, которую организм пытается компенсировать напряжением симпатического звена вегетативной нервной системы (артериальной гипертензией и тахикардией).

Расход анестетиков в основной группе больных был достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной. Это объясняется собственным седативным и анальгетическим эффектом клофелина и даларгина. Снижение доз анестетиков уменьшило их депрессивное влияние на сердечно-сосудистую систему.

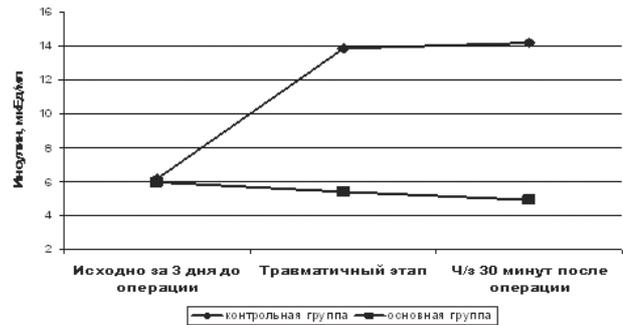


Рис. 5. Динамика изменения уровня инсулина крови (N 2,1-22 мкМЕ/мл).

Анализ стрессовых гормонов инсулина (рис. 5), кортизола (рис. 6), показал, что среднее содержание гормонов в предоперационном периоде у больных обеих групп находилось в нормальных пределах и достоверно не отличалось. В контрольной группе на травматичном этапе операции (поднятие костного лоскута, вскрытие ТМО) уровень стрессовых гормонов превышал исход-

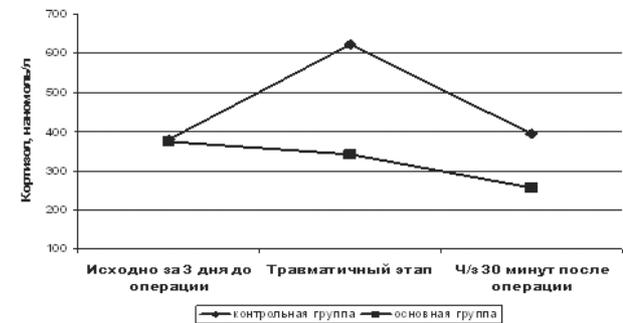


Рис. 6. Динамика изменения уровня кортизола крови (N 260-720 нмоль/л).

ное значение по кортизолу – на 63,9% ( $p < 0,05$ ), инсулину – на 124,6% ( $p < 0,001$ ). После операции уровень инсулина у больных контрольной группы превышал исходный на 129,8% ( $p < 0,001$ ). В основной группе отмечалось недостоверное снижение уровня кортизола на травматичном этапе операции – на 8% ( $p > 0,25$ ), инсулина – на 9,5% ( $p > 0,1$ ).

Исходя из выше изложенного, можно утверждать, что анестезиологическое обеспечение у больных контрольной группы, обуславливает большую, чем в основной, активизацию и напряжение симпатического звена вегетативной системы, необходимую для компенсации кровообращения. У больных основной группы в ответ на операционную травму не возникает чрезмерной стрессовой реакции. Показатели гемодинамики у них остаются стабильными на протяжении всего периоперационного периода, что указывает на более экономичный режим работы сердечно-сосудистой системы

и потребления кислорода, что особенно важно у больных с опухолями головного мозга и артериальными аневризмами, учитывая высокую чувствительность мозга к гипоксии. Сочетанное воздействие на опиоидную и адренергическую систему с помощью стресс-протек-

торных препаратов (клофелина и даларгина) у больных основной группы, позволяет предотвратить гиперэргическую реакцию нейроэндокринной системы. Это говорит о надежной защите от хирургической агрессии.

## COMBINED USE OF CLONIDINE AND DALARGINE DURINA OPERATIONS ON REMOVAL OF TUMOR OF BRAIN, CLIPPING OF ARTERIAL ANEURYSM

I.P. Nazarov, V.A. Polonskaya  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

In the article it is presented author's methods investigation's results, basis combinative influence on the adrenergic and opioid systems clonidine and dalargin to patients, who are operated on tumour of brain and arterial aneurysm. It is substantiated approach to anaesthesiologists manual modulate owns antinociceptive stress-limited systems. The effectiveness and safety of anesthesiologist's manual including employing clonidine and dalargin is presented.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Кондратьев А.Н., Тиглиев Г.С., Берснев В.П.* Фентанил-клофелиновый наркоз в нейроонкологии // *Нейроанестезиология и интенсивная терапия* / Сб. научных трудов РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. — 1991. — С.107-111.
2. *Кондратьев А.Н.* Сочетанное введение фентанила и клофелина для индукции наркоза у больных с внутречерепной гипертензией: Информационное письмо. — СПб., 1992. — 8 с.
3. *Москаленко Ю.Е., Бекетов А.И., Орлов Р.С.* Мозговое кровообращение: физико-химические проблемы изучения. — Л., 1988. — 69 с.
4. *Назаров И.П.* Продленная ганглиоплегия в анестезиологии и хирургии. — Красноярск, 1999. — 413 с.
5. *Нейроанестезиология* / Под ред. А.З. Маневича, В.И. Салалыкина. — М., 1977. — 319 с.
6. *Саввина И.А.* Система анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций и диагностических процедур у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 35 с.
7. *Тиглиев Г.С., Никитин И.А., Фадеева Т.Н. и др.* Продолженный рост невриноом VIII нерва: Методические рекомендации. — СПб., 1991. — 18 с.
8. *Храпов К.Н., Шеголев А.В., Свистов Д.В., Бараненко Ю.М.* Влияние некоторых методов общей анестезии на мозговой кровоток и цереброваскулярную реактивность по данным транскраниальной доплерографии // *Анест. и реаним.* — 1998. — № 2. — С.52-56.
9. *Newfield P., Cottrell J.E.* Handbook of neuroanesthesia. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. — 431 p.

© КАЗАНЦЕВА Н.Ю. — 2006

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННИХ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ

Н.Ю. Казанцева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

**Резюме.** *Диагностика раннего периода реактивного артрита затруднена. Автор приводит наиболее характерные признаки раннего реактивного артрита.*

**Ключевые слова.** *Реактивные артриты, ранняя диагностика.*

Вопросы раннего распознавания и разграничения спондилоартропатий зачастую остаются чрезвычайно сложными. Во-первых, трудности диагностики существуют из-за неясности этиологии и патогенеза, включая особенности иммуногенетики этих заболеваний. Во-вторых, это объясняется общностью клинической и рентгенологической симптоматики, особенно на самых ранних этапах заболеваний, из-за чего окончательный диагноз становится возможным лишь по прошествии длительного срока, иногда нескольких лет [1].

В частности, последнее послужило основанием для выделения «недифференцированных спондилоартропатий». Они обычно проявляются асимметричным олигоартритом нижних конечностей, который часто ассоциируется с энтезитами, сакроилелитами или воспалительной болью в нижней части спины. Во всех таких случаях следует искать связь с какими либо триггерными агентами, чтобы исключить или подтвердить диагноз реактивного артрита [2,3].

В-третьих, трудности распознавания объясняются тем, что доказана возможность сочетания у одного больного двух нозологических форм [5].

Целью работы явилось определение прогностически значимых проявлений реактивных артритов (РеА) в дебюте заболевания.

### Материалы и методы

Было обследовано 30 больных с ранним реактивным артритом, направленных в ГРЦ. Общепринятых критериев диагностики РеА не существует. Диагнозы верифицированы по критериям Э.Р. Агабабовой с соавт. [2].

### Результаты и обсуждения

Основной контингент больных реактивными не уточненными артритом (МО 2.9 по МКБ-10) были мужчины (66,6%), в возрасте от 30-50 лет (86,6%).

У мужчин чаще отмечались урогенные артриты, хотя женщины являются носителями хламидий, возможно, у них скрытые воспалительные очаги инфекции в урогенитальном тракте.

Уретриты возникают после случайного полового контакта. Обычно через 1-1,5 месяца после острой половой инфекции развивается артрит с асимметричной локализацией в суставах ног. Именно при урогенном артрите наблюдается сосискообразная деформация пальцев стоп и псевдоподагрическая симптоматика при вовлечении большого пальца стопы. У 10% больных

начало заболевания с болей в пятках, вследствие тендинита пяточных сухожилий, бурситов области пяток. Воспаление энтезисов отмечалось в 10% случаев.

Воспаление в месте прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости проявляется припухлостью его, болезненностью — ахиллоденитом. Воспаление подпяточной сумки и подошвенного апоневроза протекает в виде подпяточного бурсита. Эти проявления вместе формируют своеобразное изменение стопы, которое ранее называли «гонорейная стопа», так как еще не были идентифицированы возбудители урогенных реактивных артритов. Многие авторы считают, что характерные изменения при такой стопе являются «визитной карточкой» больных урогенными реактивными артритами, как изменение кисти при РеА.

Суставы верхних конечностей поражались редко, в основном у женщин, преимущественно при энтероколитическом артрите (в 6,6%). Конъюнктивит был только у 1 больного, что также отмечают Е.В. Чиркова с соавт. [4].

Кератодермия в начале заболевания наблюдалась у 3-х больных. Она обычно сочетается с поражением ногтей по типу ониходистрофии. Эти изменения в отличие от псориаза обычно исчезают при наступлении ремиссии заболевания. Начало заболевания с баланопоститом отмечали 2-е молодых людей. Энтероколитичес-

могут проследить четкую хронологическую связь между суставной патологией и очагом инфекции в мочеполовом тракте.

По данным ВОЗ у 1-7% здоровых мужчин уретра инфицирована *Ch. Trachomatis* и 5-20% здоровых женщин обследованных в женских консультациях в шейке матки выявлены *Ch. Trachomatis*. Микоплазмы стоят на первом месте после урогенитального хламидиоза. По данным разных авторов у 35-49% больных негонококковыми уретритами выявляются *M. hominis*.

Диагноз «возможного» хламидийного артрита допустим, если в сыворотке крови обнаруживаются хламидийные антитела (в 1:32 и более) и имеются признаки воспалительных процессов в урогенитальном тракте даже при отсутствии хламидий в соскобах эпителия мочеиспускательного канала и канала шейки матки.

В дебюте заболевания урогенного артрита у 26,6% наблюдалась лихорадка свыше 38°C с ознобом, приходилось дифференцировать с гонококковым артритом. При гонококковом артрите не бывает глазных симптомов, кератодермии, чаще встречается у женщин. Наличие гонококков в синовиальной жидкости помогает в диагностике. Субфебрильная температура была у 36,6% больных. В анамнезе гонорея отмечена у 10 больных.

Клиническая диагностика йерсиниозов затруднена из-за разнообразия клинических проявлений, которые

Таблица 1

Частота встречаемости диагностических критериев среди обследуемых при раннем РеА (n = 30)

Критерии	Частота встречаемости критериев	
	абс.	% ± m
<b>Большие критерии</b>		
1. Артрит (необходимо наличие 2-х из 3-х характеристик):		
асимметричный	24	80±7,3
поражение ограниченного числа суставов (не более 6)	24	80±7,3
Преимущественно нижних конечностей		
поражение суставов нижних конечностей	24	80±7,3
2. Предшествующая клинически выраженная инфекция:		
уретрит/цервицит, предшествующий артриту в течение 8 недель	21	70±8,3
энтерит (предшествующий артриту в течение 6 недель)	7	23,3±7,7
<b>Малые критерии</b>		
Лабораторное подтверждение триггерных инфекций, вызванных одной из двух инфекций:		
а) <i>Chlamydia trachomatis</i>	16	53,3±9,1
б) энтеробактерии	5	31,2±8,4

кий артрит развивается через 1-3 недели после кишечных инфекций преимущественно нижних конечностей.

В дебюте заболевания к наиболее значимым проявлениям мы относили, проводя по критериям, асимметричный артрит и поражение суставов нижних конечностей — в 80% случаях, уретрит, предшествующий артриту — в 70%, лабораторное подтверждение триггерных инфекций, *Chlamydia trachomatis* — в 53,3% случаев (табл. 1).

Таким образом, только у 21 (70%) больного РеА удалось поставить диагноз определенного реактивного артрита на ранних стадиях заболевания. У остальных 9 больных был поставлен диагноз вероятного РеА. Мочеполовая инфекция, вызывающая РеА, зачастую протекает скрытно, малосимптомно и большие могут длительно не обращаться к урологам, венерологам и гинекологам, и не всегда врачи терапевты и ревматологи

скрываются под масками других заболеваний — скарлатины, краснухи, гепатита, энтероколита. Инкубационный период длится от 3-10 суток. Как этиологический фактор для развития РеА может быть *Campylobacter jejuni*.

Клиническая картина РеА далеко не исчерпывается теми клиническими проявлениями, которые приведены в критериях. При РеА возможные энтезисы (особенно в области пяток), сакроилеит, поражение глаз (конъюнктивит, увеит), подкожной клетчатки (узловая эритема при йерсиниозной инфекции), увеличение паховых лимфатических узлов (при урогенном хламидиозе), поражение аорты. В дебюте РеА у 44% больных наблюдался высокий уровень СРБ и СОЭ. В ходе диспансеризации необходимо совместное наблюдение больных РеА урологами, гинекологами, венерологами и ревматологами. Необходимо лечение местного очага

инфекции: простатита, аднексита, эндоцервицита.

Таким образом, клиника ранних РеА многообразна и слабо выражена, что затрудняет диагностику. Затрудняет раннюю диагностику и то, что первый контакт больных урогенными РеА происходит с венерологом, который недостаточно ориентирован в диагностике малосимптомных артритов.

Вместе с тем, критерии диагностики РеА, предложенные НИИ Ревматологии РАМН, основанные на отечественном и европейском опыте, позволяют в 70%

случаев диагностировать определенный РеА уже на ранних стадиях развития. В клинике раннего РеА конъюнктивит, кератодермия, балонопостит почти не встречаются. «Гонорейная стопа» встречается часто. При раннем РеА не всегда удается проследить четкую хронологическую связь между суставной патологией и очагом инфекции в мочеполовом тракте. В дебюте заболевания у большинства больных ранним РеА наблюдается повышение температуры тела (у 63,2%), СРБ и СОЭ (у 44%).

## CLINICAL FEATURES OF COURSE OF EARLY REACTIVE ARTHRITIS

N.Y. Kazantseva

(Irkutsk State Medical University)

Diagnosis of early period of reactive arthritis is complicated. The author gives the most typical attributes of an early reactive arthritis.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Некоторые неясные и нерешенные вопросы серонегативных спондилоартропатий // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 4. — С.10-13.
2. Агабабова Э.Р. с соавт. Критерии диагноза реактивного артрита (проект) // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 3. — С.82-84.
3. Воронько И.А. Особенности течения разных форм реактивных хламидий — индуцированных артропатий // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 3. — С.93.
4. Чиркова Е.В. с соавт. Особенности клинической картины современных реактивных артритов // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 3. — С. 130.
5. Sokka T. Reactive Arthritis. — Cluidance from ACP, 2004.

© КУРГАНОВА В.А., ВАСИЛЬЕВА Д.С., МОЛОКОВ В.Д. — 2006

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА ТРАНСМЕМБРАННЫМ ДИАЛИЗОМ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНОВ В<sub>1</sub>, РР, С

В.А. Курганова, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра терапевтической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. В.Д. Молоков)

**Резюме.** В эксперименте установлено, что трансмембранный диализ композиционного раствора янтарной кислоты и витаминов В<sub>1</sub>, РР, С существенно оптимизирует деструктивно-воспалительные процессы в тканях пародонта: уменьшает деструкцию тканей, лейкоцитарную инфильтрацию, активирует отток экссудата из очага воспаления, ускоряет восстановительные процессы. В клинических исследованиях показана высокая эффективность данного способа лечения и сокращение сроков лечения.

**Ключевые слова.** Пародонтит, витамины, диализ.

Среди актуальных проблем стоматологии заболевания пародонта занимают одно из ведущих мест, несмотря на широкий диапазон существующих методов лечения. Одним из подходов к лечению заболеваний пародонта является повышение естественной резистентности тканей в очаге воспаления. Разработка этого направления наиболее перспективна, особенно в ухудшающейся экологической ситуации, сопровождающейся ростом аллергических реакций, в том числе на лекарственные препараты.

Цель проведенного исследования заключалась в разработке патогенетически обоснованного способа коррекции воспалительного процесса в пародонте с помощью трансмембранного диализа в поврежденные ткани композиционного раствора сукцината и витаминов В<sub>1</sub>, РР и С. Работа проведена в два этапа. Первый этап — экспериментальный, второй — клинический.

### Материалы и методы

Эксперимент проведен на 50 белых крысах-самках массой 150-170 г. Пародонтит моделировали по методике А.И. Воложина [2] путём наложения шелковой лигатуры под десну восьмиобразно, вокруг шеек нижних резцов. Лигатуру фиксировали к десне двумя швами. На 7 сутки лига-

туру удаляли. Животные были разделены на две группы. Первой группе не проводили лечение. Второй группе проводили лечение методом трансмембранного диализа [3] композиционного раствора (КР) сукцината (1,4 мг/кг), витамина В<sub>1</sub> (0,7 мг/кг), витамина РР (0,4 мг/кг), С (0,7 мг/кг) по 20 минут ежедневно 7 раз. Для исследования брали фрагмент нижней челюсти, включающий нижние резцы и участок десны между ними. Срезы окрашивали пикрофуксином по Ван-Гизону и проводили морфометрию по Г.Г. Автандилову [1] с использованием окулярной сетки. Измеряли объёмную долю лейкоцитарной инфильтрации, сосудов, отёчной жидкости, очагов деструкции, новообразованного коллагена и тканей пародонта, имеющих нормальную структуру. Материал для исследования брали через 7 суток после начала эксперимента (сразу после снятия лигатуры), через 10, 14, 21 сутки от 6-8 животных на каждый срок наблюдения.

В клинике обследовано и проведено аналогичное лечение 49 пациентов в возрасте 30-47 лет с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Исследуемые были разделены на две группы:

— основная группа — пациенты, которые получали 7 сеансов лечения с помощью трансмембранного диализа композиционного раствора янтарной кислоты и витаминов В<sub>1</sub>, РР, С;

— группа сравнения — пациенты, лечение которым проводилось с помощью композиционного раствора янтарной кислоты и витаминов, введенных в состав десневой повязки.

В каждую группу больные направлялись поочередно по мере обращения в клинику. Изучение стоматологического статуса проводили по общепринятой методике. Наличие воспаления в десне оценивали с помощью пробы Шиллера-Писарева, тяжесть воспаления — по индексу гингивита (РМА) по Рама (1960). Степень деструкции оценивали при помощи пародонтального индекса по Russel (1956). Состояние микрососудов оценивали с помощью индекса кровоточивости по Mulhemann (1975) и пробы Кулаженко, состояние гигиены полости рта — по индексу Федорова-Володкиной (1971). Патологическую подвижность зубов оценивали с помощью пинцета по А.И. Евдокимову (1975). Глубину пародонтальных карманов учитывали по самой глубокой точке по А.И. Лампусовой (1980). Оценка состояния тканей пародонта проводили до лечения, на 3 сутки от начала лечения и после окончания курса.

Полученные данные имели нормальное распределение, обработаны параметрическими методами с использованием критерия Стьюдента, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Результаты экспериментального исследования показали, что через 7 суток после наложения лигатуры у животных развивается острое воспаление тканей пародонта с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, деструкцией верхушек альвеолярных отростков, формированием отёка и гнойных масс.

На 10 сутки эксперимента у животных, не получавших лечение, воспалительно-деструктивные явления нарастают (табл. 1). Увеличивается объёмная доля и плотность лейкоцитарной инфильтрации, объёмная

межалвеолярного соединения, как и у животных, не получавших лечение, формируются полости с отёчной жидкостью, но значительно меньшие по объёму. Это свидетельствует об активном оттоке экссудата из нижней трети корня зуба, который происходит через ткани средней и верхней трети корня зуба, что, тем не менее, не нарушает в условиях лечения миеоархитектонику коллагеновых волокон. Тканей, сохранивших и восстановивших нормальную структуру в условиях лечения диализом композиционного раствора, в 5 раз больше, чем у животных, не получавших лечение, а незрелого коллагена в 4 раза меньше. Эти данные можно трактовать как улучшение сохранности тканей пародонта и ускорение восстановления структуры повреждённых тканей в условиях проводимого лечения.

Через 14 суток эксперимента у животных, не получавших лечение, количество нерезорбированных костных отломков остаётся высоким, хотя, по сравнению с предыдущим сроком, уменьшается в 2 раза. Соответственно снижается и объёмная доля лейкоцитарной инфильтрации. При этом застойные явления ещё больше нарастают, а количество отёчной жидкости остаётся на прежнем уровне (табл. 1). В условиях лечения диализом композиционного раствора нерезорбированных костных отломков в 8 раз меньше, лейкоцитарная инфильтрация продолжает снижаться и, по сравнению с

Таблица 1

Структурные параметры тканей пародонта в динамике экспериментального пародонтита у животных, получавших и не получавших лечение

Показатель V, %	Группа животных	Сроки наблюдения, сутки			
		7	10	14	21
Экссудат	без лечения	13±1,3	13,6±1,2	11,5±1,5	13,13±2
	диализ КР	13±1,3	10,4±0,8*	8,4±0,5*	3,6±0,3*
Полнокровные сосуды	без лечения	3,6±0,9	6,9±1,2	8,1±1,8	9,1±1,3
	диализ КР	3,6±0,9	5,6±0,7	6,2±0,7*	3±0,6*
Лейкоцитарная инфильтрация	без лечения	36,7±4,5	41,5±3,2	25,9±2,6	17,7±2,2
	диализ КР	36,7±4,5	10,2±1,2*	7,4±0,8*	0,5±0,2*
Костные отломки	без лечения	0,2±0,1	1,8±0,7	0,8±0,4	1,03±0,6
	диализ КР	0,2±0,1	0,3±0,03*	0,1±0*	0
Незрелый коллаген	без лечения	13±1,5	29,6±2,3	39,2±2,8	49,7±3,3
	диализ КР	13±1,5	6,7±1*	10,3±1*	17±0,7*
Нормальная структура	без лечения	31,4±3,4	13,2±2,5	18,5±2,8	13,7±2,7
	диализ КР	31,4±3,4	67,1±1,7*	66,7±2,2*	77,6±0,9*

Примечание: \* - достоверное отличие между группами ( $P < 0,05$ ),  $n = 6-8$ .

доля костных отломков и полнокровных сосудов. В условиях диализа композиционного раствора воспалительные явления, наоборот, существенно снижаются. Количество костных отломков не увеличивается, объёмная доля лейкоцитарной инфильтрации снижается в 3,6 раза, количество отёчной жидкости в тканях уменьшается на 30%, хотя застойные явления (количество полнокровных сосудов) незначительно нарастают.

У животных обеих групп воспалительные явления наиболее выражены в тканях пародонта верхней и нижней трети корня зуба, вместе с тем структура десны и периодонта верхней трети корня зуба в условиях проводимого лечения отличается от этих тканей у не леченных животных значительно меньшей площадью разрушенного эпителия и лейкоцитарной инфильтрации, большей сохранностью верхушек альвеолярных отростков. В нижней трети корня зуба и в глубоких участках

не леченными животными, становится меньше в 3,5 раза. Застойные явления поддерживаются на прежнем уровне, но количество отёчной жидкости в тканях продолжает уменьшаться. В тканях нижней трети корня зуба объёмная доля отёчной жидкости в 2,2 раза меньше, чем у не леченных животных, а в десне этот показатель одинаков у животных обеих групп, что указывает на активный отток экссудата через ткани десны в условиях проводимого лечения. Количество сохранившихся и восстановивших свою

структуру тканей в условиях лечения остаётся на уровне предыдущего срока наблюдения, а количество незрелого коллагена увеличивается на 30%, тогда как у животных, не получавших лечение, коллагеногенез идёт значительно активнее. Объёмная доля незрелого коллагена при отсутствии лечения почти в 4 раза больше, чем в условиях проводимого лечения, хотя тканей, имеющих нормальную структуру, в 3,6 раза меньше. Следует отметить, что в условиях лечения композиционным раствором к 14 суткам наблюдения эпителий десны восстановлен почти на всём протяжении очага повреждения, начинает восстанавливаться циркулярная связка, а в межальвеолярном участке формируется соединительнотканый регенерат.

Через 21 сутки наблюдения у животных, не получавших лечения, всё ещё сохраняется умеренная лейкоцитарная инфильтрация и присутствует небольшое коли-

чество нерезорбированных костных отломков. Ещё больше нарастает полнокровие сосудов, отёк сохраняется на прежнем уровне (13,3% объема тканей). Количество незрелого коллагена продолжает нарастать (до 49,7%), а тканей с нормальной структурой выявляется всего  $13,7 \pm 2,7\%$ . В условиях лечения пародонтита диализом композиционного раствора на 21 сутки наблюдения эпителий десны полностью восстановлен, костные отломки и лейкоцитарная инфильтрация отсутствуют. Количество полнокровных сосудов снижается в 2 раза, а объёмная доля отёчной жидкости в тканях составляет всего 3,6%. Эти данные свидетельствуют об устранении острых воспалительных явлений в тканях пародонта. Восстановительные процессы продолжают. В межальвеолярной области соединительнотканый регенерат начинает замещаться хрящевой тканью, межзубной сосочек восстанавливает свою структуру, соединительная ткань десны и периодонта уплотняется. Объёмная доля тканей с восстановленной структурой увеличивается до 78%, а незрелый коллаген составляет всего 17%, что свидетельствует о наиболее полном восстановлении структуры тканей пародонта в условиях проводимого лечения.

Анализ полученных данных показал, что трансмембранный диализ композиционного раствора янтарной кислоты и витаминов В<sub>1</sub>, РР, С существенно оптимизирует деструктивно-воспалительные процессы в тканях пародонта. Это выражается в увеличении сохранности тканей, значительном уменьшении активности их деструкции, снижении интенсивности лейкоцитарной инфильтрации, активации оттока экссудата из очага воспаления (преимущественно через мягкие ткани пародонта в ротовую полость), а также в ускорении восстановительных процессов и ликвидации застойных явлений.

В клинических исследованиях у 100% пациентов до лечения проба Шиллера-Писарева была положительной, индекс РМА —  $43,3 \pm 1,8\%$ , проба Кулаженко —  $15,1 \pm 0,5\%$ , глубина пародонтальных карманов —  $4,89 \pm 0,4\%$ .

При анализе результатов наблюдения за пациентами основной группы (диализ композиционного раствора) было установлено, что на 3 сутки от начала лечения проба Шиллера-Писарева была положительной у 16,3% пациентов, а у оставшихся 83,7% — слабopоложительна. В группе сравнения (при лечении десневыми повязками) в данный срок наблюдения проба Шиллера-Писарева у 65% пациентов была слабopоложительная и у 35% — положительная. После окончания лечения в основной группе проба Шиллера-Писарева определялась как отрицательная у 91,2% пациентов и у 8,8% как слабopоложительная, тогда как в группе сравнения у 25% пациентов выявлялась положительная проба Шиллера-Писарева, у 30% — слабopоложительная и лишь у 45% — отрицательная. Индекс РМА у пациентов основной группы снизился в 1,5 раза уже на третьи сутки от начала лечения. После лечения индекс РМА составил  $1,3 \pm 0,5\%$ . В группе сравнения индекс РМА снизился

на 3 сутки в 1,2 раза, а после лечения составил  $4,1 \pm 0,8\%$ . У всех пациентов на третьи сутки лечения наметилась тенденция к увеличению показателей пробы Кулаженко. После окончания лечения этот показатель у пациентов основной группы возрос, по сравнению с исходным, в 2,8 раза, а у пациентов группы сравнения — лишь в 2 раза. Глубина пародонтальных карманов после лечения в основной группе уменьшалась в 1,6 раза, тогда как в группе сравнения — лишь в 1,2 раза. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов основной группы воспалительный процесс в пародонте на 7 сутки полностью стихал, а у пациентов группы сравнения к этому сроку воспалительные явления еще сохранялись.

Таким образом, можно отметить, что эффективными являлись оба вида воздействия, но в основной группе улучшение всех клинических и функциональных показателей отмечалось раньше. Это, по-видимому, связано с тем, что при местном применении композиционного раствора янтарной кислоты и витаминов В<sub>1</sub>, РР, С в составе повязки, их концентрация уменьшается из-за постоянного воздействия слюны, тогда как при использовании метода трансмембранного диализа создаются условия сохранения дозы терапевтического воздействия. Кроме того, камера диализатора, в отличие от отвердевающей повязки, не травмирует воспаленную слизистую оболочку десны, а диализующий раствор частично принимает на себя элиминирующую функцию, так как из очага воспаления низкомолекулярные пептиды, амины и продукты распада тканей могут проникать из воспалительных тканей через мембрану диализатора в диализующий раствор [5]. Обсуждая полученные результаты, следует подчеркнуть, что применяемый для диализа КР содержит субстрат окисления (сукцинат) [4], а так же коферментную форму витамина В<sub>1</sub> и никотиновую кислоту (РР), тесно связанную с НАД и НАДФ. Сочетание этих веществ, вероятно, позволяет существенно активизировать энергетический обмен в клетках очага воспаления и, соответственно, энергозависимые функции клеток, такие как миграция, секреция гидролитических ферментов, фагоцитоз. По-видимому, этим объясняется высокий противовоспалительный эффект применяемого лечения. Витамин С, который тоже входит в состав КР, как известно, обладает выраженными антиоксидантными свойствами, уменьшает сосудистую проницаемость и свёртываемость крови, участвует в гидроксигировании лизина и пролина при формировании коллагеновых волокон. Из этого следует, что создание высокой концентрации витамина С в очаге воспаления способствует уменьшению распада клеток, ограничивает воспалительный отёк, может улучшать отток экссудата по лимфатическим и кровеносным сосудам, стимулирует коллагеногенез. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать трансмембранный диализ композиционного раствора янтарной кислоты и витаминов В<sub>1</sub>, РР, С для лечения хронического генерализованного пародонтита.

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH OF PARODONTIT TREATMENT BY THE TRANSMEMBRANE DIALYSIS OF THE SODIUM SUCCINATE AND VITAMINS B<sub>1</sub>, PP, C

V.A. Kurganova, L.S. Vasiljeva, V.D. Molokov  
(Irkutsk State Medical University)

In experiment it is established, that a transmembrane dialysis of a composite solution of an sodium succinate and vitamins B<sub>1</sub>, PP, C essentially optimizes destructive-inflammatory processes in parodont tissue: reduces tissue destruction and leukocyte infiltration, activates exudate outflow from the inflammation focus, accelerates regenerative processes. In clinical researches high efficiency of the given way of treatment and shortening of treatment period are shown.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Воложин А.И., Виноградова С.И. Патогенез экспериментального пародонтита у кроликов // Стоматология. — 1991. — № 4. — С.10-12.
3. Молоков В.Д., Тирская О.И. Лечение пародонтита методом трансмембранного диализа // Росс. стоматологический журнал. — 2002. — №5. — С.14-16.
4. Морозова М.В. Эффективность сочетанного применения сукцината натрия и электромиостимуляции в комплексном лечении больных с переломами нижней челюсти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 2000. — 19 с.
5. Тирская О.И. Клинико-морфологическая оценка эффективности лечения пародонтита методом трансмембранного диализа антибиотика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2003. — 21 с.

© БРАГИНСКИЙ М.Я., ДОБРЫНИНА И.Ю., ДОБРЫНИН Ю.В., ЕСЬКОВ В.М., ПИКУЛИНА С.Ю. — 2006

## К МЕТОДУ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ АТТРАКТОРОВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА СЕВЕРЕ РФ

М.Я. Брагинский, И.Ю. Добрынина, Ю.В. Добрынин, В.М. Еськов, С.Ю. Пикулина

(Сургутский государственный университет, ректор — д.ф.-м.н., проф. Г.И. Назин, лаборатория биокибернетики и биофизики сложных систем, зав. - д.б.н. В.М. Еськов)

**Резюме.** В настоящее время наблюдаются тенденции к увеличению (по данным ВОЗ) смертности среди населения развитых стран по причине цереброваскулярной патологии. В данной работе рассматриваются новые методы идентификации цереброваскулярной патологии на базе ЭВМ. Таким образом, становится возможным производить дифференцировку аттракторов, соответствующим различным видам заболеваний, а также производить уровень значимости диагностических признаков, определять их веса.

**Ключевые слова.** Цереброваскулярная патология, аттракторы, диагностика.

Цереброваскулярная патология (ЦВП) в мире характеризуется повсеместной распространённостью, «постарением» населения и увеличением прогрессирующих цереброваскулярных заболеваний, а также их «омоложением» в связи с ростом экстремальных факторов и воздействий.

По данным ВОЗ, в большинстве экономически развитых стран ЦВП занимает второе-третье место в ряду главных причин смертности и является ведущей причиной инвалидизации населения (только 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе, а стоимость расходов на социальную реабилитацию и восстановительное лечение составляет от 55 до 73 тыс. долларов в год) [3]. Смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций (в России — второе место после кардиоваскулярных заболеваний) [2,3].

Ежегодно от инсульта умирают 4,7-5 млн. человек, а более 15 млн. переносят нефатальный инсульт. По данным разных авторов, от 20% до 35% больных с первым в жизни инсультом умирают в течение 1-го месяца (ранняя летальность), примерно для 80% инсультных больных, которые выживают в первые 30 дней после инсульта, относительный риск смерти в два раза выше, чем в общей популяции. При этом, в течение года умирает около 50% больных, т.е. каждый второй заболевший, затем уровень ежегодного риска смерти падает до 9% в год в течение последующих нескольких лет [2].

Общее число больных инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе в мире превышает 50 миллионов. В нашей стране регистрируется более 450 тысяч инсультов ежегодно: годовой показатель частоты составляет 1,5-3 на 1000 населения. Смертность от инсульта превышает 40%, занимает второе место в ряду общей смертности населения и остается одной из самых высоких в мире. В течение последних 15 лет показатели смертности увеличились на 18%, достигнув 280 человек на 100 тыс. населения. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) сокращают длительность жизни после перенесенного заболевания у мужчин на 1,62-3,41, а у женщин — на 1,07-3,02 года. В 75-80% случаев нефатального инсульта больные становятся инвалидами, 1/3 из них — тяжелыми инвалидами, полностью лишенными способности к самообслуживанию и нуждающиеся в длительной и дорогостоящей реабилитации [2,3]. В связи с этим изучение региональных особенностей патогенеза наиболее распространенных видов ЦВП (таких как ОНМК по ишемическому типу и дисциркуляторная энцефалопатия — ДЭП), базирующееся на новом методе идентификации параметров аттракторов (притягивающих множеств — областей в фазовом пространстве состояний, в которых двигается вектор состояния организма человека — ВСОЧ) патологических состояний, является абсолютно новым и чрезвычайно актуальным научным направлением развития ангионеврологии [1,6-8].

Показатели распространенности заболеваний по классу болезней системы кровообращения (совокупности всех имеющих среди населения заболеваний, как впервые определенных в данном календарном году, так и зарегистрированных в предыдущие годы, по поводу которых больные вновь обратились в календарном году на 1 000 населения) исследуемого нами региона на примере типичного северного города Сургута в сравнительном аспекте представлены в таблице 1.

звоночника). Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Все больные были госпитализированы в специализированное отделение для больных с нейрососудистой патологией Сургутской окружной клинической больницы (СОКБ). Диагноз ишемического инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии и другой неврологической патологии был выставлен на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных в соответствии с МКБ – 10.

Гематологические и биохимические методы исследования проводились в КДО Сургутской окружной клинической больницы: анализировали показатели периферичес-

Таблица 1

Распространенность заболеваний по классу болезней системы кровообращения (на 1 000 населения)

	Болезни системы кровообращения					из них характеризующихся повышенным давлением					из них цереброваскулярные болезни				
	г. Сургут	г. Ханты-Мансийск	ХМАО	Тюменская обл.	Россия	г. Сургут	г. Ханты-Мансийск	ХМАО	Тюменская обл.	Россия	г. Сургут	г. Ханты-Мансийск	ХМАО	Тюменская обл.	Россия
2000 г.	56,7	67,3	55,6	104,7	138,0	12,9	19,5	17,9	25,7	34,6	6,1	13,5	5,6	24,2	34,0
2001 г.	60,8	83,7	59,6	110,3	145,6	13,6	20,1	19,9	30,2	39,4	9,3	15,7	6,5	26,1	36,0
2002 г.	75,9	140,8	68,8	118,1	156,2	23,6	37,5	26,0	36,1	43,9	11,3	26,1	8,0	26,5	37,8
2003 г.	107,9	130,4	77,3	128,3	164,6	44,7	52,6	33,5	43,5	49,1	13,3	18,6	7,9	27,5	38,8
2004 г.	109,8	105,1	79,8	—	—	44,8	48,8	36,8	—	—	16,2	13,0	8,0	—	—

Анализ таких показателей по классу болезней системы кровообращения за 5-летний период (с 2000 по 2004 г.г. включительно) выявил неблагоприятные тенденции их роста как в целом по классу системы кровообращения, так и таких подклассов, которые характеризуются повышенным артериальным давлением и ЦВП [5].

В этой связи мы пытаемся привлечь методы системного анализа и синтеза для решения задач диагностики ЦВП на базе новых алгоритмов идентификации параметров аттракторов патологических состояний человека на примере данных по наиболее распространенным видам ЦВП на Севере РФ (ОНМК по ишемическому типу (ИТ) и ДЭП). Нами используются новые алгоритмы и программные продукты для обработки клинических данных, которые обеспечивают количественную идентификацию этих двух видов ЦВП, диагностику различий в признаках, выделяют значимость этих признаков, используемых в клинике.

**Материалы и методы**

Реальные данные мы получали при обследовании и лечении больных ОКБ (г. Сургут). Было обследовано 35 больных, из них 14 – с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, 17 – с диагнозом ДЭП, 4 – с другой неврологической патологией (церебральным сосудистым кризом, демиелинизирующим заболеванием ЦНС в сочетании с артериальной гипертензией I степени, синдромом кохлеовестибулярной дисфункции, остеохондрозом пояснично-крестцового отдела по-

кой крови: количество форменных элементов, лейкоцитограмму, СОЭ. Капиллярную кровь брали из пальца по общепринятой методике утром натощак в пробирки "Microwette" (Германия) объемом 1 мл, содержащих стандартное количество антикоагулянта, и капилляр Панченкова для определения СОЭ. Непосредственно после взятия крови проводили ее анализ на гематологическом анализаторе «Bekman-Coulter» (фирма «Bekman-Coulter» США); уровень глюкозы определялся в цельной капиллярной крови на автоматическом анализаторе глюкозы «EKSAN GM» фирмы «ANALITA». Одновременно с помощью установки ЭЛОКС-01 определялись параметры кардиореспираторной системы (показатели симпатической (СИМ) и парасимпатической (ПАР) вегетативной нервной системы, SDNN, ЧСС, уровень оксигенации крови – SpO<sub>2</sub>), которые вместе с предыдущими показателями образовывали 21-мерное фазовое пространство состояний для двух групп больных.

Обработка данных производилась с использованием оригинальной авторской программы: «идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве», предназначенной для использования в научных исследованиях систем с хаотической организацией. Программа позволяет представить и рассчитать в фазовом m-мерном (у нас m=21) пространстве с выбранными фазовыми координатами x, параметры аттрактора состояния динамической системы (объем V m-мерного параллелепипеда, внутри которого находится искомым аттрактор и коэффициент асимметрии rX). Исходные параметры (координаты в m-мерном пространстве) вводятся вручную или из текстового файла. Производился расчет координат граней, их длины (Δx) и объема V m-мерного параллелепипеда, ограничивающего аттрактор, хаотического и статистического (стохастического) центров, а также показатель асимметрии r стохастического и хаотического центров. Имеется возможность проследить изменение фазовых характеристик во времени и скорость изменения состояний системы.

Таблица 2

Характеристика больных включенных в исследование

	пол		Возраст (лет)			
	м	ж	M±m	mediana	minim	maxim
ОНМК по ишемическому типу	6	8	56,2±3,2	55,5	42	77
ДЭП	6	11	50,4±1,62	52,0	34	64
Другая неврологическая патология	2	2	29,0±5,4	27	20	42

**Результаты и обсуждение**

Использование запатентованной программы обеспечило получение 2-х таблиц (табл. 3, 4), представляющих размеры каждого из интервалов Δx<sub>i</sub> = x<sub>i max</sub> – x<sub>i min</sub> для соответствующих параметров по-

Таблица 3

## Результаты обработки данных аттрактора (ОНМК по ИТ) в 21-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 14			
Interval X1 =	35	Asy-try rX1 =	0.0429
Interval X2 =	53	Asy-try rX2 =	0.0660
Interval X3 =	33	Asy-try rX3 =	0.1061
Interval X4 =	6	Asy-try rX4 =	0.0000
Interval X5 =	2	Asy-try rX5 =	0.0000
Interval X6 =	13	Asy-try rX6 =	0.1923
Interval X7 =	28	Asy-try rX7 =	0.0375
Interval X8 =	7	Asy-try rX8 =	0.3571
Interval X9 =	32	Asy-try rX9 =	0.0313
Interval X10 =	11	Asy-try rX10 =	0.1364
Interval X11 =	4	Asy-try rX11 =	0.0000
Interval X12 =	81	Asy-try rX12 =	0.0802
Interval X13 =	120	Asy-try rX13 =	0.1500
Interval X14 =	40	Asy-try rX14 =	0.1500
Interval X15 =	3	Asy-try rX15 =	0.1667
Interval X16 =	67	Asy-try rX16 =	0.3209
Interval X17 =	25	Asy-try rX17 =	0.1800
Interval X18 =	297	Asy-try rX18 =	0.3451
Interval X3 =	33	Asy-try rX3 =	0.1061
Interval X4 =	6	Asy-try rX4 =	0.0000
Interval X5 =	2	Asy-try rX5 =	0.0000
Interval X6 =	13	Asy-try rX6 =	0.1923
Interval X7 =	28	Asy-try rX7 =	0.0357
Interval X8 =	7	Asy-try rX8 =	0.3571
Interval X9 =	32	Asy-try rX9 =	0.0313
Interval X10 =	11	Asy-try rX10 =	0.1364
Interval X11 =	4	Asy-try rX11 =	0.0000
Interval X12 =	81	Asy-try rX12 =	0.0802
Interval X13 =	120	Asy-try rX13 =	0.1500
Interval X14 =	40	Asy-try rX14 =	0.1500
Interval X15 =	3	Asy-try rX15 =	0.1667
Interval X16 =	67	Asy-try rX16 =	0.3209
Interval X17 =	25	Asy-try rX17 =	0.1800
Interval X18 =	297	Asy-try rX18 =	0.3451
Interval X19 =	1675	Asy-try rX19 =	0.3794
Interval X20 =	18	Asy-try rX20 =	0.0556
Interval X21 =	5	Asy-try rX21 =	0.1000
Number of Phase plane dimension m = 21			
General asymmetry value rX = 644.435			
General V value = 2.31E+0029			

Таблица 4

## Результаты обработки данных аттрактора (ДЭП) в 21-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 17			
Interval X1 =	30	Asy-try rX1 =	0.0333
Interval X2 =	34	Asy-try rX2 =	0.0294
Interval X3 =	22	Asy-try rX3 =	0.1818
Interval X4 =	16	Asy-try rX4 =	0.1875
Interval X5 =	1	Asy-try rX5 =	0.5000
Interval X6 =	7	Asy-try rX6 =	0.0714
Interval X7 =	46	Asy-try rX7 =	0.0217
Interval X8 =	61	Asy-try rX8 =	0.4016
Interval X9 =	41	Asy-try rX9 =	0.0366
Interval X10 =	6	Asy-try rX10 =	0.0000
Interval X11 =	6	Asy-try rX11 =	0.1667
Interval X12 =	42	Asy-try rX12 =	0.0000
Interval X13 =	199	Asy-try rX13 =	0.1231
Interval X14 =	50	Asy-try rX14 =	0.1600
Interval X15 =	3	Asy-try rX15 =	0.1667
Interval X16 =	47	Asy-try rX16 =	0.3085
Interval X17 =	39	Asy-try rX17 =	0.3205
Interval X18 =	40	Asy-try rX18 =	0.1250
Interval X3 =	22	Asy-try rX3 =	0.1818
Interval X4 =	16	Asy-try rX4 =	0.1875
Interval X5 =	1	Asy-try rX5 =	0.5000
Interval X6 =	7	Asy-try rX6 =	0.0714
Interval X7 =	46	Asy-try rX7 =	0.0217
Interval X8 =	61	Asy-try rX8 =	0.4016
Interval X9 =	41	Asy-try rX9 =	0.0366
Interval X10 =	6	Asy-try rX10 =	0.0000
Interval X11 =	6	Asy-try rX11 =	0.1667
Interval X12 =	42	Asy-try rX12 =	0.0000
Interval X13 =	199	Asy-try rX13 =	0.1231
Interval X14 =	50	Asy-try rX14 =	0.1600
Interval X15 =	3	Asy-try rX15 =	0.1667
Interval X16 =	47	Asy-try rX16 =	0.3085
Interval X17 =	39	Asy-try rX17 =	0.3205
Interval X18 =	40	Asy-try rX18 =	0.1250
Interval X19 =	797	Asy-try rX19 =	0.2892
Interval X20 =	8	Asy-try rX20 =	0.2500
Interval X21 =	8	Asy-try rX21 =	0.1250
Number of Phase plane dimension m = 21			
General asymmetry value rX = 234.144			
General V value = 4.88E+0028			

рядка  $x_i$  (для всех 21-ти признаков) и показатели асимметрии (Asy-try) для каждой координаты  $x_i$  (см. таб. 3,4).

В этих таблицах представлены размеры этих интервалов (колонки Interval X1...), число параметров порядка ( $m = 21$ ). Итоговые значения (по всем координатам) показателя асимметрии ( $rX$ ) и общий объем (General V value) многомерного параллелепипеда  $\prod_{i=1}^m \Delta x_i = V$ , которые в итоге дают представление о параметрах аттракторов для ОНМК и ДЭП [1,4,7,8].

Из полученных таблиц легко видеть, что общий объем параллелепипеда (General V value), ограничивающего аттрактор ОНМК, равен 2,31E+0029, что на порядок превышает таковой для ДЭП ( $V=4,88E+0028$ ). Одновременно почти в 3 раза общий показатель асимметрии ( $rX$ ) для ОНМК превышает таковой показатель для ДЭП (644, 435 для ОНМК и 234, 144 для ДЭП). Такое количественное различие может характеризовать тяжесть протекания первого заболевания (ОНМК) сравнительно со 2-м (ДЭП), т.к. увеличение  $V$  обуславливается в первую очередь значительным разбросом фазовых координат (т.е.  $x_i$ ) около средних значений (при ДЭП этот разброс меньше почти в 10 раз для всего фазового пространства).

Отметим, что размерность фазового пространства в обоих случаях одинакова ( $m=21$ ) и довольно велика. Это означает, что число признаков, в которых определялся ВСОЧ, для этих двух патологий довольно велико. Однако точнее следует говорить о подпространстве (т.е. у нас наше  $m=k$ ), т.к. реальное пространство признаков гораздо больше (учет анамнеза, антропометрия, социальные факторы и т.д.). В рамках разрабатываемого подхода уже сейчас становится возможным производить дифференцировку аттракторов, соответствующих различным видам заболеваний, определять уровень значимости диагностических признаков, определять их веса. Такая процедура сейчас нами разрабатывается на базе ЭВМ путём поочередного исключения  $x_i$  и расчета для каждого подпространства (размерностью  $m-1$ ) соответствующих общих значений  $rX$ ,  $V$  и ряда других параметров, характеризующих стохастические и хаотические законы поведения параметров вектора состояния организма человека (ВСОЧ) в саногенезе и патогенезе. Если исключенный признак не влияет существенно на значение  $r$  и  $V$ , то мы можем говорить о малой его значимости с точки зрения понятий хаоса.

В целом, разработанная нами процедура, фактически выявляет характер влияния патологии на движение вектора состояния организма человека. Тяжелое заболевание вызывает большой разброс в величинах порядков (фазовых координат)  $x_i$ , легкое заболевание вносит

в системы регуляции гомеостаза небольшие возмущения и  $V$ ,  $rX$  принимают небольшие значения. Существенно, что эти параметры для жителей Югры (Севера РФ) отличаются от таковых для средней полосы РФ.

## NEW METHOD OF ATTRACTOR – PARAMETERS IDENTIFICATION ACCORDING TO PATHOLOGICAL STATE OF HUMAN ORGANISM AT RUSSIAN NORTH

M.Ya. Braginskii, I.U. Dobrinina, U.V. Dobrinin, V.M. Eskov, S.U. Piculina  
(Surgut State University)

The cerebro-vascular pathology (CVP) has a great part of death – among Russian and world citizen. We prepared the special computer program, that provides the identification of chaotic attractor parameters of such diseases. It was proved that volume of such attractors for two class of CVP can be distinguished.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н. и др. Влияние хаотической динамики на показатели кардио-респираторной системы человека в условиях Севера // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 1. – С.168–170.
2. Гусев В.И. Ишемия головного мозга /Скворцова В.И. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
3. Еськов В.М., Добрынина И.Ю., Живогляд Р.Н. и др. Детерминизм и хаос в изучении синергизма и устойчивости биологических динамических систем // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2004. – Т. 3, № 4. – С.143–145.
4. Еськов В.М., Кулаев С.В., Попов Ю.М., Филатова О.Е. Применение компьютерных технологий при измерении неустойчивости в стационарных режимах биологических динамических систем // Измерительная техника. – 2006. – Т. 3, № 1. – С.40–45.
5. Здоровье населения Ханты–Мансийского округа – Югры и деятельность учреждений здравоохранения в 2000–2004 годах (статистические материалы) / Департамент здравоохранения Ханты–Мансийского округа – Югры. Управление медицинской статистики и информатики. – Ханты-Мансийск, 2000–2005.
6. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. – М.: Интермедика. – 2002. – 208 с.
7. Малинецкий Г.Г., Потапов А.Б. Современные проблемы нелинейной динамики. – М.: УРСС, 2002. – 360 с.
8. Новое в синергетике: Взгляд в третье тысячелетие / Ред. Г.Г. Малинецкий, С.П. Курдюмов. – М.: Наука, 2002. – 480 с.

© ТУРОВИНИНА Е.Ф., СУПЛОТОВА Л.А., НОВАКОВСКАЯ Н.А. – 2006

## ДИНАМИКА ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Е.Ф. Туровнина, Л.А. Суплотова, Н.А. Новаковская

(Тюменская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Э.А. Кашуба, кафедра последипломного образования специалистов со средним мед. образованием ФПК и ППС, зав. – к.м.н. Е.Ф. Туровнина)

**Резюме.** Эпидемиологические исследования в 1994–1996 гг. в районах Крайнего Севера Западной Сибири выявили йодный дефицит тяжелой степени тяжести. На территории Заполярья частота зоба среди детей препубертатного возраста составляла до 70%, что определяло тяжелую степень тяжести зобной эндемии. В 2006 г. определена динамика зобной эндемии у школьников коренной национальности ненцы на фоне проводимой йодной профилактики. Всего обследовано 111 школьников коренной национальности и 212 школьников пришлого населения, с использованием современных индикаторов исследования йододефицитных состояний. Выявлено улучшение показателей медиан йодурии, снижение частоты зоба по данным волюметрии.

**Ключевые слова.** Зобная эпидемия, эпидемиология, Крайний Север.

Эпидемиологические исследования по программе «Контроль и профилактика йододефицитных заболеваний в Тюменской области», проведенные на территории Западной Сибири в 1994–1996 гг., выявили в районах Крайнего Севера йодный дефицит тяжелой степени тяжести.

Спектр йододефицитных состояний (ЙДС) чрезвычайно широк, включает в себя как патологию щитовидной железы, так и нервно-психические расстройства. В местностях даже легкого йодного дефицита снижается умственный потенциал населения в целом. Однако наиболее очевидным проявлением йодного дефицита является развитие зоба. На территории Заполярья частота зоба среди детей препубертатного возраста составляла до 70%, что определяло тяжелую степень тяжести зобной эндемии. Исследования Л.А. Суплотовой, И.Г. Лузиной (1996–1998 гг.) выявили, что зобная эндемия у коренного населения Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), имела ряд объективных особенностей

[2,3]. В настоящее время возникла необходимость оценить динамику зобной эндемии у коренных национальностей Заполярья на фоне проводимых превентивных мероприятий по ликвидации йодного дефицита в регионе.

### Материалы и методы

В соответствии рекомендациям ВОЗ/ICCIDD критерии ЙДС изучались у школьников препубертатного возраста от 7 до 12 лет [4]. Согласно Хельсинской Декларации о проведении научных исследований в обследовании включались дети, родителями которых были подписаны информированные согласия. В 2006 г. экспедиционным методом бригадой врачей обследовано 111 школьников препубертатного возраста, коренной национальности ненцы, проживающих на территории Пуровского района ЯНАО и обучающихся в школах-интернатах. В качестве группы сравнения обследовано 212 школьников пришлого населения, проживающих в г. Салехард ЯНАО. Исследовались традиционные критерии ЙДС:

1. Антропометрическое обследование детей с измерением роста и веса с проведением оценки физического развития с помощью перцентильных таблиц стандар-

тов роста и веса, разработанных для мальчиков и девочек отдельно по данным National Center for Health statistics, США, русификация И.И. Дедова с соавт. (1997).

Расчет площади поверхности тела произведен по формуле Дюбуа-Дюбуа – ППТ,  $m^2 = (\text{масса тела, кг})^{0,425} * (\text{рост, см})^{0,725} * 71,84 * 10^{-4}$ .

2. Определение уровня экскреции йода с мочой с помощью церий-арсенитового метода в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН г. Москвы (зав. лабораторией - д.м.н. А.В. Ильин). Для анализа динамики данного критерия использованы результаты проб 1996 г. (n=1197) и 2006 г. (n=300).

3. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с определением размеров, объема и структуры щитовидной железы с помощью портативного УЗ – сканера 200 «Pie Medical»с датчиком 7,5 МГц. Расчет объема щитовидной железы проведен по формуле:  $V = \{(W \times D \times L) \text{ справа} \times 0,479 + (W \times D \times L) \text{ слева} \times 0,479\}$ , где W, D, L – ширина, толщина и длина долей щитовидной железы соответственно; 0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность.

4. Статистическая обработка результатов проводилась на с применением пакета программ Statistica 6,0 for Windows, а также программ статистического анализа Microsoft Excel, версия 5,1. Для изучения корреляции с учетом непараметрической группы использован коэффициент Спирмена. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), либо с учетом непараметрического распределения,  $Me [50;97]$  ( $Me$  – медиана, 97 перцентили). Критический уровень значимости при проверке статистических данных равен 0,05.

#### Результаты и обсуждение

При анализе поло-возрастных характеристик обследованных детей выявлено отсутствие достоверных различий в обеих группах по возрасту ( $p=0,76$ ) и полу ( $p=0,83$ ). В группе детей пришлое населения 87% составили школьники русской национальности, дополнительно 8% – татары, 5% – украинцы и другие национальности. В процессе сравнительного анализа у детей ненцев выявлены меньшие показатели веса и роста, чем в группе детей пришлое населения,  $p < 0,001$  (табл. 1).

Более низкие показатели физического развития аборигенов являются их конституциональными особенностями, связанными с адаптацией коренных народов Севера к неблагоприятным климатическим условиям. Антропометрические показатели этнических групп Крайнего Севера связаны с запаздыванием сроков на-

чала ростовой активности и небольшим периодом ускоренного развития, что отражается на формировании соматического типа [1].

Для последующего определения частоты зоба наиболее оптимальным является использование критериев волюметрии в зависимости от ППТ. Сравнительный анализ ППТ в обследованных группах выявил более низкие показатели антропометрии у детей ненцев,  $p=0,0002$  (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ППТ в группах детей пришлое и коренного населения Крайнего Севера Западной Сибири, ( $M \pm SD$ )  $m^2$ 

Показатель	Всего	9 лет	10 лет	11 лет	12 лет
Дети пришлое населения	212	1,17 $\pm$ 0,14	1,22 $\pm$ 0,14	1,33 $\pm$ 0,19	1,36 $\pm$ 0,15
Дети – ненцы	111	0,92 $\pm$ 0,05	1,01 $\pm$ 0,09	1,07 $\pm$ 0,11	1,12 $\pm$ 0,16

Одним из наиболее важных критериев выраженности йоддефицитных состояний является показатель экскреции йода с мочой [5]. По результатам 1996 г. самые северные регионы имели наиболее тяжелую йодную недостаточность. При этом показатели йодурии у детей коренных национальностей резко отличались от общей популяции значительно более низкими уровнями. В 93,4% случаев у детей ненцев определялись частоты йодурии менее 50 мкг/л. В настоящее время отмечается выраженная положительная динамика, отражающая успех йодной профилактики. Заметим, что дети аборигенов Крайнего Севера в течение учебного года живут в школах-интернатах, где проводится массовая профилактика йодного дефицита, носителем йода является пищевая йодированная соль. Медиана йодурии в 2006 г. в школе-интернате г. Тарко-Сале составила 200 мкг/л и в п. Харампур – 197,35 мкг/л. По критерию йодурии нормализация йодного потребления достигнута и у детей пришлое населения. При этом медиана йодурии составила 184 мкг/л в 2006 г., против 71,7 мкг/л в 1996 г.

Частота зоба по данным пальпации в 1996 г. у школьников пришлое населения превышала 30%, у детей – ненцев более 70%, показатели тяжелой степени зобной эндемии. В настоящее время пальпаторно зоб определяется у менее 10% детей пришлое населения и 15% школьников – ненцев. Общеизвестно, что метод пальпации обладает большим субъективизмом и вариабельностью.

Для объективной оценки выраженности зобной эндемии необходимо выполнять УЗИ щитовидной железы. При расчете частоты зоба по волюметрии выполняется сравнение с нормативными показателями, рассчитанными по результатам, полученным в территориях с длительно компенсированным йодным потреблением (США, Швеция и другие). Динамика частоты зоба у коренного населения ненцы оценивалась по двум нормативам: R. Gutekunst (ВОЗ, 1988) и ВОЗ 1993 [5]. Необходимость использования нормативов R. Gutekunst возникла по причине того, что при первичных эпидемиологических исследованиях в данной местности распростра-

Таблица 1

Показатели антропометрии в группах детей пришлое и коренного населения Крайнего Севера Западной Сибири, ( $M \pm SD$ )

Группы детей	9 лет	10 лет	11 лет	12 лет
	Вес, кг			
пришлое население	36,8 $\pm$ 2,3	38,3 $\pm$ 7,9	43,5 $\pm$ 12,6	44,6 $\pm$ 9,4
ненцы	25,1 $\pm$ 2,3	28,1 $\pm$ 5,6	30,3 $\pm$ 5,6	33,1 $\pm$ 7,6
	Рост, см			
пришлое население	137,9 $\pm$ 5,5	141,2 $\pm$ 7,6	147,7 $\pm$ 7,5	150,5 $\pm$ 6,7
ненцы	122,3 $\pm$ 4,2	130,3 $\pm$ 5,1	135,1 $\pm$ 6,4	136,2 $\pm$ 5,6

ненность зоба определена именно по этим значениям. Поскольку при экспертизе более поздних нормативов ВОЗ 1997 определено, что для коренного населения референсные значения, предложенные F. Delang, являются завышенными [2].

По результатам УЗИ щитовидной железы по критериям R. Gutekunst (ВОЗ, 1988) отмечается положительная динамика зобной эндемии в обследованных группах детей коренной национальности – ненцы с 53,3% в 1996 г. до 17,4% в

2006 г. В группе детей пришлое население по этим же нормативам динамического снижения не выявлено: 22,4% 1998 г. и 21,8% 2006 г. Возможно, данный факт связан с миграцией пришлое населения.

Эффективность йодной профилактики в обследуемых группах возможно оценивать по динамике показателей медианы и 97-ой перцентили объемов щитовидной железы (рис. 1) [5]. При этом за период 1996–2006 гг. определяется уменьшение значений медианы объемов щитовидной железы у детей обеих групп. Более выраженная динамика медианы объема щитовидной железы выявлена у детей коренного населения ненцы, проживающих в Пуровском районе ЯНАО. В возрасте 13–14 лет дети пришлое население г. Салехарда имеют более высокие значения медиан по результатам волю-

При сравнении результатов 97-ой перцентили объемов щитовидной железы в подгруппах мальчиков и девочек у детей пришлое население достоверных отличий не выявлено ( $p = 0,52$ ).

У детей – ненцев препубертатного возраста данные

Таблица 3

Показатели 97-ой перцентили объемов щитовидной железы в зависимости от ППТ у детей возраста 7-12 лет, коренной национальности – ненцы

Показатель	ППТ									
	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
девочки	4,2	4,8	5,1	5,8	6,4	7,5	8,5	9,6	10,8	11,9
мальчики	3,2	3,8	4,3	4,9	5,7	6,7	7,6	8,5	9,7	10,5

97перцентили объемов щитовидной железы имеют достоверные различия в группах девочек и мальчиков. Полученные результаты 97-ой перцентили объемов щитовидной железы у детей – ненцев представлены в таблице 3.

При использовании современных референсных значений ВОЗ 1993 частота зоба в группе детей ненцев в 2006 г. составила 70,4%, у школьников пришлое население – 61,8%, что является показателем зобной эндемии тяжелой степени тяжести [5].

Таким образом, по совокупности критериев диагностики йододефицитных состояний в обследованных районах ЯНАО, несмотря на улучшение ситуации с йодной обеспеченностью, у школьников препубертатного периода обеих групп (коренное и пришлое население) выявлена частота зоба, превышающая нормативные значения. По нормативам ВОЗ 1988 г. (R. Gutekunst) в г. Салехард выявлены более высокие показатели частоты зоба, чем в Пуровском районе ЯНАО, соответствующие средней степени тяжести зобной эндемии. По нормативам ВОЗ 2003 г. [5] частота зоба в обеих обследованных группах отражает тяжелую степень зобной эндемии. Несоответствие степени тяжести йодной недостаточности и зобной эндемии является обоснованием для продолжения программ профилактики ЙДС и оправдывает поиск дополнительных струмогенных факторов.

Таким образом, в районах Крайнего Севера (ЯНАО) отмечается улучшение ситуации с йодной обеспеченностью по критерию экскреции йода с мочой. Показатели медианы йодурии во всех обследованных группах (коренное и пришлое население) составили более 100 мкг/л. Для определения динамики зобной эндемии у детей коренных национальностей необходимо учитывать показатели медианы и 97-ой перцентили объема щитовидной железы в зависимости от площади поверхности тела. Частота зоба в районах Заполярья Тюменской области у школьников коренного и пришлое население превышает нормативные значения, что обуславливает необходимость продолжения мероприятий по йодной профилактике.

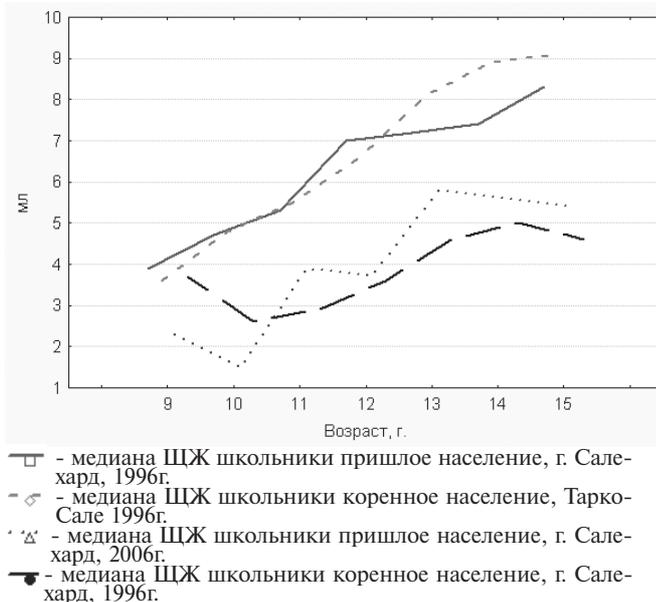


Рис. 1. Динамика медианы объема щитовидной железы у детей коренного и пришлое населения, 1996–2006 гг.

метрии, чем у школьников коренного населения, что совпадает с фактом меньших значений ППТ у детей ненцев.

## DYNAMICS A ENDEMIC GOITER IN CHILDREN OF NATIVE AND ARRIVED POPULATION IN FAR NORTH

E.F. Turovinina, L.A. Suplotova, N.A. Novakovskaya  
(Tyumen State Medical Academy)

Epidemiological researches in 1994–1996 in regions of the Far North Western Siberia have revealed iodine deficiency of severe degree. In territory of Far North of the Tyumen area frequency of goiter among children aged 8–12 years amount to 70%. In the given research changes in endemic goiter in schoolboys of natives on background of spent iodine preventive

maintenance is determined. In total 111 schoolboys of natives and 212 children of Russian nationality with use of modern indicators of research iodine deficiency conditions are surveyed. Improvement of parameters of medians urinary iodine, decrease in frequency of goiter on the data of ultrasonic investigation is revealed.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахматов В.Н.* Морфофункциональные особенности развития женского организма в условиях Крайнего Севера: Дис...канд. мед. наук. — Тюмень, 1993. — С.65-158.
2. *Лузина И.Г.* Состояние зобной эндемии на Крайнем Севере Западной Сибири: Дис...канд. мед. наук. — М., 1998. — С.59-90.
3. *Суплотова Л.А.* Эпидемиология иоддефицитных заболеваний в различных климатогеографических районах Западной Сибири: Дис... докт. мед. наук. — Тюмень, 1997. — С.91-135.
4. WHO: Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes // Report of a joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation, September. — 1993.
5. *Zimmermann M.B., Hess S.Y., Molinari L. et al.* New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization / Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // Am. J. Clinical Nutrition. — 1993. — Vol. 79, № 2. — P.231-237.

© УРАЗОВА О.И., КРАВЕЦ Е.Б., НОВИЦКИЙ В.В., РОГАЛЕВА А.В., ВАСИЛЬЕВА О.А., НЕДОСЕКОВА Ю.В. — 2006

## ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ТИРЕОПАТИЯМИ

*О.И. Уразова, Е.Б. Кравец, В.В. Новицкий, А.В. Рогалева, О.А. Васильева, Ю.В. Недосекова*

(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, ректор — д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Новицкий; кафедра эндокринологии и диабетологии, зав. — д.м.н., проф. Е.Б. Кравец; Центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Байков)

**Резюме.** В статье приводятся данные исследования параметров активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в лимфоцитах крови у 60 больных с аутоиммунными тиреопатиями (аутоиммунный тиреозит — АИТ, диффузный токсический зоб — ДТЗ). Показано, что у обследованных больных имеет место активация ПОЛ в лимфоцитах, достигающая значимого уровня при АИТ в фазе эутиреоза. При этом наиболее выраженное угнетение активности ферментов АОЗ (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы) обнаруживается в лимфоцитах у больных АИТ с эутиреозом и при ДТЗ.

**Ключевые слова.** Аутоиммунный тиреозит, диффузный токсический зоб, лимфоциты, перекисное окисление липидов, антиоксиданты.

В структуре общей эндокринной заболеваемости тиреоидная патология занимает лидирующее положение, составляя более половины всех заболеваний. Анализ структуры болезней щитовидной железы за последние десятилетия свидетельствует об устойчивой тенденции к увеличению доли аутоиммунных тиреопатий, ведущим патогенетическим звеном которых является дисбаланс иммунной системы, связанный с нарушением структуры, метаболизма и функций ее основного клеточного звена — лимфоцитов. В свою очередь доказано, что функциональные свойства лимфоцитарных клеток зависят (главным образом) от интенсивности их внутриклеточного метаболизма. Именно на уровне метаболической системы формируются ответные реакции клетки на различного рода воздействия [6]. Установлено также, что одной из наиболее чувствительных к повреждающему воздействию клеточных структур является цитоплазматическая мембрана [5]. Биологическая мембрана играет важную роль в жизнедеятельности как отдельной клетки, так и макроорганизма в целом. Важным структурным звеном клеточной мембраны являются липиды и их производные. Именно поэтому состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в условиях патологии в последние годы привлекает внимание многих исследователей.

Состоянию процессов свободнорадикального окисления отводится немаловажная роль в развитии цитодеструктивных процессов в патогенезе огромного числа заболеваний, в том числе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Продукты ПОЛ могут ингибировать синтез белков, вызывать полимеризацию бел-

ковых компонентов мембраны и оснований ДНК, изменять сосудистую проницаемость, воспалительную реакцию и хемотаксическую активность клеток [7]. Повреждения нуклеиновых кислот, как правило, происходят из-за окислительной деструкции их оснований и дезоксирибозы, которые участвуют в образовании поперечных сшивок [11]. Наибольшую опасность в данном аспекте представляет опосредованное свободными радикалами повреждение цитоплазматической мембраны и ДНК иммунокомпетентных клеток, регулирующих силу иммунного ответа, что ведет к преждевременной их гибели и срыву процессов иммунологической толерантности с формированием аутоиммунных реакций, обуславливая «аллергизацию» организма и поддержание хронического воспаления [5,11].

Не последнюю роль в формировании аутоиммунной патологии играет функциональная недостаточность в системе антиоксидантов. При этом установлено, что тиреоидные гормоны могут предотвращать свободно-радикальное повреждение ядерной ДНК и ферментов ДНК-репаративного синтеза клеток, препятствуя тем самым их гибели [1]. Известно, что у здоровых людей тиреоидные гормоны способны связывать активные формы кислорода и активировать антиоксидантные ферменты [2,10]. С другой стороны, тиреоидные гормоны в высокой концентрации выполняют роль разобщающих агентов окислительного фосфорилирования [4]. Однако, несмотря на расширенные возможности высокоинформативных диагностических методик и новые научные знания, полученные за последние годы, в литературе нет полных сведений о взаимосвязи уров-

ния тиреоидных гормонов, ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) в лимфоцитах у больных аутоиммунными тиреопатиями, что представляется важным и определяет актуальность настоящего исследования.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния ПОЛ и АОЗ в лимфоцитах периферической крови при аутоиммунных тиреопатиях в зависимости от клинической формы заболевания.

**Материалы и методы**

Было обследовано 60 человек (мужчин и женщин) в возрасте 19-60 лет, страдающих аутоиммунными тиреопатиями. Больные были разделены на три группы с учетом

диагноза и функционального состояния щитовидной железы. Первую группу составили 37 больных аутоиммунным тиреонитом (АИТ) в фазе эутиреоза, вторую – 10 больных АИТ с функциональным состоянием щитовидной железы в фазе субклинического гипотиреоза (уровень ТТГ повышен, свободный тироксин –  $cT_4$  - в норме), получающих заместительную терапию L-тироксидом. Диагноз АИТ устанавливался на основании характерных клинических данных, ультразвукового обследования щитовидной железы, показателей ее функционального состояния и наличия в сыворотке крови больных антител к тиреопероксидазе. В третью группу вошли 13 больных, страдающих диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Диагноз ДТЗ устанавливался по наличию характерной клинической картины, данных ультразвукового исследования щитовидной железы и определения содержания гормонов (ТТГ и  $cT_4$ ) в сыворотке крови.

Группа сравнения была сформирована из 15 практически здоровых доноров в возрасте от 19 до 60 лет с подтвержденным отсутствием тиреоидной патологии.

Материалом исследования служили лимфоциты периферической крови. Выделение лимфоцитов из крови осуществляли на градиенте плотности фиколл-урографина  $1,077 \text{ г/см}^3$ . Интенсивность ПОЛ в лимфоцитах оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов. Состояние антиоксидантной системы защиты клеток определяли по активности супероксиддисмутазы, каталазы, содержанию восстановленного глутатиона и активности ферментов глутатионового цикла (глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза) [1,3].

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica for Windows Version 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки на нормальность распределения выборочных данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения и были независимыми, для определения достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Mann-Whitney U test. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank correlation). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

В результате проведенных исследований было установлено, что у больных АИТ в состоянии эутиреоза имело место повышение содержания МДА в лимфоцитах крови ( $p < 0,05$ ). У больных АИТ с субклиническим гипотиреозом концентрация МДА, несмотря на некоторое ее увеличение, не претерпевала статистически значимых изменений по сравнению с контрольной

группой. Аналогичная картина прослеживалась у больных ДТЗ, однако степень увеличения показателя все же была несколько выше, чем при гипотиреозе (табл. 1).

Увеличение содержания в лимфоцитах одного из конечных продуктов ПОЛ – МДА – может свидетельствовать о повышенном образовании в клетках активных форм кислорода (АФК), что наблюдается при нарушении окислительного метаболизма клеток (шунтирование кислородом электронотранспортных путей в митохондриях и в системе микросомального окисления при «утечке» электронов, трансформация дегидрогеназ-

Таблица 1

**Концентрация малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов в лимфоцитах периферической крови у здоровых доноров, больных аутоиммунным тиреонитом и диффузным токсическим зобом ( $X \pm m$ )**

Показатель	Здоровые доноры, n=15	Больные аутоиммунным тиреонитом		Больные диффузным токсическим зобом, n = 13
		Эутиреоз, n = 37	Субклинический гипотиреоз, n = 10	
МДА, мкмоль/мг белка	31,75±5,08	53,25±6,52 ( $p < 0,05$ )	42,73±5,43	48,23±5,26
Диеновые конъюгаты, у.е./ мг белка	8,44±1,38	7,56±1,29	8,48±2,56	9,70±1,98

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: p - уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров.

ных путей в оксидазные и др.). Повреждение лимфоцитов АФК и их гибель могут определять срыв естественной толерантности к антигенам щитовидной железы с формированием аутореактивных («запрещенных») клонов клеток, что способно иницировать развитие, либо усугублять течение уже имеющегося аутоиммунного процесса. Однако при АИТ это грозит не только потенцированием аутореактивных реакций иммунитета. Известно, что высокие концентрации АФК способны ингибировать синтез ДНК и деление клеток, активировать апоптоз, что «полезно» для организма в плане утилизации «запрещенных» клонов лимфоцитов [4,12,13,14].

Незначительная степень увеличения содержания МДА в лимфоцитах при ДТЗ, по-видимому, объясняется свойством тиреоидных гормонов в высоких концентрациях не только разобщать процессы окисления и фосфорилирования, но и путем повышения протонной проводимости внутренней митохондриальной мембраны (механизм «мягкого разобщения») увеличивать потребление кислорода «покоящимися» митохондриями, снижая тем самым его внутриклеточную концентрацию с целью предотвращения образования и токсического воздействия на клетку анион-радикала кислорода. То есть, полагаясь на эти факты, можно думать, что при ДТЗ повышенное образование АФК в лимфоцитах сдерживается «разобщающим» эффектом тиреоидных гормонов [4,10,12].

Наряду с вышеуказанными изменениями, концентрация диеновых конъюгатов в лимфоцитах у больных всех исследуемых групп оставалась на уровне нормы (табл. 1). Это обстоятельство, вероятно, свидетельствует о высокой скорости преобразования продуктов окисления липидов в МДА, поскольку практически одновременно с накоплением конъюгированных диенов возможна их окислительная деструкция с образованием карбонильных соединений [3]. Данное предположение

подтверждалось наличием корреляционной взаимосвязи между уровнем МДА и диеновых конъюгатов в клетках ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$ ).

Также повышение концентрации МДА в лимфоцитах у больных с патологией щитовидной железы могло быть связано с функциональной недостаточностью АОЗ клеток, так как известно, что негативное влияние на структуры клетки оказывает не только повышение уровня свободнорадикального окисления (СРО), но и нарушение физиологического баланса между интенсивностью СРО и антиоксидантных реакций [1].

Клеточная защита от свободных радикалов представляет собой многоуровневую систему биоантиокси-

снижение активности глутатионтрансферазы рассматривается в качестве особо опасного фактора, поскольку она восстанавливает гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, мононуклеотидов и ДНК [8].

Между тем, как указывалось ранее, у больных АИТ с гипофункцией щитовидной железы на фоне заместительной терапии L-тироксина устанавливалось достоверное снижение исключительно активности СОД при нормальном содержании других исследуемых компонентов АОЗ. Изучение содержания продуктов ПОЛ в лимфоцитах у данной группы больных отличалось от

Таблица 2

**Активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП), восстановленного глутатиона (ВГ) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) в лимфоцитах периферической крови у здоровых доноров, больных аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом ( $X \pm m$ )**

Показатель	Здоровые доноры, n=15	Больные аутоиммунным тиреоидитом		Больные диффузным токсическим зобом, n = 13
		Эутиреоз, n = 37	Субклинический гипотиреоз, n = 10	
СОД, у.е./мг белка	0,62±0,04	0,20±0,02 ( $p < 0,001$ )	0,25±0,08 ( $p < 0,001$ )	0,19±0,03 ( $p < 0,001$ )
Каталаза, мкат/мг белка	0,72±0,10	0,42±0,04 ( $p < 0,01$ )	0,88±0,20	0,39±0,04 ( $p < 0,05$ )
ГП, мкмоль/(мин мг белка)	1,51±0,22	0,80±0,16 ( $p < 0,001$ )	2,10±0,25	0,93±0,21 ( $p < 0,05$ )
ВГ, нмоль/мг белка	27,93±4,01	28,63±3,60	27,30±4,00	21,40±2,25
ГТ, мкмоль/(мин мг белка)	13,32±2,93	7,66±1,57 ( $p < 0,05$ )	7,88±1,87	5,70±1,32 ( $p < 0,05$ )

дантов. Важнейшим ферментом первой линии защиты является супероксиддисмутаза (СОД). Значительное снижение активности данного фермента в лимфоцитах регистрировалось как у больных АИТ, так и у больных ДТЗ (табл. 2). Активность каталазы и глутатионпероксидазы у больных АИТ с эутиреозом и у больных с болезнью Грейвса изменялась однонаправленно – отмечалось снижение ферментативной активности по сравнению с контрольной группой, в то время как у больных АИТ с гипотиреозом активность ферментов оставалась на уровне нормы (табл. 2). Однонаправленность изменений активности каталазы и глутатионпероксидазы подтверждались их прямой корреляционной зависимостью ( $r=0,80$ ,  $p=0,001$ ). Содержание одного из мощных природных антиоксидантов – восстановленного глутатиона – во всех группах больных соответствовало уровню здоровых доноров (табл. 2).

Уровень восстановленного глутатиона, как известно, определяется активностью ферментативных систем, регулирующих соотношение окисленной и восстановленной его форм. Одним из таких ферментов является глутатионтрансфераза, использующая восстановленный глутатион для конъюгации с гидрофобными соединениями и восстановления органических пероксидов. Достоверное снижение содержания данного фермента в лимфоцитах устанавливалось у больных АИТ с эутиреозом и при ДТЗ. При этом у больных с тиреоидитом Хашимото в фазе гипотиреоза отмечалась лишь тенденция к снижению данного показателя (табл. 2). Однако нужно заметить, что для клеток даже незначительное

нормы также не выявило. Видимо, это связано с тем, что тироксин, благодаря своей химической структуре, обладает выраженным противоокислительным эффектом, что позволяет контролировать силу реакций ПОЛ, и не приводит к истощению антиоксидантных ресурсов в клетках [2,9,15]. Однако в этой связи закономерно возникает вопрос: «Почему у больных с эутиреозом содержание МДА в лимфоцитах, несмотря на протективную роль тиреоидных гормонов в отношении контроля окислительных реакций, было повышенным?». Вероятно, в данном случае основополагающее значение в активации ПОЛ имеет нарушение равновесного соотношения внутриклеточных про- и антиоксидантов, поскольку активность основных антиоксидантных ферментов в лимфоцитах у данной категории больных была (что было обозначено выше) существенно ниже нормального уровня.

Таким образом установлено, что у больных аутоиммунными тиреопатиями имеет место активация процессов перекисного окисления липидов в лимфоцитах периферической крови, достигающая статистически значимого уровня при аутоиммунном тиреоидите без функциональных нарушений щитовидной железы. У больных аутоиммунным тиреоидитом в состоянии эутиреоза и при ДТЗ угнетение антиоксидантной защиты в лимфоцитах крови является наиболее выраженным и проявляется сочетанным снижением активности в клетках основных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза), в то время как в лимфоцитах у боль-

ных аутоиммунным тиреоидитом с гипофункцией щитовидной железы отмечается изолированное снижение

активности супероксиддисмутазы.

## THE FEATURES OF OXIDATIVE METABOLISM OF LYMPHOCYTES IN BLOOD OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROPATHIES

O.I. Urazova, E.B. Kravez, V.V. Novitskii, A.V. Rogaleva, O.A. Vasiljeva, U.V. Nedosekova  
(Siberian State Medical University, Tomsk)

Results of researches of lipid peroxidation (POL) and antioxidant protection activity parameters of lymphocytes in blood in 60 patients with autoimmune thyropathies (autoimmune thyroiditis - AIT, diffuse toxic struma - DTS) are presented. It is shown, activation of POL in lymphocytes takes place in surveyed patients and it reaching a significant level at AIT in phase of euthyroidism. Thus the most expressed decrease of activity of antioxidant protection enzymes (superoxidedismutase, catalase, glutathioneperoxidase and glutathione-S-transferase) is discovered in lymphocytes of patients at AIT with euthyroidism and DTS.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.
2. Галкина О.В., Прокопенко В.М., Петунина Ф.Е. и др. Действие изомеров тироксина на процессы свободнорадикального окисления в субклеточных фракциях коры головного мозга крыс // Проблемы эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 4. — С.32-34.
3. Гершикорн Ф.А. Особенности состояния системы глутатиона, перекисного окисления липидов и метаболизма лимфоцитов крови в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета: Дис. ... канд. биол. наук. — Красноярск, 2005. — 133 с.
4. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреоидологии // Проблемы эндокринологии. — 1999. — №1. — С.3-8.
5. Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Иванова М.Р. Показатели ПОЛ и свободнорадикального окисления у больных острыми вирусными гепатитами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — Т. 134, № 12. — С.645-646.
6. Савченко А.А., Кадричева С.Г., Догадин С.А. и др. Информативность показателей активности ферментов лимфоцитов у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 3. — С.18-22.
7. Тутов В.Н., Лисицин Д.М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — №6. — С.3-12.
8. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия поведения). — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. — 128 с.
9. Aoyagi K., Takeshige K., Minakami S. Effects of iodothyronines on chemotactic peptide-receptor binding and superoxide production of human neutrophils // Biochim. Biophys. Acta. — 1991. — Vol. 1093, № 2/3. — P.223-228.
10. Bozhko A.P., Gorodetskaia I.V. The role of thyroid hormones in prevention of disorders of myocardial contractile function and antioxidant activity during heat stress // Ross. Fiziol. Zh. Im I.M. Sechenova. — 1998. — Vol. 84, № 3. — P.226-232.
11. Gomez S.E., del Razo L.M., Munoz Sanchez J.L. Induction of DNA damage by free radicals generated either by organic or inorganic arsenic (AsIII, MMAIII, and DMAIII) in cultures of B and T lymphocytes // Biol. Trace Elem. Res. — 2005. — Vol. 108. — P.115-126.
12. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. — Oxford: Clarendon Press, 1989. — 215 p.
13. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: An Overview // Meth. Enzymol. — 1990. — Vol. 186. — P.1-85.
14. Sculachev V.P. Why are Mitochondria Involved in Apoptosis? // FEBS Lett. — 1996. — Vol. 397. — P.7-10.
15. Wynn J. Thyroxine degradation. Antioxidant function and nonenzymatic degradation during microsomal lipid peroxidation // Arch. Biochem. Biophys. — 1968. — Vol. 126, № 3. — P.880-891.

© ЛОГИНОВ С.И., АХТЕМЗЯНОВА Н.М., СЛОБОДСКАЯ Е.Р. — 2006

## ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ВИРАЖОМ ТУБЕРКУЛИНОВЫХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ САНАТОРНОГО ДЕТСКОГО САДА

С.И. Логинов, Н.М. Ахтемзянова, Е.Р. Слободская

(Сургутский государственный университет, ректор — д.ф.-м.н., проф. Г.И. Назин, лаборатория биокриобиологии и биофизики сложных систем, зав. — д.б.н., д.ф.-м.н., проф. В.М. Еськов; Институт физиологии СО РАМН, г. Новосибирск, директор — д.м.н., проф. В.А. Труфакин, лаборатория психофизиологии, зав. — д.м.н. Л.И. Афтанас)

**Резюме.** Методом выборочных временных интервалов с участием 34 детей в возрасте  $40,6 \pm 2,2$  мес. изучены параметры двигательной активности (ДА) в зависимости от пола и выража туберкулиновых реакций (ВТР). Выявлено, что основной вклад в групповые различия средней скорости движения детей вносит фактор ВТР. Различия по времени, затраченному на движение и пройденному пути, связаны с полом (у мальчиков оба параметра ДА выше). При игре детей в помещении отмечено состояние гипокинезии, проявляющееся в снижении плотности ДА и компенсаторном увеличении средней скорости движения. Компенсаторное повышение интенсивности движений свидетельствует о напряженной адаптации.

**Ключевые слова.** Двигательная активность, дети дошкольного возраста, вираж туберкулиновых реакций, адаптация.

В процессе взаимодействия организма человека с внешней средой двигательная активность (ДА) выступает в качестве одного из ключевых системных факторов адаптации [1,3]. Прогрессирующее снижение уровня ДА дошкольников и младших школьников, наблюдаемое в настоящее время [2], существенно снижает вклад этого фактора. В период раннего детства формируются и совершенствуются все основные виды движе-

ний. В то же время этот важный период онтогенеза до сих пор остается недостаточно изученным с поведенческой точки зрения. Исследование спонтанного поведения детей в привычной среде может оказаться наиболее адекватным методом для изучения проблем нарастающей гипокинезии. При этом параметры поведения могут выступать в качестве основных показателей возрастных изменений ДА, так как отражают деятель-

ность ребенка, максимально приближенную к повседневной жизни [5]. Между тем, в большинстве исследований двигательной активности детей с использованием в качестве зависимой переменной показателя количества шагов в единицу времени длина шага, как правило, не определялась. Это не позволяет корректно сравнивать данные шагометрии различных авторов. Кроме того, известно, что при спонтанной ДА с возрастом среднее число шагов в 1 минуту увеличивается, в то время как при ходьбе для упражнения число шагов с возрастом снижается с увеличением средней величины длины большого шага [6]. Сведения относительно двигательной активности тубинфицированных детей дошкольного возраста весьма ограничены [7].

Целью настоящей работы явилось изучение поведенческими методами различных параметров физической активности детей 4-го года жизни в зависимости от пола и выража туберкулиновых реакций (ВТР).

#### Методы и материалы

ДА в игровой деятельности исследовали методом выборочных временных интервалов [3]. В исследовании принимали участие 34 ребенка из двух младших групп, в том числе 17 мальчиков и 17 девочек в возрасте  $40,6 \pm 3,2$  мес. Санаторную группу составили 7 тубинфицированных мальчиков и 7 девочек, которые получали фтивазид из расчета 20-30 мг/кг массы тела. Группу сравнения образовали 10 мальчиков и 10 девочек из группы общего назначения, которые получали плацебо.

Методом визуального наблюдения исследовали два параметра двигательной активности: 1) плотность двигательной активности – время, потраченное на движение (его измеряли в течение 1 мин с помощью секундомера), и 2) расстояние, пройденное за 1 мин. Для этого измеряли траекторию движения ребенка, которую наносили маркером на матовый экран специального планшета с планом игровой комнаты или игровой площадки на улице в масштабе 1:100, с шагом 0,5 см. Среднюю скорость движения вычисляли при делении среднего расстояния на среднее время движения ребенка в течение 1 мин. Статистические данные представляли собой результаты 1980 измерений в условиях помещения и на игровой площадке. При анализе материала рассчитывали средние значения параметров двигательной активности за 1 мин. у отдельных детей. Для выявления различий в двигательной активности детей во время игры в комнате и на игровой площадке использовали W-критерий Уилкоксона для выборок с попарно связанными вариантами. Для выявления различий, связанных с полом и ВТР проводили двухфакторный дисперсионный анализ с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.

#### Результаты и обсуждение

Время, потраченное на движение при игре на открытом воздухе, как в санаторной, так и в обычной группах было больше, чем при игре в помещении ( $W_{14} = 2,79$ ,  $p < 0,01$  и  $W_{20} = 3,17$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 1, 2). По пройденному расстоянию различий выявлено не было.

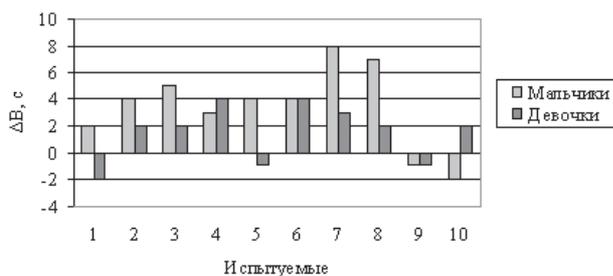


Рис. 1. Двигательная активность детей обычной группы при игре в помещении и на открытом воздухе. По оси ординат представлена разность (В) между временем, потраченным на движение на открытом воздухе и в помещении, с за 1 мин наблюдения.

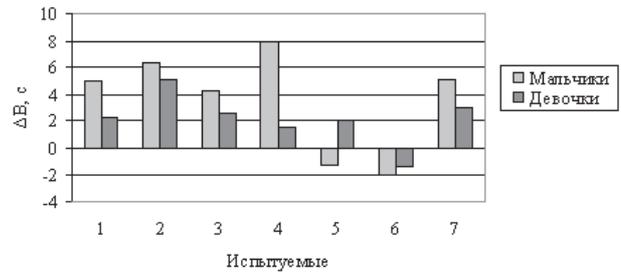


Рис. 2. Двигательная активность детей санаторной группы при игре в помещении и на открытом воздухе. По оси ординат представлена разность между временем, потраченным на движение на открытом воздухе и в помещении, с за 1 мин наблюдения.

Средняя скорость движения детей во время игры в помещении была выше, чем на игровой площадке вне помещения ( $W_{14} = 2,86$ ,  $p < 0,01$  и  $W_{20} = 2,20$ ,  $p < 0,03$ ) (рис. 3, 4).

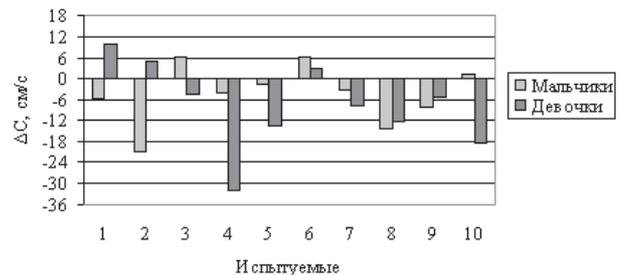


Рис. 3. Двигательная активность детей обычной группы при игре в помещении и на открытом воздухе. По оси ординат представлена разность (С) между средней скоростью движения детей при игре на открытом воздухе и в помещении, см/с.

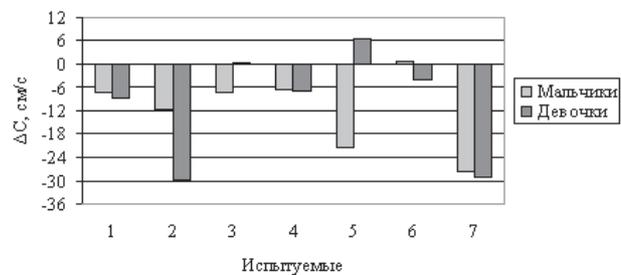


Рис. 4. Двигательная активность детей санаторной группы при игре в помещении и на открытом воздухе. По оси ординат представлена разность (С) между средней скоростью движения детей при игре на открытом воздухе и в помещении, см/с.

Получены средние значения времени, потраченного на движение, пройденного пути в течение 1 мин. и средней скорости движения для групп, различавшихся по полу и ВТР. Результаты дисперсионного анализа параметров двигательной активности для санаторной и обычной групп детей младшего дошкольного возраста представлены в таблице.

Очевидно, что и для времени движения, и для пройденного пути основной вклад в дисперсию значений вносил фактор пола – у мальчиков значения параметров двигательной активности всегда были выше. Время, потраченное на движение, и величина пройденного за 1 минуту пути, в санаторной группе были существенно ниже, чем в группе общего назначения. Фактор ВТР имел значение по отношению к величине прой-

Средние значения параметров двигательной активности детей 4-го года жизни и значения F-критерия дисперсионного анализа по факторам пола (П) и выражом туберкулиновых реакций (ВТР)

Группа	Время, с		F	Путь, м		F	Скорость, см/с		F
	А	Б		А	Б		А	Б	
а. Санаторная Обычная	14,9	12,4	П 21,0**	7,47	6,10	П 19,5**	50,4	50,1	П 0,02
	15,5	9,3	ВТР 1,9 ПВ 4,1	9,30	5,63	ВТР 1,4 ПВ 3,9	60,8	62,2	ВТР 6,4** ПВ 0,04
б. Санаторная Обычная	18,5	14,6	П 18,0**	6,94	5,47	П 15,6**	38,8	39,8	П 0,01
	18,9	10,8	ВТР 1,4 ПВ 2,1	10,5	5,85	ВТР 6,4* ПВ 4,3*	56,4	54,5	ВТР 14,3** ПВ 0,11

денного пути и скорости движения. Взаимодействие факторов было значимым только по отношению к величине пройденного пути в игровой комнате в вечерние часы.

Результаты анализа влияний факторов пола и медикаментозного лечения на дисперсию значений параметров двигательной активности отличаются от литературных данных. Известно, что оптимальная по энергетическим затратам организма скорость движения у детей 2 лет составляет 77,8 см/с и увеличивается до 7-летнего возраста [6]. В наших исследованиях скорость движения детей 4-го года жизни независимо от статуса ВТР была существенно ниже как в игровой комнате, так и на открытом воздухе. Данные свидетельствуют о большей двигательной активности мальчиков по сравнению с девочками по целому ряду параметров [5]. Исследование спонтанного поведения в привычной среде позволяет понять механизм формирования групповых особенностей двигательной активности детей. Различия, связанные с полом, обуславливают значения экстенсивных показателей ДА – времени, потраченного на движение, и пройденного пути. Возраст и дополнительные внешние факторы, например прием медикаментозных препаратов, определяет в основном интенсивный показатель ДА – скорость движения.

Различия в уровне ДА детей во время игры в поме-

щении и на открытом воздухе рассматривались с точки зрения возможности реализации в данных условиях оптимальной для роста и развития детей двигательной активности [3]. С учетом ограничения подвижности детей в дошкольных учреждениях меньшую плотность ДА, выявленную в нашем исследовании, можно оценить как проявление гипокинезии, а возрастание скорости движения в условиях игровой комнаты – как компенсаторное повышение интенсивности двигательной деятельности.

Итак, наличие выража туберкулиновой пробы вносит основной вклад в выявленные различия двигательной активности (средней скорости движения) детей во время игровой деятельности, в то время как различия по времени, потраченному на движение, и пройденному пути связаны с полом детей (у мальчиков ДА по обоим параметрам выше). При игре детей в помещении выявлено состояние гипокинезии, проявляющееся в снижении плотности ДА и компенсаторном увеличении ее интенсивности – средней скорости движения, – по сравнению со значениями этих параметров во время игры на открытом воздухе. Компенсаторное повышение интенсивности движений свидетельствует о напряженной адаптации. На фоне возрастания средней скорости движений наблюдается снижение доли времени, потраченной на движение при игре в помещении.

## PHYSICAL ACTIVITY OF CHILDREN WITH TUBERCULOSIS INFECTION IN SANATORIUM KINDERGARTEN

S.I. Loginov, N.M. Ahtemzianova, H.R. Slobodskaja  
(Surgut State University)

By a method of selective time intervals with participation of 34 children aged 40.6±2.2 month the parameters of physical activity (FA) depending on sex and tuberculosis infection have been investigated. It is revealed, that the basic contribution to group distinctions of average speed of movement of children brings the factor of infection. Distinctions on time spent for movement and the gone way, are connected to sex (in boys both parameters FA are higher). In game of children in room the condition of hyperkinesias, shown in decrease in density FA compensatory increase in average speed of movement is marked. Compensatory increase of movement's intensity shows tensive adaptations.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М. и др. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиции компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Т. XII, №1. – С.12-17.
2. Логинов С.И. Физическая активность: методы оценки и коррекции. – Сургут: Изд-во СурГУ, 2005. – 342 с.
3. Сlobодская Е.Р. Двигательная активность детей раннего возраста в дошкольном учреждении // Физиология человека. – 1988. – № 1. – С.150-153.
4. Юрко Г.П., Спирина В.П., Сорочек Р.Г. и др. Физическое воспитание детей раннего и дошкольного возраста. – М.: Медицина, 1978. – С.247-258.
5. Cavagna G.A., Franzetti P., Fuchimoto T. The mechanics of walking in children // J. Physiol. (Gr. Brit.). – 1983. – Vol. 343. – P.1157-1166.
6. Jeng S.F., Liao H.F., Lai J.S., Hou J.W. Optimization of walking in children // Med. Sci. Sports Exerc. – 1997. – Vol. 29, № 3. – P.370-376.
7. Lincoln E.M., Gilbert L.A. Disease in children due to mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1972. – Vol. 105, № 5. – P.683-714.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Е.Г. Григорьев, Е.Е. Чепурных, А.В. Стифуткин, Н.Е. Васильева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев, Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН, директор – д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев, ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – П.Е. Дудин)

**Резюме.** Проанализированы результаты лечения 294 больных с сочетанной травмой печени. Установлено, что факторами, влияющими на неблагоприятный исход при сочетанной травме печени, являются – тяжесть состояния больного, тяжесть сочетанных повреждений и наличие послеоперационных осложнений. На основании полученных данных предложен дифференцированный подход к хирургическому лечению сочетанных повреждений печени, основанный на тяжести состояния пострадавшего и характера травмы печени. Использование данного подхода в лечении позволяет улучшить результаты лечения пострадавших с сочетанной травмой печени.

**Ключевые слова.** Печень, повреждение, хирургическое лечение.

Повреждения органов брюшной полости занимают значительное место среди других травм – 10% [1,5,7]. При закрытой торакоабдоминальной и абдоминальной травме, печень один из наиболее часто страдающих органов [2,4,10]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, повреждения печени до сих пор сопровождаются летальностью, достигающей при сочетанной травме 50–60% [1,7,8]. Высокие показатели летальности во многом зависят от степени выраженности шока [1,6,8], который, в свою очередь, определяется тяжестью повреждений и объемом кровопотери [3,9]. Своевременное и квалифицированное оперативное вмешательство позволяет снизить летальность и предотвратить развитие тяжелых осложнений [1,3,5,6,7].

Цель исследования: обосновать дифференцированный подход к хирургическому лечению сочетанных повреждений печени с учетом характера травмы и тяжести состояния пострадавшего.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на основе результатов обследования и лечения 294 больных, госпитализированных с сочетанными повреждениями печени различного генеза в госпитальную хирургическую клинику ИГМУ в интервале 1995–2000 гг. Из них мужчин – 248 (84,4%), женщин – 46 (15,6%). Средний возраст пострадавших составил  $33,1 \pm 10,8$  лет.

По характеру повреждений доминировали колото-резаные ранения – 192 (65,3%), с тупой травмой поступило 86 (29,3%), с огнестрельными ранениями – 16 (5,4%). Повреждения печени сочетались с черепно-мозговой травмой у 56 (19,3%) пострадавших, груди – у 38 (12,9%), таза и конечностей – у 23 (7,8%). Кроме того, повреждения печени сочетались с травмой других паренхиматозных (почки, селезенка, поджелудочная железа) и полых органов, что составило 26,9% и 25,9% соответственно, магистральных сосудов живота – в 7,2%.

Средний балл тяжести состояния пострадавших по шкале «ВПХ-СП» на момент поступления в клинику составил 19,4 (12,0–57,0), по шкале «ВПХ-СГ» – 21,0 (23,0–25,4). Тяжесть повреждений у пострадавших, рассчитанная по шкале «ВПХ-П», составила 1,05 (0,05–3,03).

Средний балл тяжести органных повреждений по шкале Injury Severity Score (ISS) составил 18,1 (13,0–22,0).

Диагностическая и лечебная тактика при сочетанной травме живота зависела от гемодинамических показателей пострадавшего. При стабильном состоянии больного использовались обзорная рентгенография грудной клетки – 32 (6,3%), рентгенография черепа в 2-х проекциях (при необходимости выполняли КТ головного мозга), ультразвуковое исследование брюшной полости – 38 (7,4%). Среди инвазивных процедур наиболее часто прибегали к лапароскопии по методике шарящего катетера – 86 (29,3%). При нестабильной гемодинамике диагностика осуществлялась в условиях операционной. Противошоковая терапия проводилась наряду с оперативным вмешательством.

Оперативное вмешательство у пострадавших выполня-

ли по общепринятым принципам этапности и характеру хирургических манипуляций, применяемых при травме органов живота.

Выбор способа гемостаза зависел от степени повреждения печени. Ушивание с тампонирующей раной выполняли у 133 (45,2%) пострадавших, ушивание раны – у 126 (42,9%), в том числе с использованием сальника на ножке – у 13 (10,3%), круглой и серповидной связок печени – у 16 (12,7%); тампонирующая рана печени как способ окончательного гемостаза применяли у 27 (9,2%), атипичную резекцию печени – у 8 (2,7%).

В 14 (4,8%) наблюдениях проведена этапная хирургическая коррекция (ЭХК) по поводу сочетанных повреждений печени.

Критерии включения больных в 2 группы (клинического сравнения - ГКС): повреждения печени III–V классов по классификации Е. Мооге и соавт. (1994), вследствие закрытой или проникающей травмы; декомпенсированный геморрагический шок.

Для оценки эффективности ЭХК и ее влияния на результаты лечения тяжелых повреждений печени, больные распределялись в зависимости от примененной технологии лечения на 2 группы (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по группам

Группы	Технология лечения	Число больных
Основная (1 группа)	ЭХК	14 (48,3%)
Клинического сравнения (2 группа)	Стандартное лечение	15 (51,7%)

В основной группе (ОГ) мужчин было 11 (78,6%), женщин – 3 (21,4%). Средний возраст составил 30,7 (25,0–31,0) лет. В группе клинического сравнения мужчин – 11 (73,3%), женщин – 4 (26,7%); средний возраст – 33,5 (27,5–40,0).

Преобладали закрытые повреждения живота – 41,4%, колото-резаные ранения наблюдали у 11 (37,9%) больных. Торакоабдоминальные ранения встретились в 6 (20,7%) наблюдениях.

Больным I-ой группы проводили остановку струйного кровотечения, резекцию-обработку печени с удалением нежизнеспособных фрагментов поврежденной паренхимы, герметизацию полых органов живота однорядными швами. Затем зону массивной диффузной геморрагии (равневая поверхность печени) туго тампонирували марлевыми салфетками в количестве, необходимом и достаточном для создания плотной компрессии. Тампоны полностью погружали в брюшную полость. К области тампонирующей устанавливали дренажную трубку для контроля гемостаза. После завершения операции стабилизировали больного на операционном столе, а затем в ПИТиР, где проводили коррекцию коагулопатии, гипотермии, ацидоза и анемии. Параллельно с этим осуществляли дополнительную диагностику повреждений. После стабилизации состояния (через 24–72 часа) пострадавшему выполняли запланированную релапаротомию, удаляли тампоны, оценивали качество гемостаза, выполняли окончательную хирургическую коррекцию повреждения печени (резекцию некротизированных участков паренхимы по демаркационной

зоне, дополнительные гемостатические швы, гепатоментопексию), проводили повторную ревизию живота, санацию брюшной полости, подводили дренажные композиции к поврежденной печени. Операционную рану брюшной стенки ушивали отдельными брюшинно-апоневротическими и кожными швами.

У больных 2-ой группы выполняли стандартный объем хирургического пособия при обширных повреждениях печени.

Расчет параметров клинической эффективности этапной хирургической коррекции повреждений печени проводили в соответствии с рекомендациями CONSORT (1996). Корреляционный анализ данных в выборках с ненормальным распределением проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Для выявления причинно-следственных отношений при анализе полученных данных использовали многофакторный регрессионный анализ путем последовательного тестирования предикторных свойств различных факторов, не противоречащих биологическим закономерностям, добивались получения статистически значимой математической модели с максимальным коэффициентом детерминации (R). На полученной модели исследовали регрессионные коэффициенты (Beta) отдельных факторов и их статистическую значимость.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows (Statsoft, США).

**Результаты и обсуждение**

В общей структуре абдоминальной травмы сочетанные повреждения печени встречаются в 15,6±1,35% наблюдений. Преобладают повреждения I-III классов (табл. 2).

**Распределение повреждений печени по классам (шкала AAST)**

Повреждения	Класс повреждения печени					Всего
	I	II	III	IV	V	
Сочетанные	99 (33,7%)	126 (42,9%)	56 (19,0%)	8 (2,7%)	5 (1,7%)	294 (100%)

Для выявления факторов риска неблагоприятного исхода травмы проведено ретроспективное исследование корреляций параметрических показателей с исходом (табл. 3). При этом традиционно учитывали такие характеристики, как пол и возраст больных, время с момента получения травмы до поступления в клинику, гемодинамические параметры тяжести состояния и интраоперационные данные (продолжительность операции, величина кровопотери и реинфузии).

Таблица 3

**Зависимость исхода от анализируемых факторов**

Параметры	Корреляции
Время с момента травмы	0,19
Время диагностики	0,22
Длительность операции	-
ВПХ-СП	0,24
ВПХ-СГ	0,37
ВПХ-П	0,28
ISS	0,48
Повторные операции	0,37
Послеоперационные осложнения	0,54

*Примечание:* указаны только статистически значимые корреляционные зависимости (p<0,05).

Анализ материала показал, что выявлена умеренная корреляция неблагоприятного исхода (смерти) с тяжестью состояния госпитализированного, тяжестью повреждений, оцененной по шкале ВПХ-СГ и ISS, наличием послеоперационных осложнений, повторных операций. Кроме того, установлена слабая корреляция летальности с временем с момента получения травмы, продолжительностью диагностического этапа и тяжестью состояния пострадавшего по шкале ВПХ-П.

Расчет степени воздействия выбранных факторов (табл. 3) на исход (летальность) проведен с применением многофакторного регрессионного анализа. Резуль-

Таблица 4

**Регрессионный анализ факторов исхода при сочетанном повреждении печени (R=0,736291, p<0,00000)**

Факторы	Beta	SE of Beta	B	SE of B	t(93)	p
ВПХ-СП	-0,39	0,160	-0,016	0,006	-2,448	0,015
ВПХ-СГ	0,47	0,156	0,016	0,005	2,974	0,003
ISS	0,37	0,084	0,009	0,002	4,338	0,0000
П/о осложнения	0,25	0,069	0,034	0,009	3,614	0,000

таты проведенного исследования представлены в таблице 4.

Для больных с сочетанной травмой печени факторами риска смерти являлись тяжесть состояния боль-

Таблица 2

ного, оцененная по шкале ВПХ-СГ, тяжесть сочетанных органических повреждений по шка-

ле ISS и послеоперационные осложнения (табл. 4).

На основании полученных данных был предложен дифференцированный подход к лечению сочетанных повреждений печени, который зависел от тяжести состояния пострадавшего.

При повреждении I-II классов использовали локальные методы гемостаза и гемостатическое тампонирование. При повреждениях II-III классов применяли ушивание раны печени с использованием сальника на ножке или дополнили ушивание гемостатическим тампонированием. При повреждениях III-IV классов при активном кровотечении выполняли анатомическую или атипичную резекцию печени. В случае нестабильных показателей гемодинамики, при наличии декомпенсированного геморрагического шока использовали этапную хирургическую коррекцию повреждений печени.

Анализ результатов ЭХК повреждений печени и стандартного хирургического лечения представлен в таблице 5.

Сравнительный анализ послеоперационных осложнений в ОГ и ГКС существенных различий в снижении их частоты не выявил. Также не отмечена тенденция к различию в частотах рецидива кровотечения. При оценке параметров клинической эффективности этапной хирургической коррекции, согласно рекомендациям CONSORT, метод этапной коррекции повреждений обеспечил снижение относительного риска (COP) смерти – 73,4%, снижение абсолютного риска (CAP) –

Послеоперационные осложнения и летальность в клинических группах

Клинические группы	Послеоперационные осложнения	Послеоперационные кровотечения	Гнойные осложнения	Летальность
ОГ	50% (7)	26,8% (4)	21,4% (3)	7,1% (1)
ГКС	66,7% (10)	46,7% (7)	20% (3)	26,7% (4)
p*	0,26	0,26	0,63	0,18

Примечание: p\*- значимость различий определена с использованием двустороннего метода Фишера.

19,6%, а число больных, которых нужно лечить разрабатанным методом, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT<sub>6</sub>) – 5,1.

Таким образом, хирургическая тактика при сочетанных повреждениях печени в первую очередь должна дифференцироваться в зависимости от тяжести состояния пострадавшего, а в последующем – от тяжести

повреждения самой печени, других органов и систем. Степень тяжести травмы печени определяет объем и вид оперативного вмешательства. Использование этапной хирургической коррекции при тяжелых повреждениях печени III–V классов в условиях декомпенсированного шока позволяет улучшить результаты лечения данной категории больных.

## OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF ASSOCIATED LIVER INJURY

*E.G. Grigoryev, E.E. Chepurnykh, A.V. Stifutkin, N.E. Vasilyeva*

(Irkutsk State Medical University, Scientific centre of reconstructive and restorative surgery RAMS, Irkutsk State Regional Hospital)

The results of treatment of 294 patients with the associated liver injury were analyzed. It was stated that the factors which exerted the unfavorable outcome in the associated liver trauma included the severity of patient status, the severity of combined organ injury and the development of postoperative complications. Based on the obtained data we suggested the differentiated approach to the surgical treatment reasoning from the patient status severity and liver trauma character. Use of this approach in treatment allows an improved management of patients with the associated liver trauma.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Е., Левин Л.А., Кубачев К.Г. Травмы печени: Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. – СПб: Скифия, 2003. – С.313-375.
2. Карев Д.В. Сочетанные повреждения груди и живота // Клини. хир. – 1998. – № 11. – С.30-31.
3. Кубачев К.Г. Диагностика и объем оперативного вмешательства при травмах печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 20 с.
4. Мариев А.И., Ревской А.К. Хирургия травм печени. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. – 144 с.
5. Цыбуляк Т.Н., Шеянов С.Д. Ранения и травмы живота: современная диагностика и подходы в лечении // Вестник хирургии им. Пирогова. – 2001. – № 5. – С.81-87.
6. Chen R.J., Fang J.F., Lin B.C., et al. Factors determining operative mortality of grade V blunt hepatic trauma // J. Trauma. – 2000. – Vol. 49, № 5. – P.886-891.
7. Lenriot J.P. Injuries and open wounds of the abdomen. Diagnosis, management in an emergency situation // Rev. Prat. – 1999. – Vol. 49, № 3. – P.333-338.
8. Gao J.M., Du D.Y., Zhao X.J., et al. Liver trauma: experience in 348 cases // World. J. Surg. – 2003. – Vol. 27, № 6. – P.703-708.
9. Moore E.E., Cogbill T.H., Jurkovich G.J. Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision) // J. Trauma. – 1995. – Vol. 38, № 3. – P.323-324.
10. Lin Q. Analysis of 133 patients with severe blunt liver injury // Chin. J. Traumatol. – 2001. – Vol. 4, № 2. – P.120-122.

© ЩУКО А.Г., ПИСАРЕВСКАЯ О.В., БАЧАЛДИНА Л.Н., РЫЧКОВА С.И., КОРОЛЕНКО А.В., МАЛЫШЕВ В.В. – 2006

## БИНАРИМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МИОПИЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЭКЗОФОРИЕЙ, КАК ЭТАП РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО КЕРАТОМИЛЕЗА (LASIK)

*А.Г. Щуко, О.В. Писаревская, Л.Н. Бачалдина, С.И. Рычкова, А.В. Короленко, В.В. Малышев*  
(Иркутский филиал ГУ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова Росздрава», директор – проф. А.Г. Щуко)

**Резюме.** Эксимерлазерная коррекция миопии (Lasik) восстанавливает рефракцию глаза, но, к сожалению, не ликвидирует экзопорию, так же, как и нарушение равновесия между конвергенцией и аккомодацией. Бинариметрия, осуществляемая воздействием на процессы бинокулярного синтеза, устраняет дисбаланс зрительных функций.  
**Ключевые слова.** Бинариметр, экзопория, эксимерлазерная коррекция, миопия, Lasik.

Оптимальное соответствие между аккомодацией и конвергентно-дивергентным движением глаз складывается в условиях эметропии. У пациентов с миопией потребность в аккомодации либо существенно снижена, либо отсутствует, что ослабляет стимул к конвергенции и способствует развитию экзопории [2,4,10].

У пациентов с экзопорией, в отличие от пациентов с косоглазием, сохраняется способность к бинокулярному зрению, но имеются нарушения равновесия меж-

ду аккомодацией и конвергенцией, проявляющиеся отклонением глаза кнаружи, когда бификсация становится невозможной, например, при ковер-тесте [6].

Рефракционная операция, выполняя корректирующую функцию, не лечит основного заболевания, а значит, не может устранить имеющиеся у пациентов нарушения равновесия между аккомодацией и конвергенцией. Поэтому существование сформировавшейся у миопов патологической функциональной системы не

прекращается с устранением этиологического фактора [5,7].

Таким образом, оценка эффективности эксимерлазерных операций только по динамике остроты зрения и рефракции глаза является недостаточной для решения вопроса о продолжении после операции профессиональной деятельности, связанной с большой зрительной нагрузкой. Необходимы дополнительные мероприятия для полноценной реабилитации близоруких пациентов после рефракционных операций [3,9].

Одним из перспективных путей такой реабилитации у близоруких пациентов с экзофорией может стать лечение на бинариметре, позволяющее осуществлять направленное воздействие на сенсорный, моторный и проприоцептивный механизмы бинокулярного зрения. Метод бинариметрии основан на явлениях физиологического двоения и слияния двойных изображений, предъявляемых в условиях свободной гаплогоскопии. Лечение на бинариметре позволяет одновременно положительно воздействовать на конвергенцию, аккомодацию, фузионную способность, восприятие глубины и стереозрение [8,11,12,15].

В связи с этим, основной целью данной работы явилась оценка эффективности курса бинариметрии для коррекции экзофории и восстановления бинокулярного синтеза у пациентов с миопией высокой степени после эксимерлазерного воздействия.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 85 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с миопией высокой степени в сочетании с экзофорией. В контрольную группу вошли 12 практически здоровых людей.

До операции 47 человек пользовались мягкими контактными линзами и 38 — переносимой очковой коррекцией. Состояние зрительных функций у всех пациентов исследовали до операции, через месяц после рефракционной операции (Lasik), в конце курса лечения на бинариметре, проводимого через месяц после рефракционной операции.

Всем пациентам определяли корригированную и некорригированную остроту зрения (по таблице Сивцева), рефракцию (с помощью авторефрактометра), резерв относительной аккомодации (по А.И. Дашевскому), фузионные резервы (на синоптофоре), величину девиации (с помощью ковер-теста), характер зрения (по четырехточечному цветотесту), стереовосприятие (по тесту Ланга), наличие глубинного зрения (на бинариметре).

Диплоптическое лечение на бинариметре через месяц после рефракционной операции Lasik, включающее 10 ежедневных занятий, проводилось всем пациентам.

Занятия на бинариметре состояли в следующем. В качестве тест-объектов использовали двойные изображения с маркировочными деталями (черные кружки одинакового диаметра с верхней на одном кружке и нижней на другом кружке маркировочными полосками). Устанавливали каретку с тестами на расстоянии 10-15 см от глаз пациента. Расстояние между центрами тест-объектов выбирали меньше межзрачкового расстояния. Задача пациента — фиксировать взгляд за плоскостью тестов. В результате этого предъявляемые парные тестовые изображения попадали на диспаратные участки сетчатки, вызывая феномен физиологического двоения (пациент видит четыре тест-объекта). Изменяя расстояние между пластинами с тестами, добивались совмещения двух средних кружков в один. Момент совмещения отмечался пациентом как ощущение трех кружков, т.е. у пациента появляется мнимый бинокулярный зрительный образ (БЗО).

На следующем этапе лечения исследовали и развивали прочность фузии и фузионные резервы. Пациенту ставили задачу — сохранение БЗО, преодолевая его возможное двоение, которое может возникать вследствие недостаточной фузионной способности. Для этого плавно изменяли расстояние до величины межзрачкового расстояния (развивая прочность фузии при дивергенции зрительных осей). Для развития положительных фузионных резервов паци-

ент должен был сохранять БЗО при максимальном сближении тест-объектов. Расстояние от глаз пациента до тест-объектов на этом этапе занятий не менялось. Непрерывное наблюдение пациентом за БЗО позволяло воздействовать на сенсомоторную систему, не разобщая при этом глазодвигательный и сенсорный механизмы и укрепляя тем самым прочность фузии.

Затем проводили коррекцию механизма бификсации и развивали глубинное зрение. Для этого пациенту предлагали определить удаление БЗО по отношению к объекту бификсации — кольцу, введенному в поле зрения пациента и, двигая его, совместить плоскость кольца с плоскостью БЗО. Расстояние до БЗО может меняться при изменении угла конвергенции: чем больше расстояние между элементами теста, тем на большем удалении видится БЗО.

Для развития аккомодационной способности и остроты стереозрения выбирали тест-объекты с рисунками (в том числе, дающими стереоэффект) или текстом. При постоянном расстоянии между тест-объектами в 30-40 мм, каретку с тестовыми пластинами постепенно приближали к глазам пациента до потери четкости восприятия БЗО, а затем удаляли от глаз пациента также до потери четкости БЗО. Если четкость изображения не восстанавливалась, начинали относительно быстро увеличивать расстояние между тест-объектами (в пределах межзрачкового расстояния) до тех пор, пока у пациента не появлялось ощущение четкости всего бинокулярного зрительного образа. Повторяли так несколько раз. Данный этап лечения направлен на улучшение аккомодационной способности, повышение бинокулярной и монокулярной остроты зрения, а также улучшение стереовосприятия.

Результаты исследования обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows 5.0.

#### Результаты и обсуждение

Результаты исследований функциональных показателей зрительной системы и некоторых анатомических параметров зрительного анализатора представлены в таблице. Видно, что до операции некорригированная острота зрения у пациентов в среднем составляла  $0,055 \pm 0,01$  усл. ед., а корригированная —  $0,75 \pm 0,5$  усл. ед. Резерв относительной аккомодации был в два раза меньше возрастной нормы, а величина угла девиации при ковер-тесте значительной. Примерно в три раза меньше нормальных значений была величина положительных фузионных резервов. Характер зрения у всех пациентов являлся неустойчивым бинокулярным. Положительный тест Ланга выявлялся только у четверти пациентов. Наличие глубинного зрения на бинариметре отмечалось только у 36 пациентов.

Всем пациентам была проведена эксимерлазерная коррекция миопии методом Lasik.

При повторном обследовании через месяц отмечалось достоверное повышение остроты зрения, незначительное увеличение резерва аккомодации и положительных фузионных резервов, однако разница с предыдущими показателями остроты зрения, аккомодационной и фузионной способностью являлась статистически не достоверной. Бинокулярный характер зрения продолжал оставаться неустойчивым. Положительный тест Ланга также выявлялся только у 22 (25,9%) пациентов. Наличие глубинного зрения на бинариметре отмечалось только у 36 (42,4%) пациентов.

В результате проведенного лечения на бинариметре наблюдалась положительная динамика всех зрительных функций. Как видно из таблицы, острота зрения повысилась на 0,2 усл. ед. Величина девиации при ковер-тесте уменьшилась примерно в два с половиной раза. Положительные фузионные резервы увеличились более чем в два раза и достигли нормальных показателей. Отмечалось также достоверное увеличение резерва акко-

Динамика зрительных функций у пациентов с миопией высокой степени в сочетании с экзофорией после лазерного кератомилеза и последующего лечения на бинариметре (M+m)

	Контрольная группа	До рефракционной операции (Lasik)	Через месяц после рефракционной операции (Lasik)	В конце курса лечения на бинариметре
Некорригированная острота зрения (усл. ед.)	0,95±0,05	0,055±0,01 p1-2<0,001	0,65±0,1 p1-3<0,05 p2-3<0,001	0,95±0,05 p2-4<0,001 p3-4<0,05
Корригирована острота зрения (усл. ед.)	0,95±0,05	0,75±0,05 p1-2<0,05	0,85±0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05	0,95±0,05 p2-4<0,05 p3-4>0,05
Величина девиации при ковер-тесте (градусы)	0,9±0,7	12,6±2,3 p1-2<0,001	10,2±1,9 p1-3<0,001 p2-3>0,05	4,8±0,8 p1-4<0,01 p2-4<0,001 p3-4<0,05
Фузионные резервы (градусы)	17,5±0,7	6,4±0,2 p1-2<0,001	7,8±0,7 p1-3<0,001 p2-3>0,05	16,3±0,9 p1-4>0,05 p2-4<0,001 p3-4<0,001
Характер зрения	Бинокулярный	Неустойчивый бинокулярный	Неустойчивый бинокулярный	Бинокулярный
Тест Ланга положительный у пациентов в %	100	25,9±4,75	25,9±4,75	100
Наличие глубинного зрения у пациентов в %	100	42,4±5,36	42,4±5,36	100
Резерв аккомодации (Д)	5,7±0,8	2,3±0,5 p1-2<0,01	3,0±0,7 p1-3<0,05 p2-3>0,05	5,5±0,9 p1-4>0,05 p2-4<0,01 p3-4<0,01

модации до нормальных возрастных значений. Положительный тест Ланга с порогом стереовосприятия 600гт и наличие глубинного зрения на бинариметре, а также устойчивый бинокулярный характер зрения, выявлялись у всех пациентов в конце курса лечения. Кроме того, все пациенты отмечали возможность более длительной работы на близком расстоянии, значительное уменьшение дискомфорта при зрительной нагрузке.

Таким образом, выполнение всех этапов диплоптического лечения на бинариметре формирует новое взаимодействие зрительных, моторных и проприоцептивных компонентов системы бинокулярного зрения, в результате которого формируется нормальное воспри-

ятие абсолютной и относительной удаленности объектов, их величины и трехмерности, повышается острота зрения и улучшается стереовосприятие. Лечение на бинариметре позволяет более эффективно воздействовать на сформировавшуюся у близоруких пациентов с экзофорией патологическую функциональную систему путем направленной коррекции взаимоотношений основных компонентов бинокулярной зрительной системы и создать новую, более эффективную функциональную систему зрительных восприятий. Это дает основание рекомендовать диплоптическое лечение на бинариметре, как метод реабилитации близоруких пациентов с экзофорией после рефракционных операций.

### BINARIMETRY AS STAGE OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH HIGH MYOPIA, COMPLICATED BY EXOPHORIA, AFTER LASER KERATOMILEUSIS (LASIK)

A.G. Shchuko, O.V. Pisarevskaya, L.N. Bachaldina, S.I. Richkova, A.V. Korolenko, V.V. Malyshev  
(Irkutsk Branch IRTC "Eye Microsurgery", Irkutsk, Russia)

Excimer laser correction of myopia (LASIK) restores the eye refraction, but unfortunately it doesn't remove exophoria as well as disturbance of balance between convergence and accommodation. Binarimetry influences on the processes of binocular synthesis and in that way it eliminates disbalance of visual functions.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. — М.: Медицина, 1977. — 311 с.
2. Аветисов Э.С., Розенблюм Ю.З. Оптическая коррекция зрения. — М.: Медицина, 1981. — 215 с.
3. Горенский А.А. Взаимодействие механизмов, реализующих деятельность зрительной системы в норме и при миопии высокой степени: Дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2002. — 113 с.
4. Дашевский А.И. О корреляциях основных элементов анато-оптической системы глаз // Офтальмологический журнал. — 1983. — № 4. — С.209-213.
5. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
6. Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 168 с.
7. Мальцев В.В., Розанова О.И., Тутник И.Н., Пивоваров Ю.И. Трансформация функциональной системы зрительного восприятия из нормальной в патологическую // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — № 2. — С.19-26.
8. Могилев Л.Н. Механизмы пространственного зрения.

- Л.: Наука, 1982. — 112 с.
9. Овечкин И.Г., Першин К.Б., Кисляков Ю.Ю. Комплексная оценка фоторефракционных операций с позиций восстановительной медицины // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2004. — Т. 4, № 1. — С.16-18.
10. Поспелов В.И. К теории и практике восстановления бифовеального слияния и бинокулярного зрения при косоглазии у детей: Дис. ... докт. мед. наук. — Красноярск, 1988. — 290 с.
11. Рабичев И.Э. Системная организация и механизмы направленной коррекции бинокулярного зрения: Дис. ... докт. биол. наук. — М., 1998. — 192 с.
12. Рычков И.Л. Пространственное зрение человека и животных. — Иркутск: изд-во Иркутского университета, 1990. — 216 с.
13. Сергиевский Л.И. Содружественное косоглазие и гетерофория: профилактика, диагностика, лечение без операций. — М.: Медгиз, 1951. — 244 с.
14. Соловьева В.В. Метод бинарметрии в диплоптическом лечении содружественного косоглазия: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1988. — 158 с.
15. Шуко А.Г., Соловьева В.В., Короленко А.В., Малышев В.В. Методологические принципы диплоптического лечения с помощью бинарметрии // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — № 2. — С.27-32.

© КАРАПЕТЯН Г.Э. — 2006

## СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.Э. Карапетян

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Аргюхов, кафедра общей хирургии, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Винник)

**Резюме.** В статье приведены данные результатов лечения 82 больных с хронической рецидивирующей хирургической инфекцией (фурункулез). Получены положительные результаты, обусловленные сочетанным использованием в течение 7-10 дней внутривенной аутогемотерапии с окисленной озоном кровью в объеме 150 мл и экстракорпорального низкоинтенсивного лазерного облучения венозной аутокрови. Применение описанной схемы позволяет сократить сроки лечения больных с фурункулезом в среднем на 7 суток и снизить количество рецидивов до 14,3%.  
**Ключевые слова.** Озонотерапия, экстракорпоральное лазерное облучение крови, хирургическая инфекция, лечение.

Фурункул является наиболее частой формой гнойных заболеваний кожного покрова. Множественные очаговые проявления и многократные рецидивы приводят к формированию не редкой нозологической единицы — фурункулеза. Причинами, предрасполагающими к развитию персистирующей хронической формы гнойных поражений кожи, являются нарушения обмена веществ (сахарный диабет, авитаминоз), вторичный иммунодефицит, тяжелые сопутствующие заболевания, наркомания [1,7].

Современные способы борьбы с фурункулезом включают в себя хирургическое лечение гнойного очага и общую терапию с применением антибактериальной, эндолимфатической, иммунокорректирующей, дезинтоксикационной, в том числе инфузионной, сорбционной, экстракционной, электрохимической, квантовой методик воздействия [3,5,6].

Однако весь арсенал лечебных мероприятий не обладает необходимой эффективностью, поскольку каждая методика в отдельности влияет на различные уровни патогенеза, а их сочетанное использование не приводит к требуемому биологическому эффекту, вызывает дополнительный лечебный резонанс и является экономически не выгодным.

Цель исследования: изучить эффективность сочетанного использования озонотерапии и экстракорпорального лазерного облучения крови в лечении и профилактике фурункулеза.

Анализ литературных данных показал, что медицинский озон обладает, помимо выраженной антимикробной активности, способностью нормализовать окислительно-восстановительные процессы, стимулировать репарацию и иммунологическую защиту, оказывает выраженное дезинтоксикационное действие [4,8]. В мировой

лечебной практике применяются и используются способы локальной местной терапии, инфильтрация краев раны, обработка ран и полостей организма озонированными растворами, ректальное введение газообразного озона, методика большой аутогемотерапии, малой аутогемотерапии, внутривенное, внутриартериальное и внутрисуставное введение озono-кислородных смесей [1,4,9].

За последние годы как в нашей стране, так и за рубежом создано новое поколение медицинских генераторов озона, позволяющих в течение длительного времени получать в стабильных концентрациях озон как из медицинского кислорода, так и из атмосферного воздуха. Однако в связи с высокими окислительными способностями, растворенный озон химически неустойчив, что снижает эффективность дозированного использования озонированных растворов. Поэтому все большее распространение получают методики прямого окисления крови озono-кислородной смесью [4,8].

Среди медицинских лазеров наиболее высокой биологической активностью обладает низкоинтенсивное лазерное излучение в области длин волн 630-1300 нм. В ответ на действие низкоэнергетического лазерного излучения изменяется биохимическая составная клеточных мембран, происходит активация ядерного аппарата и биосинтеза белка клеток, ферментативных систем, окислительно-восстановительных процессов, увеличение биоэнергетического потенциала клеток и усиление поглощения кислорода. Реакция на уровне организма в целом выражается в следующих клинических проявлениях: обезболивающий, противовоспалительный и противоотечный эффекты, улучшение микроциркуляции, ускорение регенеративного процесса, стимуляция общих и местных факторов иммунзащиты, а также десенсибилизирующее действие [2,5,7].

**Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находилось 82 больных с диагнозом: фурункулез, проходивших лечение в хирургическом отделении Городской поликлиники № 1 г. Красноярска. В первой группе (40 больных) были использованы традиционные способы лечения хронической рецидивирующей хирургической инфекции. Больные второй группы (42 человека) на фоне традиционного лечения получали большую аутогемотерапию с окисленной озоном кровью и экстракорпоральное низкоинтенсивное лазерное облучение крови.

Хирургическое пособие гнойных ран осуществляли сразу при обращении больных в поликлинику. Во всех случаях проводили противовоспалительную, антибактериальную, десенсибилизирующую и анальгетическую терапию, а также витаминотерапию и местное магнитное воздействие в течение 7-10 суток.

Больным второй группы ежедневно внутривенно вводили окисленную озоном аутокровь, после смешивания 150 мл венозной крови с 50 мл озонореконструктивной смеси с концентрацией озона до 15 мг/л и одномоментным экстракорпоральным низкоинтенсивным лазерным облучением крови длиной волны 660 нм, при скорости кровотока 10-12 мл/мин, продолжительностью 20-30 минут в течение 5-7 дней.

В первые семь суток производили клинические, биохимические анализы крови и определяли люциферазный индекс (ЛИ) сыворотки крови.

Для систематизации клинико-лабораторных данных была разработана формализованная карта динамического наблюдения больного и учета лечебных мероприятий, на ее основе создана база данных в среде Microsoft Excel XP, включающая 82 записи по 21 параметру.

Статистическая обработка материала производилась с помощью прикладной статистической программы Statistica for Windows (Release 5.1, '97 Edition). Использовались модули Descriptive statistics, Correlation matrices, T-test for independent samples, Frequency tables, с их помощью проводилась проверка параметров на соответствие нормальному закону распределения, на достоверное различие средних по каждому из показателей, корреляционный анализ для выявления сильно зависимых переменных.

**Результаты и обсуждение**

Выявили, что у больных уже при обращении наблюдался повышенный уровень эндогенной интоксикации. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) был равен  $1,7 \pm 0,18$  ед., лейкоцитоз  $12,3 \pm 2,1 \times 10^9$ /л. Малоновый диальдегид (МДА) увеличивался до  $7,68 \pm 0,91$  мкмоль/л. Люциферазный индекс (ЛИ) составил  $0,35 \pm 0,04$  у.е., что соответствует легкой степени интоксикации.

В течение первых суток после операции отмечалось снижение суммарной токсичности крови, уменьшалось количество лейкоцитов, но различия в эти сроки статистически не были достоверны.

К пятым суткам ЛИ сыворотки крови был равен  $0,22 \pm 0,03$  у.е. ( $P < 0,05$ ). Лейкоцитоз к 5 суткам снижался до  $7,5 \pm 1,1 \times 10^9$ /л ( $P < 0,05$ ). ЛИИ составил верхнюю границу нормы. Снижались показатели липопероксида-

ции, МДА —  $5,34 \pm 0,83$  мкмоль/л. Показатели калия, натрия, кальция оставались в пределах нормы (таблица 1).

Эффективность использования большой аутогемотерапии с окисленной озоном кровью и низкоинтенсивного лазерного облучения крови во всех случаях очень высокой.

Таблица 1

**Лабораторные показатели у больных с фурункулезом на фоне лечения**

Показатели	Сроки регистрации		
	До операции	5 сутки лечения после операции	
		традиционное лечение	большая аутогемотерапия с озоном + лазер
ЛИ кровь (у.е.)	$0,35 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03^*$
ЛИИ (ед.)	$1,7 \pm 0,18$	$1,5 \pm 0,3^*$	$1,20 \pm 0,14^*$
МДА (мкмоль/л)	$7,68 \pm 0,91$	$7,26 \pm 0,95$	$5,34 \pm 0,83^*$
Калий (ммоль/л)	$4,0 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,12$
Натрий (ммоль/л)	$135,0 \pm 4,2$	$128,8 \pm 4,3$	$127,8 \pm 1,2$
Кальций (ммоль/л)	$2,2 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,09^*$	$1,68 \pm 0,22$
Лейкоциты $\cdot 10^9$ /л	$12,3 \pm 2,1$	$9,7 \pm 1,8^*$	$7,5 \pm 1,1^*$
Эритроциты $\cdot 10^{12}$ /л	$4,2 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,31$	$4,3 \pm 0,32$
Гемоглобин (г/л)	$148,0 \pm 13,6$	$130,4 \pm 3,6$	$138,7 \pm 3,4$

Примечание: \* - означает достоверность различий по сравнению с показателями до операции при  $P < 0,05$ .

К 2-3 дню у 75% больных раны полностью очистились от некротических тканей, и на 7-8 день отмечали значительную контракцию и эпителизацию послеоперационных ран.

Средняя продолжительность лечения больных в поликлинике при использовании большой аутогемотерапии и низкоинтенсивного лазерного облучения составила  $8,2 \pm 1,7$  суток, при этом рецидивы были отмечены только у 6 больных (14,3%), у которых через 6 месяцев после повторного курса лечения была достигнута стойкая ремиссия.

На фоне традиционного лечения больных первой группы заживление послеоперационных ран отмечали лишь к  $15,8 \pm 2,3$ , а частота рецидивов в первые 6 месяцев составила до 3 раз у 70% больных.

Таким образом, применение большой аутогемотерапии с озоном и низкоинтенсивного лазерного облучения крови позволяет оптимизировать лечение больных с хронически рецидивирующей хирургической инфекцией, осуществить раннее купирование явления эндотоксикоза (в течение 3-4 суток); сократить сроки заживления и полного выздоровления больных в среднем на 6 суток, снизить количество рецидивов до 14,3%.

Достигнутый положительный эффект объясняется синергетическим противовоспалительным, антибактериальным и иммунокорректирующим действием озона и низкоинтенсивного лазерного излучения, что приводит к активации окислительно-восстановительных процессов в тканях, восстановлению энергетического баланса клеток и повышению чувствительности бактериальных агентов к основному лечению.

## COMBINED USE OF OZONE THERAPY AND EXTRACORPORAL BLOOD LASER RADIATION IN MANAGEMENT AND PREVENTION OF CHRONIC RECURRENT SURGICAL INFECTION

G.E. Karapetyan  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The article presents the data on treatment results of 38 patients with chronic recurrent surgical infection (furunculosis). The positive results conditioned by combined use of intravenous autohemotherapy with ozone oxidized blood (150 ml) and extracorporeal low-intensity laser radiation of venous autoblood during 7-10 days were received. Application of the above described scheme of treatment allowed to reduce the time of treatment of patients with furunculosis in the average by 7 days and to decrease the number of recurrences up to 14.3%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Август В.К., Хусаинов И.И. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургическом отделении: метод. пособие / Ульянов. мед. ун-т. — Ульяновск, 1995. — 20 с.
2. Азизов Г.А. Лазерная фотокоррекция микроциркуляторных расстройств у больных с хронической артериальной ишемией нижних конечностей: Автореф. дис.... канд.мед.наук. — М., 1991. — 22 с.
3. Глухов А.А., Глянец В.П., Мошуров И.П. Применение новых технологий при лечении раневого процесса // Воронежская областная клиническая больница: специализированная медицинская помощь: Сб. науч. ст. — Воронеж, 1996. — С.360-364.
4. Vacci V. Ozonotherapy today // Proceeding of the XII World Congress. — Lille (France), 1995. — Vol. 3. — P.13-29.
5. Hwang, S.M., Chen C.Y., Chen S.S. Chitinous materials inhibit nitric oxide production by activated RAW 264.7 macrophages // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 271, № 1. — P.229-233.
6. Kratz G., Back M., Arander C., Larm O. Immobilised heparin accelerates the healing of human wounds in vivo // Scand.J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. — 1998. — Vol. 32, № 4. — P.381-385.
7. Loke W.K., Lau S.K., Yong L.L et al. Wound dressing with sustained anti-microbial capability // J. Biomed. Mater. Res. — 2000. — Vol. 53, № 1. — P.8-17.
8. Rilling S. Historical view of the developments of medical ozone therapy // Proceeding of the VII World Congress. — Tokio, 1995. — P.11-24.
9. Wound dressing with sustained anti-microbial capability / W.K. Loke, S.K. Lau, L.L. Yong et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2000. — Vol.53, № 1. — P.8-17.

© НИКОЛАЕВА С.С. — 2006

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КРАПИВНИЦЫ

С.С. Николаева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

**Резюме.** Представлены результаты обследования и лечения больных хронической рецидивирующей крапивницей, у которых была выявлена патология органов пищеварения. Установлено, что более эффективным методом лечения крапивницы является комплексная терапия антигистаминными, гормональными препаратами в сочетании с гепатопротекторами, антацидами и энтеросорбентами. Возможно альтернативное лечение гистамином.  
**Ключевые слова.** Крапивница, лечение.

В структуре аллергических заболеваний кожи первое место у детей занимает атопический дерматит, а у взрослых — крапивница [2].

Крапивница характеризуется высыпаниями остро-воспалительных элементов — волдырей разной формы и величины, сопровождающихся зудом.

Традиционно выделяют острую и хроническую формы крапивницы. Диагноз острой крапивницы предполагает продолжительность заболевания менее шести недель. Хроническая крапивница характеризуется возникновением зудящих волдырей более шести недель [1,4].

Крапивница может быть самостоятельной нозологической формой, а может выступать и как симптом целого ряда заболеваний [1,4].

Ключевое значение в патогенезе крапивницы имеет дегрануляция тучных клеток с высвобождением гистамина. При хронической рецидивирующей крапивнице возможны как иммунологические, так и неиммунологические механизмы активации тучных клеток. Одной из причин неиммунологической хронической крапивницы могут быть заболевания органов пищеварения [3,5,6].

Цель и задачи: оценить эффективность различных методов лечения хронической рецидивирующей крапивницы у больных, имеющих патологию органов пищеварения.

#### Материалы и методы

Всего обследовано 75 больных с хронической рецидивирующей крапивницей. Длительность заболевания составляла от 2 до 10 и более лет с периодами обострения и ремиссии, в стационар больные поступали после безуспешного амбулаторного лечения антигистаминными препара-

тами 1 и 2 поколения. Кожные элементы были синюшно-багрового цвета, нередко сливного характера, сопровождающиеся мучительным зудом и жжением. Аллергологическую диагностику проводили с использованием стандартных бытовых, эпидермальных, пылевых, пищевых и грибковых аллергенов. Клиническое, биохимическое и инструментальное обследование органов пищеварения проводилось с использованием следующих тестов: определение билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, АлАТ и АсАТ, тимоловой пробы, общего белка и белковых фракций. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате «Алока-630», динамическая гамма-сцинтиграфия печени и желчного пузыря с  $I^{131}$ -бенгальским розовым — на гамма-камере «LFOZ» фирмы «SERL», фиброгастроскопия — гастродуоденоскопом фирмы «Олимпус». По показаниям проводилась ректосигмоидоскопия и колоноскопия. Больные осматривались гастроэнтерологом.

Группе больных с патологией органов пищеварения назначалось голодание в течение 3 дней как метод полной элиминации аллергенов. Во время голодания больные употребляли до 1,5–2 литров кипяченой воды в сутки, дважды в день принимали гигиенический душ и очистительные клизмы. При неэффективности голодания больным назначалась комплексная терапия антигистаминными препаратами для парентерального введения (супрастин, тавегил), преднизолоном в дозе от 15 до 30 мг в сутки, при необходимости гепатопротекторами, ферментными препаратами, антацидами и энтеросорбентами. Проводилось лечение гистамином.

#### Результаты и обсуждение

Патологию органов пищеварения, таких как хронический гастрит, холецистит, гепатит, выявили у 56 больных, что составило 74,7% от числа обследованных. Аллергологические тесты с бытовыми, эпидермальными, пылевыми, грибковыми аллергенами были у них отрицательными. У 15,6% больных хронической рецидивирующей крапивницей, имеющих патологию органов пищеварения, после голодания как элиминационного

теста наблюдалось улучшение: исчезновение волдырных высыпаний. При неэффективности голодания больным назначалась комплексная терапия лекарственными препаратами. У 73,2% больных после данной терапии исчезли кожные высыпания, уменьшились жалобы на диспепсию, боли в эпигастрии, правом подреберье.

Группе больных, у которых не было отмечено положительного эффекта при комплексной терапии, было проведено лечение гистамином. Предполагается, что при его введении в организме вырабатываются антигистаминовые антитела и повышается способность сыво-

ротки инактивировать свободный гистамин. У 13 из 15 больных волдырные элементы исчезли на 2-3 день лечения. И только 2 больных были выписаны без улучшения.

Наиболее эффективным способом лечения хронической рецидивирующей крапивницы является комплексная терапия заболеваний органов пищеварения в сочетании с антигистаминными и гормональными препаратами. При отсутствии эффекта от проводимой терапии возможно использование гистамина как альтернативного метода лечения хронической рецидивирующей крапивницы.

## THE RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF THE CHRONIC RELAPSING URTICARIA

S.S. Nikolaeva

(Irkutsk State Medical University)

Results of inspection and treatment of patients with chronic relapsing urticaria in which the pathology of digestion has been revealed, are submitted. It has been defined, that more effective method of treatment of urticaria is complex therapy with antihistamine, hormonal preparations in a combination with hepatoprotectors, antacids and enterosorbents. The alternative treatment by histaminum is possible.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Крапивница // Лечащий врач. – 2003. – С.10-15.
2. Лусс Л.В. Современные представления о патогенезе и принципах терапии крапивницы и ангионевротических отеков Квинке // Лечащий врач. – 2001. – № 4. – С.26-29.
3. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость // Качество жизни «Медицина». – 2005. – Т. 11, № 4. – С.35-40.
4. Феденко Е.С. Крапивница – актуальная проблема клинической аллергологии // Аллергология. – 2002. – С.31-37.
5. Клинические реакции на пищу / Под ред. М.Х. Лессоф. – М.: Медицина, 1986. – 254 с.
6. Wedi B., Wagner S., Werfel T. et al. Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1998. – Vol. 116, № 4. – P.288-294.

© КАРНАУХОВА Е.А., ВЯЗЬМИН А.Я., ГАЗИНСКИЙ В.В. – 2006

## КОМПЛЕКСНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Е.А. Карнаухова, А.Я. Вязьмин, В.В. Газинский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра ортопедической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. А.Я. Вязьмин)

**Резюме.** В работе проанализированы методы комплексного лечения больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

**Ключевые слова.** Височно-нижнечелюстной сустав, методы ортопедического стоматологического лечения, электромиостимуляция, магнитотерапия, ультразвук.

Синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава является одной из наиболее распространенных суставных патологий, Он является обычным функциональным суставным расстройством, с которыми часто приходится встречаться врачам стоматологам различного профиля.

Существующие взгляды на возникновение синдрома дисфункции практически охватывают все стороны жизни человека, где любой из неблагоприятных факторов может стать причиной болезни.

К этиологическим моментам относят: нарушение психоэмоционального состояния человека, травмы зубочелюстно-лицевой системы, самостоятельные заболевания мышц, зубочелюстные аномалии, дефекты зубных рядов, нерациональное или не качественно проведенное ортопедическое лечение, нарушение окклюзионных взаимоотношений зубных рядов вследствие заболеваний пародонта или нарушения процесса физиологической стираемости зубов, общего поражения сус-

тавов, а также как проявление функциональных нарушений организма обусловленные заболеваниями внутренних органов.

У отдельных больных симптомы могут спонтанно появляться на фоне полного здоровья и также неожиданно исчезать, имея при этом характерную особенность, возникнуть вновь при том в самый неподходящий момент. Часто проведенное лечение позволяет на некоторое время устранить боль и неприятные ощущения в суставе, которые через некоторое время появляются вновь.

Боль является одним из симптомов заболевания, при этом она может быть настолько значительной, что у больных происходит нарушение функции жевания, глотания и речи. Она также может быть самостоятельным проявлением синдрома дисфункции или сочетаться со звуковыми явлениями в суставе и ограничением открывания рта [1].

Целью настоящего исследования явилось разработ-

ка и внедрение комплексного метода лечения синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложнённого болевыми ощущениями.

#### Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 175 больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, из них 33 человека были мужчины и 142 женщины.

Всем больным, наряду с общепринятыми поликлиническими методами обследования, проводилась лазерная диагностика функционального состояния жевательных мышц по специально разработанной методике.

Для визуализации положения внутрисуставного диска у 23 больных использовали метод магнитно-резонансной томографии. Данное исследование позволяет получать высококачественное изображение костных и мягкотканых суставных элементов. Для диагностики внутрисуставных функциональных расстройств он является более предпочтительным, чем компьютерная рентгеновская томография [2,3].

Комплексное лечение проводили с применением ортопедических и физиотерапевтических методов. Ортопедическое лечение больных заключалось в проведении избирательного пришлифывания зубов, изготовления окклюзионных шин, при включённых дефектах зубных рядов проводили протезирование цельнолитыми металлокерамическими мостовидными конструкциями, при концевых изготавливали бюгельные протезы с фиксацией на аттачменах.

Из физиотерапевтических методов применяли электромиостимуляцию, магнитотерапию, ультразвуковую терапию в сочетании с лазерным воздействием. Для устранения болевых ощущений непосредственно в суставе мы использовали портативный электростимулятор. Применяли электрические биполярные импульсы прямоугольной формы, длительностью 50-150 мкс. и частотой 6-10 Гц, сила тока составляла до 60 мА, оптимальный режим воздействия подбирали, индивидуально устанавливая при этом порог болевой чувствительности. Действие электрического тока определяли по субъективным ощущениям больного «безболезненная непрерывная импульсация» под активным электродом. Стимуляция продолжалась в течение 20-25 мин.

Магнитотерапию проводили, используя аппарат «Градиент -1», индукция составляла от 15 до 20 мТл (наилучший эффект получали при 20 мТл), использовали режим импульсного тока 1:1. Время воздействия составляло 20 мин. при нормальном артериальном давлении, при гипотонии – не более 10 мин., датчики накладывали на область сустава и жевательных мышц.

Для ультразвуковой терапии использовали аппарат УЗТ – 1.02С, площадь излучателей составляла от 3 до 7 кв.см., интенсивность излучения от 0,4 до 1 Вт/кв.см., при острых болях интенсивность была в пределах от 0,4 до 0,7 Вт/кв.см. Воздействие ультразвуковых волн составляло по 8 мин. на каждую сторону.

Для лазерной диагностики и лазеротерапии использовали гелий-неоновый лазер ЛТМ-001, максимальная мощность излучения на выходе из наконечника световодного кабеля составляла не менее 0,5 Вт, рабочая длина волны 0,63 мкм, потребляемая мощность не более 40 Вт. Время воздействия пучка 1,5-2 мин., лазерный луч направляли на височно-нижнечелюстной сустав и жевательные мышцы снаружи через кожу и непосредственно из полости рта. Взаимодействие излучения с тканями структурами опре-

деляли по субъективным симптомам больного: «ощущение тепла, покалывания, распирания, резкой неожиданной боли». На курс лечения назначали от 12 до 15 процедур, осуществили 1849 воздействия на сустав и мышцы.

#### Результаты и обсуждение

Анализ данных проведённого исследования показал, что болевые симптомы возникают не только при движении нижней челюсти во время разговора или жевания. В состоянии покоя человек не может найти для неё оптимальное положение, при котором он не испытывал бы боли или она была незначительной. Без проведения лечебных мероприятий или применения их в не полном объёме болевые симптомы могут уменьшаться по степени интенсивности и перейти в стадию хронической, скрытой боли, которая проявляется неожиданно при совершении неловкого движения нижней челюстью во время разговора или жевания.

При синдроме дисфункции сустава боль, возникающая при открывании рта и движениях нижней челюсти, является одной из причин, которая препятствует проведению ортопедического лечения в полном объёме. Одним из источников боли являются уплотнения мышечной ткани, которые в литературе получили название триггерных точек (ТТ) или «точек заклинивания». ТТ изменяют сократительную способность жевательных мышц и соответственно их функциональное состояние. Особый интерес в этом отношении представляет верхний пучок латеральной крыловидной мышцы, который прикрепляется непосредственно к переднему полюсу внутрисуставного диска и ТТ, локализованные в нём, отражают боль непосредственно в сустав. Из 175 больных, боль, локализованная только в латеральной крыловидной мышце, была у 93, в медиальной крыловидной мышце – у 79.

Верхний пучок латеральной крыловидной мышцы не имеет антагониста и при его сокращении противодействие, этому сокращению, оказывает эластичная двухслойная зона, расположенная в месте прикрепления заднего полюса диска.

Укорочение мышцы вследствие образования ТТ изменяет местоположение внутрисуставного диска, при этом возникает нарушение равновесия между верхним пучком латеральной крыловидной мышцы с одной стороны и двухслойной зоной с другой.

Нормализация функционального состояния латеральной крыловидной мышцы, без лечебных мероприятий, занимает длительный период и при этом не всегда приводит к восстановлению своего прежнего состояния. Это является источником постоянных болей, которые локализуются не только в области.

## COMPLEX METHODS OF TREATMENT OF A SYNDROME OF DYSFUNCTION OF TEMPORO-MANDIBULAR JOINT

Е.А. Karnauhova, A.J. Vjazmin, V.V. Gazinsky  
(Irkutsk State Medical University)

In work the methods of complex treatment of patients with a syndrome of dysfunction of temporo-mandibular joint are analysed.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хватова В.А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии. – Н-Новгород, 1996. – С.72-77.
2. James V. Manzione Internal Derangements of the Temporo-

- mandibular Joint: Diagnosis by Direct Sagittal Computed Tomography // Radiology. – 1984. – Vol. 138. – P.111-115.
3. Richard W. Katzberg, Russel W. Bessette, Ross H. Tallents. Normal and Adnormal Temporomandibular Joint // Radiology. – 1986. – Vol. 158. – P.183-189.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И *CANDIDA ALBICANS* НА РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРФОРАТИВНЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

В.И. Мидленко, А.Л. Чарышкин

(Ульяновский государственный университет, и.о. ректора – Т.З. Биктимиров, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Мидленко)

**Резюме.** Проводили исследование на наличие хеликобактерной инфекции и *Candida albicans* у 286 больных, использовали цитологический метод, для которого слизь брали в 4 участках каждого отдела желудка (малая и большая кривизна, передняя и задняя стенки), и хеликобактер-тест, а также интраоперационно мазки на наличие *Candida albicans* с перфоративного отверстия. При сочетанных осложнениях у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами (перфорация и кровотечение, перфорация и стеноз) интенсивность обсемененности *H. pylori* 3 степени наблюдалась у 93,3% больных. Между размером перфоративного отверстия и степенью обсемененности выявлена корреляционная зависимость ( $r=0,692$ ). Больных с длительно не заживающими язвенными дефектами или часто рецидивирующей язвой необходимо обследовать на наличие *Candida albicans*, а при выявлении проводить противогрибковое лечение. **Ключевые слова.** Перфоративные гастродуоденальные язвы, хеликобактерная инфекция, *Candida albicans*, сочетанные осложнения.

При прободных пилородуоденальных язвах инфицированность *H. pylori* (Нр) достигает 100% [1]. Персистенция Нр в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) существенно повышает риск развития язвенной болезни (ЯБ) и ее осложнений [2]. Значение Нр в этиологии и патогенезе язвенной болезни в настоящее время признается подавляющим большинством отечественных и зарубежных ученых [3,4,5]. В тоже время, патогенетическое влияние хеликобактерной инфекции на развитие осложнений у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами не изучено. Не изучено так же влияние *Candida albicans* на течение язвенной болезни ДПК и желудка, осложненной перфорацией.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением в период с 1990 г. по 2006г. находилось 300 больных после ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. До и после оперативного лечения мы проводили исследование на наличие хеликобактерной инфекции и *Candida albicans* у 286 (95,3%) больных. Для определения *H. pylori* использовали два метода: хеликобактер-тест, принцип которого заключается в регистрации специфической уреазной активности биоптата или гомогената, обусловленной присутствием хеликобактерной инфекции, и цитологический, при котором слизь брали в 4 участках каждого отдела желудка (малая и большая кривизна, передняя и задняя стенки). Различали 3 степени интенсивности обсеменения слизистой желудка при цитологическом исследовании мазков-отпечатков: I степень – до 20 микробных клеток в поле зрения при малом увеличении микроскопа, II степень – 21-40 микробных клеток, III степень – 41-60 микробных клеток в поле зрения. Микологическое обследование было основано на изучении биосубстратов культуральным и микроскопическим методами (мазки из зева, соскоб с языка, перфоративного отверстия), а также на постановке теста ИФА с *C. albicans*. Для культуральных исследований использовали среду Сабуро, а для цитологических – окраску гематоксилин-эозином и по Романовскому-Гимзе.

### Результаты и обсуждение

Положительный результат эндоскопических исследований на наличие Нр до операции у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами был получен у 261 (91,2%) больных. У 25 (8,8%) больных Нр не обнаружен, в данной группе язвенная болезнь впервые проявила себя перфорацией у 18 (72%), преобладали

больные молодого возраста (от 18 до 32 лет).

У 119 (45,6%) больных хеликобактерная инфекция выявлена с преобладающей интенсивностью обсеменения I степени.

При сочетанных ulcerогенных осложнениях в 45 (17,2%) случаях (перфорация и кровотечение, перфорация и стеноз) интенсивность обсемененности хеликобактериями 3 степени наблюдалась у 42 (93,3%) больных. У больных с перфоративным отверстием более 0,5 см возрастает III степень обсемененности Нр (табл. 1).

Между размером перфоративного отверстия и 3 степенью обсемененности Нр выявлена прямая корреля-

Таблица 1

**Зависимость между обсеменением Нр и размером перфоративного отверстия**

Степень обсеменения Нр	Размер перфоративного отверстия, см			
	0,1-0,3	0,3-0,5	0,5-1,0	>1,0
1 степень	119 (45,6%)	24 (9,2%)	-	-
2 степень	42 (16,1%)	9 (3,4%)	3 (1,1%)	-
3 степень	-	2 (0,8%)	11 (4,2%)	51 (19,6%)

ционная зависимость ( $r=0,692$ ). У больных с 1 и 2 степенью обсемененности Нр зависимость между величиной перфоративного отверстия и степенью обсемененности не выявлена.

Положительный результат *Candida albicans* обнаружен у 96 (36,7%) больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. У всех 45 больных с сочетанными ulcerогенными осложнениями присутствовала *Candida albicans*.

В группе больных с язвенной болезнью желудка и ДПК, осложненной перфорацией с наличием *Candida albicans*, по сравнению с контрольной группой, где отсутствовали *Candida albicans*, отмечали статистически достоверные отклонения в Т-системе иммунитета – уменьшение процентного и абсолютного содержания CD3-лимфоцитов ( $36,3 \pm 4,6\%$ ,  $0,64 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), а также снижение иммунорегуляторного индекса ( $1,3 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ ) за счет относительного уменьшения количества CD4-лимфоцитов крови ( $21,2 \pm 4,1\%$ ,

$p < 0,05$ ). Снижение показателей Т-системы иммунитета в группе больных с наличием *Candida albicans* подтверждает данные об иммуносупрессивном воздействии резорбции в кишечнике метаболитов *Candida*.

Традиционная противоязвенная, антихеликобактерная терапия проводилась с третьих суток у 300 больных после ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Из них с язвенной болезнью желудка, осложненной перфорацией, было 39 больных, с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией – 261. В сроки от 5 до 12 лет, после ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки обследовано 60% больных.

Согласно предложенной шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева (1979), в первую диспансерную группу (отличные результаты) входили 64 (21,3%) больных, во вторую (хорошие результаты) – 42 (14%), в третью группу (удовлетворительные результаты) – 68 (22,7%), и в четвертую (плохие результаты) – 126 (42%) больных.

Больные первой диспансерной группы в осенне-весенний период проходили обязательные осмотры и ФГДС два раза в год. При этом в случае необходимости брали биоптаты слизистой оболочки желудка и ДПК. Поверхностный хронический гастрит был выявлен у 43 (67,2%) больных, гипертрофический – у 21 (32,8%). Язвенных дефектов в гастродуоденальной зоне выявлено не было, рубцовая деформация выражена умеренно. При опросе жалоб эти больные не предъявляли. Профилактическая противоязвенная терапия в осенне-весенний период проведена всем больным.

Больные второй диспансерной группы после контрольных осмотров весной и осенью, а также после эндоскопических исследований, по показаниям проходили дополнительное обследование. Им выполняли исследования желудочной секреции, рентгеноскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, лабораторные исследования (общеклинические и биохимические анализы крови). При опросе больных выявлены жалобы на периодически возникающее чувство дискомфорта в верхней половине живота и изжогу. Эндоскопическое исследование позволило выявить хронический гастрит у 22 (52,4%), гипертрофический – у 20 (47,6%), дуоденогастральный рефлюкс – у 9 (21,4%) больных, рубцовая деформация выражена умеренно. При рентгенологическом исследовании у больных данной группы клинически значимых моторно-эвакуаторных нарушений в верхних отделах пищеварительного тракта не выявлено. Всем больным с обострением хронического гастрита и дуоденогастрального рефлюкса проводилась патогенетическая терапия. Рецидива язвенной болезни не наблюдалось.

Больные третьей диспансерной группы обследованы комплексно с использованием ФГДС, рентгеноскопии, оценки желудочной секреции, УЗИ гастродуоденальной и панкреатобиллиарной зон. Опрос данных больных показал наличие умеренного болевого синдрома, изжоги. Эндоскопическое исследование позволило выявить хронический гастрит у 21 (30,9%) больных, гипертрофический – у 11 (16,2%), эрозивный гастрит – у 35 (52,9%), ДГР – у 17 (25%) больных, рубцовая деформация была выражена значительно. При рентгенологическом исследовании у больных данной груп-

пы клинически значимых моторно-эвакуаторных нарушений в верхних отделах пищеварительного тракта не выявлено.

Всем больным с обострением эрозивного гастрита и дуоденогастрального рефлюкса проводилась патогенетическая терапия. Рецидив язвенной болезни наблюдался у 29 (42,6%) больных, при длительно не заживающих язвенных дефектах и двукратном рецидиве больные переводились в четвертую группу, по показаниям назначали повторное оперативное лечение.

У больных в четвертой диспансерной группе обследование проводилось комплексное, с использованием ФГДС, рентгеноскопии, оценки желудочной секреции, УЗИ гастродуоденальной и панкреатобиллиарной зон. Опрос данных больных показал наличие постоянного болевого синдрома, изжоги. Эндоскопическое исследование позволило выявить хронический гастрит у 11 (8,7%) больных, гипертрофический – у 12 (9,5%), суб- и атрофический гастрит – у 29 (23%), эрозивный гастрит – у 74 (58,8%), ДГР – у 39 (31%) больных, рубцовая деформация выражена значительно. При рецидиве язвенной болезни у 125 (99,2%) больных эндоскопическая картина характеризовалась следующими признаками: плотные отечные, приподнятые края язвы, легко ранимые при контакте с эндоскопом, дно язвы было покрыто желтовато-белым налетом, отмечалась конвергенция складок слизистой оболочки. У 19 больных с рецидивом язвы выявлялся ДГР. Рентгенологическое исследование показало замедление эвакуации из желудка. Проводилась комплексная патогенетическая противоязвенная, антихеликобактерная. Однако рекомендации не всеми больными соблюдались, прием препаратов был не регулярным. После двукратного рецидива 34 больных были направлены на повторное оперативное лечение.

У 22 больных четвертой диспансерной группы с часто рецидивирующими и длительно незаживающими язвами, с сочетанными осложнениями на фоне антихеликобактерной квадротерапии, после радикального лечения проведены бактериологические, цитологические, гистологические исследования резецированного желудка и в 21 случае выявлена *Candida albicans*.

Таким образом, при сочетанных ulcerогенных осложнениях у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами (перфорация и кровотечение, перфорация и стеноз) интенсивность обсемененности *H. pylori* 3 степени наблюдалась в 93,3% случаев. Между размером перфоративного отверстия и 3 степенью обсемененности *H. pylori* выявлена прямая корреляционная зависимость ( $r=0,692$ ).

Больных с длительно не заживающими язвенными дефектами или часто рецидивирующей язвой, необходимо обследовать на наличие *Candida albicans*, а при выявлении проводить противогрибковое лечение.

Таким образом, 3 степень интенсивности обсемененности *H. pylori* наблюдается у 93,3% больных с перфоративными гастродуоденальными язвами при наличии сочетанных ulcerогенных осложнений, коэффициент корреляции между размером перфоративного отверстия и 3 степенью обсемененности  $r=0,692$ . *Candida albicans* у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами выявляется у 36,7%, а с сочетанными ulcerогенными осложнениями достигает 100%.

## PATHOGENETIC INFLUENCE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS AND CANDIDA ALBICANS ON DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PERFORATIVE GASTRODUODENAL ULCERS

V.I. Midlenko, A.L. Charyshkin  
(Uljanovsk State University)

There has been investigated the presence of *Helicobacter pylori* and *Candida albicans* in 286 patients, used a cytologic method, for which slime was taken in 4 sites of each department of a stomach (small and big curvature, front and back walls), and the *Helicobacter pylori*-test, and also intraoperative smear on presence *Candida albicans* with perforations apertures. In combined complications in patients with perforations gastroduodenal ulcers (punching and a bleeding, punching and stenosis) intensity of dissemination *H. pylori* 3 degrees was observed in 93,3% of patients. Between the size perforations apertures and a degree of dissemination correlation dependence ( $r=0,692$ ) is revealed. The patients with ulcer defects, unhealing for a long period, and of ten relapsing ulcers should be examined on the presence of *Candida albicans*, and is case of revealing antifungal treatment should be conducted.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бадабанова Р.М. и др. // Клин. фармакол. и тер. — 2000. — Т. 1, № 9. — С.42-44.
2. Качев А.В., Пасечников В.Д., Чернов В.Н. и др. Оценка отдаленных результатов эрадикационной терапии и качества жизни у больных язвенной болезнью, осложненной кровотоком или перфорацией // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 6. — С.43-50.
3. Лебедев Л.В. // Вестн. хир. — 1995. — Т. 154, № 4-6. — С.122-123.
4. Henriksson A.E., Edman A.C., Held M., Wadstrom T. *Helicobacter pylori* and acute bleeding peptic ulcer // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 7. — P.769-771.
5. Tytgat G.N.J. Treatment of Peptic Ulcer // *Digestion.* — 1998. — Vol. 596. — P.447-452.

© АРТЕМЬЕВ С.А., КАМЗАЛАНОВА Н.И., БУЛЫГИН Г.В., НАЗАРОВ И.П. — 2006

## СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ СТРЕССПРОТЕКТОРАМИ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ

С.А. Артемьев, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин, И.П. Назаров

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра клинической иммунологии, зав. — д.м.н., проф. Г.В. Булыгин, кафедра анестезиологии и реаниматологии №1, зав. — д.м.н., проф. И.П. Назаров)

**Резюме.** Выявлено, что использование стресспротекции препаратами далагрина, клофелина и пентамина при лечении детей с тяжелой ожоговой травмой привело к снижению выраженности патологических сдвигов в иммунном статусе, предотвращению истощения компенсаторных возможностей иммунной системы. Применение данной методики лечения способствовало снижению выраженности эндотоксикоза, а также частоты и тяжести токсических и гнойно-септических осложнений.

**Ключевые слова.** Стресспротекция, ожоговая травма, далагрин, клофелин, пентамин, иммунная система.

К числу тяжелых травм, сопровождающихся повреждением кожных покровов, выраженной интоксикацией, частыми инфекционными осложнениями, относятся термические поражения. Основной особенностью течения ожоговой болезни у детей, в отличие от взрослых является недостаточная функциональная и анатомическая зрелость органов и тканей, незавершенность становления всех видов метаболизма. Регуляторные механизмы организма ребенка недостаточно устойчивы в условиях стресса, а органы и системы имеют ограниченные компенсаторные возможности [2,3].

В современной литературе основное внимание уделено изучению состояния иммунитета у детей в период ожогового шока [4]. Состояние иммунной системы в более поздние сроки ожоговой болезни изучено недостаточно. О важности этой проблемы свидетельствует еще и то, что среди больных с ожоговой травмой дети составляют до 35% [1,4].

Цель настоящего исследования — выявление особенностей состояния иммунной системы в разные периоды ожоговой болезни у детей и различий в реакции иммунной системы при проведении стандартной терапии и при использовании стресспротекции далагрином, клофелином и пентамином.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы дети с ожоговой травмой в возрасте от 1 до 12 лет. У больных, вошедших в работу, на момент получения травмы отсутствовали какие-либо интеркуррентные заболевания. Дети сравниваемых групп были сопоставимы по факторам, способным влиять на исход травмы: возраст, пол, площадь и глубина поражения кожи, степень тяжести ожогового шока, характер проведения противошоковой терапии.

В 1-ю группу вошли 16 детей с тяжелым ожоговым шоком, которым проводилась традиционная терапия без использования в схеме лечения стресспротекторов. Инфузионная терапия в первые сутки проводилась по схеме Evans с физиологической потребностью по возрасту. Кроме того, схема лечения включала: анальгезию и седацию, улучшение реологических свойств крови, перевязку ожоговых ран; по показаниям — некротомию.

Основными компонентами традиционной терапии в периоде острой ожоговой токсемии и септикотоксемии были: инфузионно-трансфузионная терапия, детоксикация, энтеральное и парентеральное питание, антибактериальная терапия, коррекция реологических свойств крови, антикоагулянты, энтеросорбция, хирургическое лечение ран.

Во 2-ю группу были отобраны 20 детей с тяжелым ожоговым шоком, в лечении которых, наряду с традиционной терапией, применялись препараты далагрина, клофелина и пентамина. Иммунокорректирующая терапия в обеих группах обследуемых детей не проводилась.

Контролем, для определения нормальных показателей иммунитета, служили данные 25 практически здоровых

детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Изучение состояния иммунной системы проводилось путем забора крови для исследования иммунного статуса у больных на 1, 7, 14, 21 сутки с момента получения травмы. Данные сроки соответствуют основным периодам течения ожоговой болезни.

При иммунологическом исследовании производился анализ состояния клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета методом непрямого флуоресценции с мышинными моноклональными антителами. Результаты проведенных исследований обработаны с использованием методов статистического анализа, применяемых в биологии и медицине. Учитывались и анализировались следующие основные параметры: среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего арифметического (m). Проводилась оценка достоверности различий между показателями каждой группы, которая определялась при помощи t-критерия Стьюдента, при числе обследованных в группах менее 30 человек – с применением критерия ван-дер-Вардена.

Методика применения, даларгина, клофелина и пентамина на фоне комплексной терапии ожоговой болезни заключается в следующем: детям из группы 2 дополнительно на фоне принятой в отделении терапии ещё до выведения больного из состояния ожогового шока начинали непрерывно внутривенно вводить отечественный аналог лей-энкефалина – даларгин со скоростью 3,0 мкг/кг/час. По достижении положительных значений ЦВД терапию дополняли введением центрального  $\alpha_2$ -адреномиметика клофелина со скоростью 0,3 мкг/кг/час. После выведения больного из состояния ожогового шока клофелин отменяли и начинали вводить внутримышечно ганглиоблокатор пентамин в дозе 1,5 мкг/кг/сутки 4 раза.

#### Результаты и обсуждение

Анализ показателей иммунного статуса обследованных детей в 1-ый день после ожога свидетельствовал о довольно значительных изменениях во всех функциональных звеньях иммунной системы.

Помимо лимфопении, у больных обеих групп наблюдалась уменьшение количества CD3-лимфоцитов ( $P < 0,001$ ), почти двукратное снижение иммунорегуляторного индекса ( $P < 0,001$ ) за счет подавления дифференцировки CD4-популяции Т-клеток ( $P < 0,001$ ).

Относительное и абсолютное содержание CD19-лимфоцитов и в группе 1 (традиционное лечение), и в группе 2 (стресспротекция) сохранялось на уровне контроля. Дисгаммаглобулинемия проявлялась падением уровней IgA и IgG ( $P < 0,001$ ) при значительном увеличении концентрации IgE ( $P < 0,001$ ). Отмечалось также снижение поглотительной активности фагоцитов, о чем свидетельствовало почти полуторократное уменьшение

фагоцитарного индекса ( $P < 0,001$ ).

Седьмые сутки послеожогового периода (рис. 1, 3) у детей 1-ой группы характеризовались развитием абсолютной лимфопении ( $P < 0,05$  по отношению к контролю), снижением относительного ( $P < 0,001$  в сравнении с контролем и 1-ым днем) и абсолютного количества CD3-клеток ( $P < 0,001$  и  $P < 0,01$ ; соответственно). Сохранялся по отношению к контролю дисбаланс иммуно-

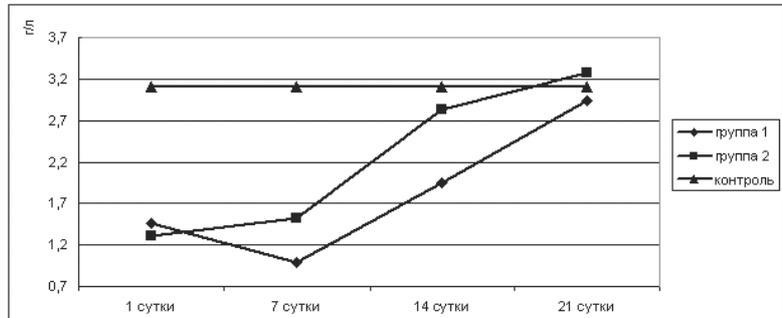


Рис. 2. Динамика уровня IgA.

регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Наблюдавшаяся в первые сутки дисгаммаглобулинемия еще в большей степени усугублялась (рис. 2). Падали уровни IgA ( $P < 0,001$  – с контролем и 1-ым днем) и IgG ( $P < 0,001$ ), нарастали концентрации менее специфичных иммуноглобулинов М ( $P < 0,001$ ) и Е ( $P < 0,001$ ). Достоверно ( $P < 0,001$ ) увеличивался объем

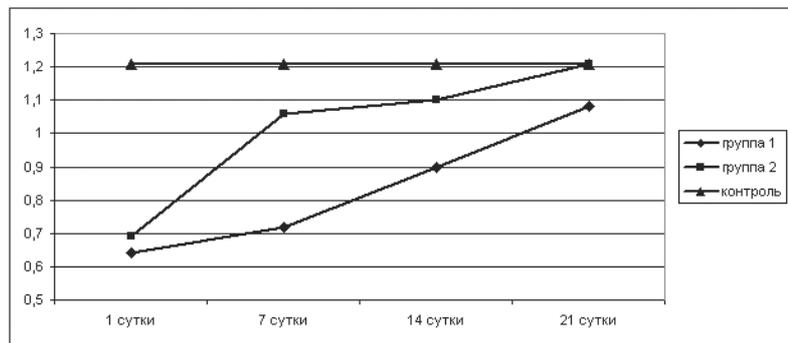


Рис. 3. Динамика уровня иммунорегуляторного индекса.

циркулирующих иммунных комплексов. Наблюдавшаяся в первые сутки дисгаммаглобулинемия еще в большей степени усугублялась. Падали уровни IgA ( $P < 0,001$  – с контролем и 1-ым днем) и IgG ( $P < 0,001$ ), нарастали концентрации менее специфичных иммуноглобулинов М ( $P < 0,001$ ) и Е ( $P < 0,001$ ). Достоверно ( $P < 0,001$ ) увеличивался объем циркулирующих иммунных комплексов (рис. 2).

Изменения параметров иммунного статуса детей, получавших на фоне стандартной терапии даларгин, клофелин и пентамин (группа 2), через 7 дней после ожога были выражены в меньшей степени, чем указанные нарушения иммунитета в первой группе. Достоверно возрастало абсолютное количество лимфоцитов ( $P < 0,01$ ), превышая уровень не только группы с традиционным лечением ( $P < 0,001$ ), но и контрольный показатель ( $P < 0,01$ ). Выше, чем в первой относительное и абсолютное содержание CD3-кле-

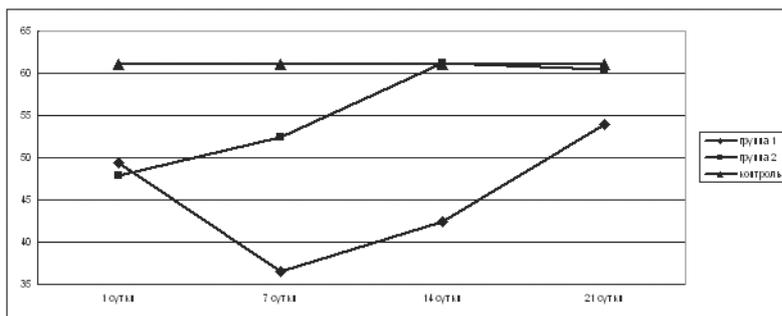


Рис. 1. Динамика уровня Т-лимфоцитов крови.

ток ( $P < 0,001$ ).

За счет увеличения количества популяции CD4-лимфоцитов ( $P < 0,01$ ) и стабильности содержания CD8-клеток, дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций значительно меньше (рис. 3), чем в первой группе ( $P < 0,001$ ).

Сохранялся на фоне стресспротекции нормальный относительный и абсолютный уровень CD19-лимфоцитов (по отношению к группе 1 –  $P < 0,001$  и  $P < 0,05$ ; соответственно). При этом, была менее выражена и дисгаммаглобулинемия. Уровни IgE ( $P < 0,001$ ) и ЦИК ( $P < 0,001$ ) существенно ниже, чем при традиционном лечении.

Патологические изменения 75,0% исследованных параметров иммунного статуса детей, получавших стандартное лечение, сохранялись и на 14-е сутки послеожогового периода. Низким оставалось относительное и абсолютное содержание CD3-лимфоцитов ( $P < 0,001$ ), повышенным – CD19 ( $P < 0,001$  и  $P < 0,01$ ; соответственно). За счет высокого количества популяции CD8-клеток продолжал регистрироваться иммунорегуляторный дисбаланс ( $P < 0,001$ ). На фоне нормализации концентрации IgG, сохранялся низкий уровень IgA – 62,4% от нормальных величин ( $P < 0,001$ ) и высокий – IgM ( $P < 0,001$ ) и IgE ( $P < 0,001$ ).

В обеих сравниваемых группах (1-ая и 2-ая) способность фагоцитов к презентации антигена по ХЛ к 14-му дню восстанавливалась, однако поглотительная функция оставалась низкой ( $P < 0,001$ ). При этом ниже последний показатель был в группе детей с традиционной терапией ( $P < 0,01$ ).

Использование стресспротекторных препаратов в комплексном лечении детей с тяжелым ожоговым шоком уже на 14-е сутки приводило к нормализации 56,3% исследованных параметров иммунного статуса. Следует отметить, что некоторые показатели, такие как абсолютное содержание лимфоцитов, процент CD4-клеток, концентрация IgG, даже превышали контрольные цифры ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,001$ ;  $P < 0,01$ ; соответственно).

На 21-ый день наблюдения в группе детей, где применялись препараты даларгина, клофелина и пентамина, происходило восстановление большей части изученных показателей иммунного статуса, тогда как при ис-

пользовании традиционной терапии – лишь трети из них.

В первой группе (стандартное лечение) по сравнению с контролем сохранялись относительная лимфопения ( $38,31 \pm 1,13\%$ ,  $P < 0,001$ ) и Т-лимфопения ( $P < 0,001$ ), низкий иммунорегуляторный индекс ( $1,08 \pm 0,03$ ,  $P < 0,05$ ), абсолютный В-лимфоцитоз ( $P < 0,05$ ). Оставались высокими концентрации IgM ( $1,20 \pm 0,05$ ,  $P < 0,001$ ) и IgE ( $71,13 \pm 2,94$ ,  $P < 0,001$ ) а уровень ЦИК превышал контрольный показатель на 47,4% ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что гиперергическая реакция симпатoadrenalовой системы у детей с тяжелым ожоговым шоком в ответ на выраженную антигенную стимуляцию (поврежденная ткань, токсины) приводит к грубым изменениям в функционировании иммунной системы за счет «истощения» ее адаптационных способностей и нарушению формирования адекватного иммунного ответа на инфекционный агент. Стандартная терапия не устраняет указанные патологические изменения даже к 21-му дню наблюдения.

Применение же препаратов, обладающих стресспротекторным эффектом, снижает гиперактивацию САС, что способствует более быстрому восстановлению функции иммунной системы (более половины исследованных параметров нормализуется к 14-му дню) и развитию полноценного ответа на возможную бактериальную агрессию, уменьшая, тем самым, количество инфекционных осложнений.

Применение в комплексном лечении детей с тяжелой ожоговой травмой препаратов, обладающих стресспротекторным эффектом (даларгин, клофелин, пентамин), способствует развитию полноценного ответа на возможную бактериальную агрессию, уменьшая, тем самым, количество токсических и гнойно-септических осложнений. В частности, в группе больных, где применялась традиционная терапия, отмечаются кровотечения из стрессовых язв ЖКТ, ожоговая энцефалопатия, бактериальный эндокардит, чаще встречаются такие осложнения как парез ЖКТ, пневмония, тогда как при использовании в схеме лечения препаратов даларгина, клофелина и пентамина данные осложнения встречаются реже или же вообще отсутствуют.

## CONDITION OF THE IMMUNITY AND ITS CORRECTION WITH STRESS PROTECTORS IN CHILDREN WITH SEVERE BURN TRAUMA

S.A. Artemyev, N.I. Kamzalakova, G.V. Bulygin, I.P. Nazarov  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

It was revealed that the use of stress protection by means of Dalargin, Clonidine, Pentamine for treatment of children with heavy burns lead to decrease of manifestation of pathologic shifts in immune status and prevention of dystrophy of compensatory immune system capabilities. The use of the above mentioned treatment approach contributed to decrease of endotoxemia and frequency of severity of toxic, purulent and septic complications.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков И.М., Ярилин А.А., Булетова Л.А. Интенсивное лечение тяжелообожженных. – М., 1992. – С.189-191.
2. Воздвиженский С.И., Окатьев В.С., Будкевич Л.И. и др. Структура летальности при ожоговой болезни у детей // Клиническая хирургия. – 1990. – № 3. – С.3-5.
3. Камиллов Ф.Х., Давлетов Э.Г., Сагидуллин Ф.А. Нарушения обмена веществ и его регуляции при ожоговой болезни в детском возрасте. Лекция для студентов, клинических ординаторов и врачей. – Уфа, 1990. – С.32.
4. Карваля Х.Ф., Паркс Д.Х. Ожоги у детей / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1990. – С.512.

## ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЖЕВАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Б.В. Дармаев, Ю.Л. Писаревский

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра ортопедической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. Ю.Л. Писаревский)

**Резюме.** Исследование жевательной системы у женщин русской и бурятской национальностей, страдающих синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, позволило выявить у них различия в характеристиках функции жевания и биоэлектрической активности жевательных мышц. Полученные результаты характеризуют функциональные особенности жевательного аппарата в этническом аспекте.

**Ключевые слова.** Височно-нижнечелюстной сустав, жевательные пробы, электромиография.

Вопросы изучения развития и течения синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (СД ВНЧС) продолжают оставаться актуальными в стоматологии. Доказано, что в основном данным заболеванием страдают девушки и молодые женщины [2,6,9]. Известно также, что у коренных народов Сибири имеются особенности клиники и патогенеза стоматологических заболеваний, возможно, обусловленных адаптивным и генетическим фоном [4,8]. Так, по данным А.В. Катышева, в Ненецком автономном округе дисфункциональные состояния височно-нижнечелюстного сустава были выявлены только в 19,4% случаев среди приезжего (преимущественно русского) населения [3].

Имея возможность этнических исследований в Забайкалье, мы решили изучить и сравнить функциональные особенности зубочелюстной системы у коренных жителей региона – бурят и у пришлого населения региона – русских. Не исключено, что у представителей разных этнических групп (бурят и русских) могут быть разные факторы резистентности к развитию патологии в ВНЧС или отсутствие таковых.

Целью исследования было изучение функциональных особенностей элементов жевательного аппарата в норме и при СД ВНЧС у женщин бурятской и русской национальностей.

### Материалы и методы

Для решения поставленных задач нами обследованы больные с СД ВНЧС, обратившиеся в стоматологическую клинику ЧГМА. Все они были коренными жителями Забайкальского региона.

По этнической принадлежности сформировали две клинические группы больных с признаками СД ВНЧС, не имеющих дефектов зубных рядов и патологии прикуса, с нормальным психосоматическим состоянием. Первую клиническую группу составили 20 женщин бурятской национальности, вторую – 26 русских женщин.

Также были сформированы две контрольные группы из 43 женщин, не имеющих дефектов зубных рядов и патоло-

гии прикуса, с нормальным психосоматическим состоянием и без признаков дисфункции ВНЧС. Первая контрольная группа состояла из 22 женщин бурятской национальности, вторая – из 21 русской женщины.

При формулировании диагноза пользовались Международной классификацией стоматологических болезней на основе МКБ-10 1997 года.

Функцию жевания исследовали с помощью жевательных проб по А.Н. Ряховскому [7]. Оценку функционального состояния жевательной системы осуществляли по трем основным показателям: жевательному эффекту, жевательной способности и жевательной эффективности.

Регистрацию биоэлектрической активности жевательной мускулатуры проводили методом глобальной электромиографии собственно жевательных и височных мышц с помощью аппаратно-программного диагностического комплекса «Нейромиостом» (ЦНИИ стоматологии МЗ РФ) при жевательной пробе и при максимальном напряжении мышц.

Статистический обсчет выполнялся с использованием пакета «Microsoft Excel Professional for Windows XP» с помощью метода вариационной статистики с определением различий по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ функционального состояния жевательного аппарата показал существенные различия характеристик эффективности функции жевания у женщин в этническом аспекте (табл. 1). Величины искомых параметров у женщин русской национальности при СД ВНЧС снижены по сравнению с таковыми у соответствующего контроля, а именно: жевательный эффект – на 11,7%, жевательная способность – на 24,2%, жевательная эффективность – на 15,3% ( $P < 0,05$ ).

У женщин-буряток, имеющих признаки дисфункции ВНЧС, параметры жевательного эффекта и жевательной эффективности достоверно не отличаются от таковых у здоровых женщин соответствующей этнической группы. При этом величина жевательной способности оказалась ниже на 12,8% ( $P < 0,02$ ), что связано с увеличением времени жевания тестовой порции. По-

Таблица 1

Сравнительная характеристика эффективности функции жевания в этническом аспекте ( $M \pm m$ )

Параметры	Этнические группы обследованных женщин				P
	женщины-бурятки		русские женщины		
	1-я контрол. (n = 22)	1-я клинич. (n = 20)	2-я контрол. (n = 21)	2-я клинич. (n = 26)	
Жевательный эффект (усл. ед.)	1,143±0,003	1,141±0,004	1,134±0,004	1,001±0,004**	<0,001
Жевательная способность (усл. ед.)	0,092±0,006	0,089±0,004*	0,087±0,003	0,066±0,002***	<0,001
Жевательная эффективность, (%)	48,10±3,22	45,24±2,41	46,52±2,09	38,33±2,12**	<0,001

**Примечание:** Здесь P – степени различий между показателями 1-й и 2-й клинических групп, где \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,02$ ; \*\*\* –  $P < 0,01$  – достоверные различия между клиническими группами и контролем.

Таблица 2

Временные и амплитудные показатели электромиограмм жевательных мышц при дисфункциях височно-нижнечелюстного сустава у женщин в этническом аспекте (M ± m)

Этнические группы	Собственно жевательные мышцы			Височные мышцы			Амплитуда колебаний ЭМГ при смыкании зубных рядов (мкВ)	
	период активности T <sub>акт.</sub> (с)	период покоя T <sub>пок.</sub> (с)	амплитуда колебаний ЭМГ (мкВ)	период активности T <sub>акт.</sub> (с)	период покоя T <sub>пок.</sub> (с)	амплитуда колебаний ЭМГ (мкВ)	СЖМ	ВМ
1-я контрол. (n = 22)	0,48±0,04	0,43±0,03	437,3±22,0	0,46±0,05	0,45±0,04	418,6±20,6	826,5±49,6	608,4±43,8
1-я клинич. (n = 20)	0,51±0,03	0,37±0,03	426,3±18,4	0,47±0,03	0,44±0,02	416,8±22,3	803,5±50,2	594,6±30,2
2-я контрол. (n = 21)	0,46±0,02	0,45±0,012	425,2±18,5	0,44±0,014	0,46±0,013	406,3±14,3	814,3±24,3	596,2±18,4
2-я клинич. (n = 26)	0,39±0,02** P < 0,01	0,49±0,021* P < 0,05	355,3±10,2** P < 0,001	0,41±0,012* P < 0,05	0,49±0,012* P < 0,05	347,3±11,0 P < 0,001	618,1±11,8*** P < 0,001	457,4±10,6*** P < 0,001

Примечание: Здесь \* – достоверность различий аналогичных параметров в сравниваемых этнических группах, где \* – P < 0,05; \*\* – P < 0,02; \*\*\* – P < 0,01. P – степени различий между показателями клинических групп с собственными контрольными. ЭМГ – электромиограмма, СЖМ – собственно жевательные мышцы, ВМ – височные мышцы.

казатели функции жевания в контрольных группах в этническом аспекте не имели значимых отличий.

Иная клиническая картина прослеживается при сравнении данных у женщин, страдающих СД ВНЧС. Так, у женщин русской национальности величины исследуемых параметров функции жевания снижены по сравнению с таковыми у женщин бурятской национальности, а именно: жевательный эффект – на 12,3%, жевательная способность – на 25,8%, жевательная эффективность – на 17,7%. Важным, на наш взгляд, является то, что у женщин русской национальности с СД ВНЧС эффективность и качество жевания снижаются по сравнению с этими параметрами у женщин бурятской национальности.

Анализ данных электромиографических исследований показал, что при сравнении контрольных групп не выявлено значимых отличий в показателях (табл. 2). У женщин бурятской национальности, имеющих признаки СД ВНЧС, увеличивается время активности (T<sub>акт.</sub>) и снижается время покоя (T<sub>пок.</sub>) собственно жевательных и височных мышц за один жевательный цикл. У женщин русской национальности происходит достоверное (P < 0,01) сокращение T<sub>акт.</sub> собственно жевательных и височных мышц на фоне достоверного (P < 0,05) увеличения протяженности T<sub>пок.</sub> исследуемых мышц. При этом наблюдаются существенные различия в амплитуде собственно жевательных и височных мышц справа и слева, что подтверждает наличие мышечного дисбаланса и функционально доминирующей стороны жевания. Средняя амплитуда колебаний биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц за один жевательный цикл при СД ВНЧС у женщин-буряток по сравнению с русскими женщинами превышает таковую в 1,2 раза.

Интересным, на наш взгляд, является и тот факт, что при волевом сжатии челюстей у женщин бурятской национальности при СД ВНЧС амплитуда колебаний биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц превышает таковую у женщин русской национальности в 1,3 раза. В контрольных группах аналогичные параметры у русских и бурят практически не отличаются.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о различных функциональных возможностях жевательного аппарата у представительниц сравниваемых этнических групп. Это подтверждается тем, что исследуемые параметры жевательного аппарата у женщин бурятской национальности практически не изменяются на фоне признаков дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Возможно, это обусловлено особенностями традиций и рациона питания у бурят, потребляющих много мяса и, следовательно, дающих большую нагрузку своему зубочелюстному аппарату [1,5]. Это позволяет предположить наличие существенно больших компенсаторных возможностей жевательного аппарата у представительниц бурятской национальности, очевидно, являющихся генетическими.

## CHANGE OF CHEWING FUNCTION IN TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

B.V. Darmaev, Y.L. Pisarevsky  
(Chita State Medical Academy)

The research of chewing system in the women of Russian and Buryat nationalities suffering with temporomandibular joint dysfunction has allowed to reveal in them distinctions in the characteristics of chewing function and bioelectrical activity of chewing muscles. The received results characterize functional features of the chewing device in ethnic aspect.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булаев В.М., Дашидондоков Ш.-Н.С. Образ жизни населения как отражение национальной самобытности (на примере бурят Восточного Забайкалья). – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2002. – 168 с.
2. Вязьмин А.Я. Диагностика и комплексное лечение синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 1999. – 42 с.
3. Катыхиев А.В. Клинико-физиологические и эпидемиологические аспекты патологии височно-нижнечелюстного сустава у жителей Европейского Севера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Архангельск, 2000. – 22 с.
4. Мастерова И.В., Перегудов А.Б., Лебедево И.Ю. и др. Расово-этнический морфометрический детерминизм фронтальных зубов // Рос. стом. журн. – 2001. – № 6. – С.42–44.
5. Пахутов А.Е. Традиционная пища монгольских народов как историко-этнографический источник: Автореф. дис. ... канд. ист. наук. – М., 1979. – 22 с.
6. Писаревский Ю.Л. Закономерности клинико-биохимических нарушений в патогенезе синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Чита, 2001. – 40 с.
7. Ряховский А.Н. Клинико-функциональная характеристика новой жевательной пробы для изучения состояния зубочелюстной системы и качественной оценки ортопедического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов, 1988. – 16 с.
8. Санжицыренова Т.И. Антропометрические параметры зубов, зубных рядов и апикальных базисов челюстей у бурят с физиологической окклюзией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 16 с.
9. Ahn S.J., Lee S.P., Nahm D.S. Relationship between temporomandibular joint internal derangement and facial asymmetry in women // Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. – 2005. – Vol. 128, № 5. – P.583–591.

© ПРОТОПОПОВА Н.В., МАРЯНЯН А.Ю., ДРУЖИНИНА Е.Б. – 2006

## ТЕЧЕНИЕ РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.В. Протопопова, А.Ю. Марянян, Е.Б. Дружинина

(Иркутского государственного медицинского университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова)

**Резюме.** В результате проведенного исследования не получено достоверных различий течения родов и послеродового периода у женщин с уреамикоплазменной инфекцией как с высокой, так и с низкой степенью контаминации, так и у женщин без урогенитальных инфекций.

**Ключевые слова.** Беременность, роды, послеродовый период, микоплазмоз.

Среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов большое внимание уделяется семейству *Mycoplasmataceae*, а именно *U. urealyticum*, *M. hominis* и *M. genitalium* [6,10].

Актуальность проблемы урогенитального микоплазмоза обусловлена не столько значительным распространением этой инфекции в популяции, сколько неоднозначностью ее оценки эпидемиологами и клиницистами [2,8]. По мнению большинства авторов, микоплазмы могут являться причиной ряда заболеваний урогенитального тракта (УГТ), этиологическим фактором преждевременных родов, невынашивания беременности, нарушения репродуктивной функции, случаев мертворождения [9,11,19]. С другой стороны, отмечается возможность бессимптомного носительства микоплазм у клинически здоровых лиц и отсутствие влияния на течение беременности [3,13,14,18].

По мнению многочисленных зарубежных авторов [12,15,17] колонизация генитальными микоплазмами урогенитального тракта беременных женщин происходит на фоне гормональной перестройки вследствие повышения эстрогенов и прогестерона.

V.K. Paul и соавт. и T. Walther и соавт. в своих работах доказали, что нет связи между колонизацией *U. urealyticum*, *M. hominis* урогенитального тракта и частотой преждевременных родов [14,16].

Частота выделения *Ureaplasma urealyticum* у беременных составляет 50-75%, *Mycoplasma hominis* – 20-25%. Во время беременности высеваемость уреамикоплазм увеличивается в 1,5-2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщины [1,3]. В последние годы появились работы, в которых авторы указывают на патогенность микоплазм в зависимости от степени контаминации [3,4].

Вышеизложенное побудило нас предпринять собственное исследование, целью которого явилось изучение течения родов и послеродового периода у женщин с уреамикоплазменной инфекцией в зависимости от степени микробного обсеменения урогенитального тракта.

### Материалы и методы

В результате лабораторной диагностики исследуемую группу составили беременные женщины только с уреамикоплазменной инфекцией – 485 человек.

Для удобства мы выделили 3 группы:

1 группа (n=92) – беременные женщины, у которых на момент обследования не было обнаружено возбудителей урогенитальных инфекций (контрольная группа).

2 группа (n=373) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией УГТ в высоком титре ( $>10^4$ ).

3 группа (n=112) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией УГТ в низком титре ( $<10^4$ ).

Возрастной состав обследованных женщин представлен в табл. 1. Средний возраст беременных женщин I группы составил 25±5,2 года, 2 группы – 25,7±4,6 лет, 3 – 26 лет, что при внутрigrупповом сравнении не имеет достоверных отличий.

Таблица 1

Возраст беременных женщин

Возраст	I группа n=92		II группа n=373		III группа n=112	
	n	%	n	%	n	%
до 20 лет	16	17,4	43	11,5	18	16,1
21-30	59	64,1	269	72,1	67	59,8
31 и более	17	18,5	61	16,4	27	24,1
Средний	25±5,2		25,7±4,6		26	

Лабораторную диагностику УГИ проводили согласно Методическим указаниям по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, передаваемых половым путём (1997-1998 гг.) на базе лаборатории ИГЦМД. Обязательным являлся забор клинического материала из 3 точек у

женщин (уретры, влагалища и прямой кишки), для чего пользовались стерильными универсальными полипропиленовыми зондами accelon multi фирмы Medscand AB, Швеция.

Диагностику уреа- и микоплазмоза проводили культуральным методом, методом ПЦР и ИФА, гонореи и трихомониаза – микроскопическим и культуральным методом, анаэробной инфекции и кандидоза – микроскопическим методом, хламидиоза – иммунофлуоресцентным и методом ПЦР. Диагностику вирусной инфекции проводили методом ПЦР и ИФА.

Метод световой микроскопии использовали в различных вариантах: исследование нативного препарата (для идентификации *T. vaginalis* – у 577 женщин) и окрашенного метиленовым синим, по Граму (для выявления *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus*, *Leptotrix*, *Candida* – у 577 женщин) и Романовскому-Гимзе (для обнаружения *T. vaginalis* – у 577 женщин). При проведении световой микроскопии подсчитывали количество сегментоядерных лейкоцитов в поле зрения.

Культуральный метод. Выявление *Ur. urealyticum*, *M. hominis* у 577 женщин осуществляли при помощи тест-системы «Mycoplasma IST» (фирма «BioMerieux», Франция). Материалом для исследования являлось: отделяемое УГТ, соскоб со слизистой уретры, цервикального канала и стенок влагалища. Данная тест-система позволяла не только проводить количественную оценку патологической концентрации, но и определить чувствительность к антибиотикам: доксициклин, джозамицин, офлоксацин, тетрациклин, ципрофлоксацин, азитромицин, кларитромицин, пристиномицин.

#### Результаты и обсуждение

Так, в контрольной группе срочные роды были почти у всех беременных, и составили – 93,5%, приближенным к нему оказались показатели во 2 и 3 группах – 94,6% и 94,6% соответственно.

Частота патологии родов была, примерно, одинаковой и у беременных женщин без УГИ, и при наличии уреамикоплазменной инфекции независимо от микробного числа. Так, преждевременные роды, одинакового часто были у женщин исследуемых групп – 6,5%, 5,4%, 5,4% соответственно (табл. 2).

Сравнительная характеристика течения родов у беременных женщин с УГИ в высоком и низком титре и без УГИ

Параметры	Контрольная n=92		Высокий титр n=373		Низкий титр n=112	
	n	%	n	%	n	%
Преждевременные роды	6	6,5	20	5,4	6	5,4
Срочные роды	86	94,5	353	94,6	106	94,6
Кесарево сечение	15	16,3	67	17,96	30	26,8**
ДИОВ	19	20,7	97	26,01	30	26,8
Дистресс плода	2	2,2	18	4,83	10	8,93
ХВГП не прогресс.	20	21,7	130	34,9	42	37,5
Дискоординация родовой деятельности	12	13,04	53	14,21	22	19,6
Хориоамнионит в родах	0	0	9	2,4	1	0,9

Примечание: \* $p < 0,05$  критерий достоверности при сравнении I и III групп; + $p < 0,05$  критерий достоверности при сравнении I и II групп.

Процент родоразрешений путем операции кесарево сечения был одинаков в контрольной группе и группе с уреамикоплазменной инфекцией в высоком титре – 16,3% и 17,9% и несколько больше этот показатель составил в третьей группе – 26,8%, большую часть которого составили плановые операции по показаниям (миопия высокой степени, возрастная первородящая и бесплодие в анамнезе), что дало достоверные различия

при сравнении с первой и второй группами.

Отслойка нормально расположенной плаценты была зарегистрирована только по 1 случаю в контрольной группе и по 2 случаям в группах с инфекцией.

Длительный безводный период развился только у беременных с уреамикоплазменной инфекцией с высоким микробным числом (2,9%).

Плотное прикрепление плаценты в контрольной группе было у 2 (2,2%) женщин и у 10 (2,6%) – с высоким титром уреамикоплазменной инфекции, но не отмечено в группе с низким титром инфекции.

Непрогрессирующая хроническая гипоксия плода в первой группе была зарегистрирована у 20 (21,7%) женщин, у 130 (34,9%) беременных – во 2 и у 42 (37,5%) – в 3 группе ( $p > 0,05$ ).

Диагноз дистресс плода установлен одинаково часто в контрольной и второй группах 4,3% и 4,8% соответственно и чаще в третьей группе (8,9%), однако статистически достоверность различий не была подтверждена.

Дискоординация родовой деятельности диагностирована во всех группах: 13,04%, 14,2%, 19,6%. При межгрупповом сравнении достоверность различий не выявлена ( $p > 0,05$ ).

Такие осложнения родовой деятельности как родовозбуждение без эффекта, несостоятельность рубца на матке, клинический узкий таз, хориоамнионит в родах во всех группах наблюдались крайне редко и при сравнении между группами достоверных различий не давали.

Послеродовый период закономерно отражает течение всей беременности и родов. Действительно, нормальное течение этого периода, по нашим данным, наблюдалось у большинства родильниц всех групп и составило 96,7%, 97,6%, 96,4% соответственно.

Таблица 2

В контрольной группе гематометра встречалось у двух родильниц, что составило 2,2%, лохиометра – всего у одной женщины (1,1%).

В группе с уреамикоплазменной инфекцией в высоком титре в четырех случаях диагностирован как гематометра, так и эндометрит. В этом случае развитие эндометрита мы связываем с наличием остатков плацентарной ткани.

В группе с низким титром уреамикоплазменной инфекции течение послеродового

периода осложнилось только лишь в четырех случаях гематометрой (3,5%).

Таким образом, на основании наших данных, мы можем предположить, что обнаружение только микоплазм в урогенитальном тракте беременных женщин, независимо от микробного числа, не оказывает влияние на течение родов и послеродового периода.

## COURSE OF DELIVERIES AND THE POSTNATAL PERIOD WITH MYCOPLASMOUS INFECTION

N.V. Protopopova, A.J. Marjanjan, E.B. Druzhinina  
(Irkutsk State Mtdical University)

As a result of the carried out research, it was not received authentic distinctions of course of labours and the postnatal period in women with mycoplasma infection, both with high, and low degree of contamination, and in women without urogenital infections.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. – Витебск, 1996. – 280 с.
2. Аковбян В.А. Рациональная терапия инфекций, передающихся половым путем // Consilium medicum. – 2000. – № 2. – С.159-161.
3. Кисина В.И., Ширишова Е.В., Забиров К.И. и др. Клинические синдромы, ассоциированные с генитальными микоплазмами: диагностика и лечение // Вест. дерматовенерол. – 2004. – № 5. – С.16-23.
4. Кисина В.И., Загребина О.С., Забиров К.И., Мешков В.В. Современное состояние вопроса о значении Ureaplasma urealyticum в генезе урогенитальных заболеваний // ИППП. – 2002. – № 1. – С.8-16.
5. Краснопольский В.И. Инфекция в акушерстве // Сб. науч. труд. – М., 1995.
6. Кубанова А.А., Забиров К.И., Васильев М.М., Абудуев Н.К. Некоторые механизмы патогенеза репродуктивных нарушений у мужчин с урогенитальным хламидиозом и микоплазмозом // Вестн. последиплом. мед. образования. – 1999. – Спец. вып. – С.53-54.
7. Кудрин М.И., Колмогорова И.В. Аспекты лабораторной диагностики урогенитального микоплазмоза // – 2004. – № 6. – С.13-16.
8. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Яцуха М.В. Роль дерматовенерологических учреждений в организации лечебной помощи и борьбы с распространением болезней передаваемых половым путем // Кожные и венерические болезни. – 1999. – № 1. – С.763-782.
9. Doh K., Barton P.T., Korneeva I., et al. Differential vaginal expression of interleukin-1 system cytokines in the presence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant women // Infect Dis Obstet Gynecol. – 1986. – № 2. – P.79-85.
10. Fernandez C., Alvarez K., Muy L., Martinez M. Detection using molecular biology techniques of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in urogenital samples // Rev Argent Microbiol. – 1998. – Vol. 30, № 2. – P.53-58.
11. Gonzalez Bosquet E., Gene A., Ferrer I. et al. Value of Endocervical Ureaplasma Species Colonization as a Marker of Preterm Delivery // Gynecol Obstet Invest. – 2005. – № 3. – P.119-123.
12. Iwsaka T., Wada T., Kadera Y., Sugimori H. Hormonal status and mycoplasma colonization in the female genital tract // Obstet Gynecol. – 1986. – Vol. 68, № 2. – P.263-266.
13. Labbe A.S., Frost E., Deslandes S. et al. Mycoplasma genitalium is not associated with adverse out comes of pregnancy in Guinea-Bissau // Sex Transm Infect. – 2002. – № 4. – P.289-291.
14. Lu G.S., Schwabke J.R., Duffy L.B. et al. Midtrimester vaginal Mycoplasma genitalium in women with subsequent spontaneous preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – № 1. – P.163-165.
15. McCormack W.M., Almedia P.S., Bailey P.E. et al. Sexual activity and vaginal colonization with genital mycoplasmas // JAMA. – 1972. – Vol. 221, № 12. – P.1375-1377. Med. – 1998. – Vol. 26, № 3. – P.280-210.
16. Paul V.K., Gupta U., Singh M. et al. Association of genital mycoplasma colonization with low birth weight // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1998. – Vol. 63, № 2. – P.109-114.
17. Shafer M.A., Sweet R.L., Ohm-Smith M.J. et al. Microbiology of the lower genital tract in postmenarchal adolescent girls: difference by sexual activity, contraception and presence of nonspecific vaginitis // J. Pediat. – 1985/ - Vol. 107, № 6. – P.974-981.
18. Walther T., Stepan H., Baumann L. et al. Absence of phospholipase A2 activity in genital Mycoplasma hominis // J. Perinat. Med. – 1998. – Vol. 26, № 3. – P.280-210.
19. Witt A., Berger A., Gruber C.J. et al. Increased intrauterine frequency of Ureaplasma urealyticum in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 5. – P.166-169.

© ЛАНДЫШЕВ Ю.С., ФЕДИК О.Е. – 2006

## ЦИРКАДИАНЫЕ РИТМЫ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ю.С. Ландышев, О.Е. Федик

(Амурская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Ландышев)

**Резюме.** Изучены циркадианные ритмы функции внешнего дыхания и гипофизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести. Выявлены нарушения биологических ритмов. Степень изменений прогрессировала с нарастанием тяжести заболевания. Использование хронотерапии позволяет с наилучшим эффектом корректировать проводимое лечение больных бронхиальной астмой.

**Ключевые слова.** Бронхиальная астма, циркадианный ритм, ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, кортизол, функция внешнего дыхания.

В последнее время во всем мире, в том числе и России прогрессивно увеличивается число больных, страдающих бронхиальной астмой (БА) [4,9]. Изменилось представление о заболевании – этиологии, патогенезе, клинической картине, лечении и профилактике этой патологии [5,6,8]. Однако, несмотря на существенный прогресс в понимании его сущности и возможности лечения [10,11], медицинская статистика свидетельствует об увеличении заболеваемости и смертности.

Интеграция колебательных процессов в организме синхронна, иерархична и имеет ряд временных фаз с преобладанием тех или иных гормональных и метаболических процессов [1]. Нарушения фазовой архитек-

тоники циркадианной системы, заключающиеся в сдвигах по фазе ритмов различных функций, постоянно выявляются при заболеваниях и патологических процессах. Циркадианные ритмы различных систем организма находятся в сложных взаимоотношениях, определяющихся, прежде всего, расположением акрофаз на оси времени. Десинхронизация суточных ритмов является наиболее ранним симптомом «неблагополучия» организма, его отдельных органов и систем [3,7]. Изучение околосуточных ритмов функционирования вентиляционной и эндокринной системы в норме и при патологии является новой, недостаточно исследованной областью хронобиологии [2].

Целью нашего исследования явилось изучение циркадианных ритмов функции внешнего дыхания и гипофизарно-тиреоидной системы у больных БА.

#### Материалы и методы

Обследовано 65 больных. Диагноз БА подтверждали данными анамнеза и клинического обследования, показателями функции внешнего дыхания, аллергологических скарификационных и внутрикожных тестов, рентгенологическим и бронхологическим методами обследования. Комплексную оценку функции внешнего дыхания проводили методом спирометрии на аппарате Microspiro-E 310 (Fukuda, Япония). ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , кортизол определяли радиоиммунологическим методом в первые два дня после поступления в клинику до начала медикаментозного лечения и перед выпиской с интервалом 6 часов, поскольку лишь 4 точки, не лежащие на одной прямой, однозначно определяют ход синусоиды. О циркадианных биоритмах функции внешнего дыхания судили на основании четырехкратных исследований в течение суток (6, 12, 18 и 24 ч), осуществляемых параллельно забору крови. Исследования также проводили при поступлении и перед выпиской. Первое наблюдение производилось сразу после пробуждения, последнее — непосредственно перед отходом ко сну. Обычный режим отдыха и приема пищи не нарушался, измерения проводились не ранее чем через 20-30 минут после приема пищи.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей (10 мужчин и 10 женщин), обследованных на базе пульмонологического отделения Амурской областной клинической больницы.

Обработка полученных данных осуществлялась по программе Cosinor 2.4 for Excel 2000/XP, достоверный уровень — 95%. Для каждого больного была построена графическая кривая циркадианного ритма по каждому гормону и определены хронобиологические критерии: мезор, амплитуда, акрофаза и батифаза.

Больные были разделены на три группы по степени тяжести. Критерием деления служил объем форсированного выдоха за 1 секунду: первая группа — ОФВ<sub>1</sub> не менее 80% (9 чел.), вторая — ОФВ<sub>1</sub> в пределах 60-80% (21 чел.), третья — менее 60% (35 чел.) от должного.

#### Результаты и обсуждение

Результаты исследований суточных колебаний функции внешнего дыхания указывают, что у здоровых лиц акрофаза показателей регистрировалась в 0 ч., а батифаза в 6 ч. Скорости потоков по бронхам разного калибра колебались относительно средних значений в течение суток с небольшой амплитудой. Группа здоровых лиц характеризовалась циркадианными ритмами секреции ТТГ с достоверным интервалом акрофазы в ранние ночные часы (0 ч. 42 мин.) и батифазой в дневные часы (12, 13 ч.). Суточные ритмы  $T_4$  в контрольной группе характеризовались акрофазой в утренние часы (3 ч. 45 мин.) и батифазой в 20 ч., а изучение циркадианных ритмов  $T_3$  показало наличие акрофазы в ранние ночные часы (1 ч. 6 мин.) и батифазы в дневные (13 ч.). У здоровых людей достоверный интервал акрофазы циркадианных ритмов секреции кортизола отмечен в утренние часы (8-9 ч.) и батифазы в 21ч. Полученные данные соответствуют литературным данным.

У больных БА лёгкого течения (первая группа) батифаза объема форсированного выдоха за 1 секунду регистрировалась в 12-18 ч., а акрофаза — в ночные часы. ЖЕЛ была максимальной в утренние часы. Батифаза МОС<sub>25-75</sub> отмечалась в 12 ч., а наибольшие показатели наблюдались в ночные часы. Таким образом, в данной группе больных смещение батифазы показателей по сравнению с контрольной происходило с 6 ч. на 12 ч. Околосуточные ритмы секреции ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , кортизола у больных этой группы практически не отличались от биоритмов здоровых людей.

Больные со среднетяжёлым течением БА (вторая группа) характеризовались батифазой ОФВ<sub>1</sub> в ночные и ранние утренние часы, в это же время отмечалась батифаза МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>. Акрофаза ОФВ<sub>1</sub> приходилась на 12 ч., ЖЕЛ — на 6 ч. При оценке тиреоидного статуса эта группа больных оказалась неоднородной. У части больных акрофаза средней синусоиды секреции ТТГ наблюдалась с 14 до 16ч., у другой подгруппы наибольшее отклонение сигнала от мезора зарегистрировано в 4-8 ч. Околосуточный ритм  $T_4$  сохранился, но достоверный интервал акрофазы смещался до 9 ч., а батифазы до 21 ч. у больных со среднетяжёлым течением БА. Во второй группе больных акрофаза выработки  $T_3$  зарегистрирована в 16 ч., а батифаза — в 4 ч.

Таблица 1

#### Мезор основных показателей функции внешнего дыхания у больных БА различной степени тяжести

Показатели, % от должного	Группы больных		
	I	II	III
ЖЕЛ	96,4±10,7	84,1±9,6	66,1±12,4
ФЖЕЛ	89,1±8,6	74,3±8,4	54,6±9,3
ОФВ <sub>1</sub>	84,3±7,8	72,8±6,7	49,7±7,8
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	89,4±9,5	74,7±8,3	63,2±6,9
ПОС	64,1±7,2	52,5±6,7	37,9±6,5
МОС <sub>25</sub>	45,4±6,7	38,6±6,2	27,1±6,1
МОС <sub>50</sub>	39,5±5,8	32,6±5,7	22,6±5,3
МОС <sub>75</sub>	33,2±5,1	28,3±4,8	19,5±4,1

Примечание:  $p < 0,05$  по всем показателям. I группа — легкая степень БА, II — средней степени тяжести БА, III — тяжёлая БА.

Наибольшая обструкция дыхательных путей в третьей группе больных регистрировалась в ночные и ранние утренние часы, а батифазы практически всех показателей функции внешнего дыхания совпадали и приходились на 6 ч., что клинически проявлялось развитием приступов удушья (табл. 1). В дневные же часы отмечено повышение значений функции внешнего дыхания. У больных с астмой тяжелого течения сохранялся циркадианный ритм секреции ТТГ с акрофазой в ночные часы и батифазой — в дневные. Но у больных, получающих глюкокортикостероиды, достоверный интервал акрофазы приходился на утренние часы (до 9 ч. 36 мин.), батифаза регистрировалась в 22 ч., что нами интерпретировалось как стрессовая реакция гипофиза на ночные приступы удушья, характерные для данной категории больных. Акрофаза  $T_4$  регистрировалась в 12 ч., соответственно которой происходил и сдвиг батифазы (24 ч.). У больных с тяжёлым течением БА сохранялся околосуточный ритм секреции  $T_3$  с акрофазой в ночные часы и батифазой в дневные, но достоверный интервал акрофазы постепенно смещался до утренних часов, а батифазы — до вечерних параллельно утяжелению состояния.

Больные третьей группы характеризовались тремя биологическими типами секреции кортизола — утренним, дневным и ночным. Причём с утяжелением течения заболевания возрастала доля больных с акрофазой в дневные и ночные часы. У больных, постоянно принимающих преднизолон на протяжении нескольких лет, наблюдался в основном утренний тип выработки кортизола, хотя среднесуточный уровень имел тенденцию к снижению.

При изучении силы корреляции между функциональной активностью легких и состоянием эндокринной системы выявлено, что извращаются взаимосвязи циркадианного ритма ОФВ<sub>1</sub> и тиреотропной функции гипофиза. У здоровых лиц эти взаимосвязи носили положительный характер, тогда как у больных бронхиальной астмой тяжелого течения они характеризовались прямо противоположной картиной. Кроме того, в контрольной группе регистрировались сильные взаимосвязи циркадианного ритма ОФВ<sub>1</sub> с суточной динамикой концентрации кортизола в крови; у больных с легкой и средней степенью тяжести корреляционные связи были умеренной силы, а у больных с тяжелым течением они исчезали.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с прогрессированием заболевания выраженность десинхронозов нарастает, что проявляется усилением бронхоспазма (преимущественно в ночные часы). Функциональная активность щитовидной железы у больных

бронхиальной астмой претерпевает закономерные изменения в зависимости от особенностей течения патологического процесса. В начальных стадиях заболевания активность щитовидной железы повышается, при прогрессировании БА она снижается. Происходят изменения биоритмов продукции ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, кортизола, что отражает тяжесть системных сдвигов в условиях бронхиальной обструкции. Нейроэндокринный дисбаланс приводит к извращению гормонально-рецепторных взаимоотношений. В результате чего при нарастании тяжести патологического процесса у больных бронхиальной астмой происходит изменение временного взаимоотношения между функцией внешнего дыхания и гормональным статусом человека.

Дальнейшее изучение данных циркадианных ритмов позволит выделить наиболее оптимальный подход для хронотерапии. Возможен мониторинг гормонов в ходе лечения для комплексной оценки эффективности терапии.

## CIRCADIAN RHYTHMS OF THE EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTION AND HYPOPHYSEAL-THYROID SYSTEM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Yu.S. Landyshev, O.E. Fedik  
(Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk)

Circadian rhythms of the external respiratory function and of hypophyseal-thyroid system were investigated in patients with bronchial asthma of different severity degree. Violations of biological rhythms were revealed. The degree of changes progressed with the increase of the illness severity. The using of chronotherapy allows to correct the conducted treatment in patients with bronchial asthma.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Посный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. — М., 1985. — 399 с.
2. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. — М., 1989. — 400 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
4. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма. — Благовещенск, 2006. — 169 с.
5. Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Нарышкина С.В. Клинико-функциональная морфология эндокринных желез и бронхов у больных бронхиальной астмой при различных патогенетических методах лечения. — Благовещенск, 1997. — 240 с.
6. Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Орлова Е.В. Морфо-функциональное состояние щитовидной железы у больных бронхиальной астмой // Терапевт. архив. — 1990. — № 3. — С. 84-90.
7. Мишук В.П., Ландышев Ю.С. Суточные ритмы эндокринной и дыхательной систем у больных бронхиальной астмой. — Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2005. — 112 с.
8. Орлова Е.В. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Благовещенск, 1985. — 30 с.
9. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1997. — 430 с.
10. Clarc T.J.H. Diurnal rhythm of asthma // Chest. — 1987. — Vol. 91.
11. Kagami M., Tomioka H., Nakasawa T., Yoshida S. Chronotherapy of bronchial asthma: circadian rhythms in asthmatic symptoms // Alerugi. — 2001. — Vol. 50, № 6. — P.528-534.

© НИКОЛАЕВА И.И., ЗАХАРОВА Н.И., ПАРХОМЕНКО Ю.В. — 2006

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ

И.И. Николаева, Н.И. Захарова, Ю.В. Пархоменко

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Ю.В. Пархоменко)

**Резюме.** Представлены результаты исследования мозгового кровообращения при проведении функциональных нагрузочных проб у 71 больного нейроциркуляторной дистонией. Выявлено нарушение регуляции сосудистого тонуса, выражающееся в атипичном характере ответов.

**Ключевые слова.** Нейроциркуляторная дистония, церебральная гемодинамика, функциональные тесты.

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) по характеру патофизиологических изменений можно отнести к болезням дисрегуляции, которые характеризуются центральной дезинтеграцией физиологических систем (нарушением интегративной деятельности мозга, обусловленным расщепленными несогласованными реакциями

ми различных уровней вегетативного управления, образованием нейрогенных патологических доминант со вторичным поражением эффекторных органов (например, сердечно-сосудистая система). С патофизиологических позиций сегодняшнего дня многие стороны патогенеза НЦД можно рассматривать как нарушение

адаптивных реакций, достигающих дезадаптационного синдрома [1,2,4].

Сложность оценок у данной категории больных определяется отсутствием четких границ между физиологическими адаптивными реакциями в ответ на меняющиеся условия внешней и внутренней среды и патологическими процессами, связанными с изменениями в структуре сосудистой стенки и нарушением интегративных нервных ответов на привычные стимулы. В этой связи необходимо использование функциональных нагрузочных тестов для диагностики наличия и степени выраженности нарушений неврогенной регуляции сосудистого тонуса, оценка которых недостаточно изучена [2].

Цель настоящего исследования состояла в раскрытии патогенетических закономерностей нарушений регуляции мозгового кровообращения у больных нейродистонией.

#### Материалы и методы

В исследование включены 37 больных НЦД по гипотензивному типу, 34 – по гипертензивному типу в возрасте от 20 до 29 лет (средний возраст составил  $22,8 \pm 0,5$  лет) и длительностью заболевания от 1 года до 6 лет. Контролем служила группа из 30 практически здоровых лиц, сопоставимая с исследуемыми по возрасту и полу.

Диагноз НЦД был выставлен на основании диагностических критериев, предложенных В.И. Маколкиным, С.А. Аббакумовым. С помощью вегетативной анкеты по методу А.М. Вейна (1998) в группе НЦД диагностировались вегетативные нарушения различной степени выраженности в баллах. Средний балл у исследуемых больных составил  $(40,9 \pm 1,8)$ . Вегетативный индекс Кердо в группе НЦД по гипертонзивному типу составил 14,68, что свидетельствует о симпатикотонии, в группе НЦД по гипотензивному типу ( $-9,3$ ) – ваготонии.

Транскраниальное дуплексное сканирование артерий основания мозга проводилось по стандартной методике [3,5-8] на ультразвуковом сканере Acuson Sequoia (Acuson, США) с применением линейного датчика частотой 7,0 МГц и секторного датчика частотой 2,5 МГц. Исследовали кровотоки в средней мозговой артерии (СМА) на стороне луч-

лученному после проведения пробы. При расчете ИР для оценки изменения  $PI$  и  $RI$  вычислялось обратное соотношение величин: отношение величины индекса сразу после пробы к фоновой.

Для оценки регуляции мозгового кровотока в тесте с физической нагрузкой использовали легкую физическую нагрузку в виде 20 приседаний за 30 секунд. Для всех полученных показателей ИР рассчитывались как отношение параметра полученного после пробы к фоновому.

В качестве теплового функционального нагрузочного теста использовалась стимуляция кожи кисти водой, нагретой до  $40^\circ C$  в течение 2 минут, в качестве холодового функционального нагрузочного теста – стимуляция кожи кисти водой, охлажденной до  $10^\circ C$  в течение 2 минут. Для оценки ответа через 10 с от начала стимуляции для контрольной группы и через 30 с для исследуемых групп ИР для скоростных параметров кровотока (СПК) рассчитывались как отношение параметра полученного в момент проведения пробы к исходному значению параметра. При расчете ИР для оценки изменения индексов периферического сопротивления (ИПС) для тех же временных интервалов вычислялось обратное соотношение величин. Рассчитанные таким образом значения ИР позволили оценить степень развития первичной вазоспастической реакции на температурный раздражитель.

При оценке характера ответа на функциональные нагрузочные пробы пользовались следующей классификацией типов реакций: 1) положительная реакция – характеризуется положительным приростом параметров оценки в ответ на действие функционального раздражителя, величина ИР для всех оцениваемых параметров более 1,0; 2) отрицательная реакция – отсутствием или малым диапазоном изменений параметров оценки, величина ИР от 0,9 до 1,0; 3) парадоксальная – парадоксальным изменением параметров оценки, величина ИР менее 0,9.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ (Microsoft Office 2000).

#### Результаты и обсуждение

В ответ на ортостатическую нагрузочную пробу у больных НЦД и в контрольной группе получены следующие данные (табл. 1).

Анализ полученных средних значений ИР демонстрирует абсолютное преобладание положительных вазодилататорных реакций у лиц контрольной группы (1 группа). Динамика ИР у больных НЦД по гипо-гипер-

Таблица 1

Индексы реактивности в СМА в ответ на ортостатическую пробу

Группы больных	ИР <sub>Vps</sub>	ИР <sub>Ved</sub>	ИР <sub>Vm</sub>	ИР <sub>PI</sub>	ИР <sub>PII</sub>
1 группа контрольная	$1,12 \pm 0,01$ $1,06 - 1,26$	$1,19 \pm 0,02$ $1,02 - 1,38$	$1,15 \pm 0,01$ $1,08 - 1,26$	$1,05 \pm 0,01$ $1,0 - 1,18$	$1,08 \pm 0,02$ $1,0 - 1,29$
2 группа НЦД по гипотензивному типу	$0,89 \pm 0,01^*$ $0,76 - 1,06$	$0,87 \pm 0,02^*$ $0,67 - 1,08$	$0,88 \pm 0,01^*$ $0,72 - 1,08$	$0,96 \pm 0,01^*$ $0,85 - 1,07$	$0,96 \pm 0,02^*$ $0,77 - 1,07$
3 группа НЦД по гипертензивному типу	$0,95 \pm 0,01^{*#}$ $0,80 - 1,03$	$0,92 \pm 0,02^{*#}$ $0,80 - 1,02$	$0,93 \pm 0,01^{*#}$ $0,82 - 1,02$	$0,98 \pm 0,01^*$ $0,83 - 1,08$	$0,96 \pm 0,02^*$ $0,83 - 1,08$

Примечание: Здесь и в табл. 2-4: \* - достоверные различия с контролем ( $p < 0,05 - 0,001$ ); # - достоверные различия с НЦД по гипотензивному типу ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

шей визуализации из трансемпорального доступа. Количественный анализ доплерограммы строился на основе оценки следующих параметров линейной скорости кровотока: пиковая систолическая скорость кровотока –  $V_{ps}$ ; конечная диастолическая скорость кровотока –  $V_{ed}$ ; средняя скорость кровотока  $V_m$ .

Уровень периферического сопротивления оценивался по значению индексов: индекс резистентности (RI); индекс пульсации (PI).

В качестве функциональных тестов использовались ортостатическая проба, проба с физической нагрузкой, температурные пробы.

По результатам функциональных проб рассчитывались индексы реактивности (ИР), отображающие положительный прирост параметра. При проведении ортостатической пробы изменение показателей кровотока оценивалось сразу после ортостаза. Для скоростных параметров ИР в контрольной и исследуемых группах рассчитывались как отношение исходного значения параметра к параметру, по-

тензивному типу (2, 3 группа, соответственно) отображает развитие отрицательных и парадоксальных реакций со средними значениями ИР менее 1,0; 0,9. Различия со стороны всех оцениваемых параметров статистически достоверны по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у больных 2 и 3 групп выявляются нарушения ответов с развитием отрицательных и парадоксальных типов реакций, связанные с нарушением неврогенной регуляции тонуса сосудистого русла, вследствие дисфункции вегетативной нервной системы.

Данные ИР, полученные после пробы с физической нагрузкой, представлены в таблице 2. Выявлена гиперреактивность ответа со стороны ИР  $V_{ps}$  во 2 группе, ИР

ИПС – во 2, 3 группах, относительно изменений в контрольной группе. Статистически достоверные различия отмечены со стороны ИР Vps, ИР Ved, ИР RI, ИР PI во 2 группе и ИР Ved, ИР Vm, ИР RI, ИР PI – в 3 группе по сравнению с группой контроля, также по ИР Vps, ИР Vm, ИР PI в 3 группе в сравнении со 2 группой ( $p < 0,05$ ).

всем индексам в сравнении с контролем, 2 группой.

Вторым типом температурной функциональной нагрузочной пробы, была тепловая (табл. 4). Анализ полученных данных в группе контроля демонстрирует положительную реакцию всех показателей. Во 2 группе изменения ИР Vps не достигли достоверных разли-

Таблица 2

## Оценка индексов реактивности на пробу с физической нагрузкой

Группы больных	ИР Vps	ИР Ved	ИР Vm	ИР RI	ИР PI
1 группа контрольная	1,22±0,02 1,09–1,39	1,21±0,03 1,0–1,42	1,22±0,02 1,06–1,35	1,01±0,02 0,89–1,16	1,01±0,02 0,84–1,27
2 группа НЦД по гипотензивному типу	1,32±0,02* 1,13–1,59	1,06±0,01* 0,96–1,23	1,20±0,01 1,07–1,28	1,16±0,01* 1,0–1,28	1,29±0,02* 1,05–1,45
3 группа НЦД по гипертензивному типу	1,24±0,02# 1,11–1,43	1,05±0,02* 0,96–1,32	1,15±0,02*# 1,08–1,25	1,13±0,02* 0,95–1,29	1,21±0,03*# 1,05–1,46

При расчете ИР на холодовую пробу в исследуемых группах и в группе контроля были получены следующие количественные данные (табл. 3). При анализе полученных данных во 2 группе выявлена положительная направленность со стороны Vps, но с большей степенью выраженности ответа, чем в контроле (на 6,3%), что является статистически значимым различием ( $p < 0,05$ )

хотя отмечается умеренное увеличение показателя по сравнению с группой контроля; со стороны ИР RI, ИР PI регистрируется, в целом отрицательная реакция ответа, изменения являются статистически значимыми. В 3 группе при анализе показателей ИР со стороны ИР Vps, ИР Vm отмечается меньший по выраженности ответ, по сравнению с контролем, 2 группой. ИР ИПС

Таблица 3

## Оценка индексов реактивности на холодовую функциональную нагрузочную пробу

Группа больных	ИР Vps	ИР Vm	ИР RI	ИР PI
1 группа контрольная	1,12±0,02 1,03–1,29	1,16±0,02 1,06–1,27	1,05±0,02 0,98–1,17	1,09±0,03 0,97–1,26
2 группа НЦД по гипотензивному типу	1,19±0,02* 1,06–1,43	1,13±0,02 0,91–1,34	0,94±0,01* 0,81–1,08	0,89±0,02 0,73–1,09
3 группа НЦД по гипертензивному типу	1,05±0,01*# 0,91–1,09	1,04±0,01*# 0,9–1,19	0,98±0,01*# 0,91–1,18	0,97±0,02*# 0,86–1,09

и проявлением гиперреактивности. По ИР Vm отмечается обратная ситуация за счет меньшего возрастания Ved. Значения ИР ИПС менее 1; 0,9 свидетельствуют об отрицательном и парадоксальном, соответственно, характере реакции в целом по группе.

Анализ полученных показателей в 3 группе демонстрирует менее выраженный ответ на реакцию, со стороны ИР Vps, Vm, в сравнении с 1, 2 группами (гипореактивность), но в данном случае должны учитываться более высокие фоновые показатели. В целом, со стороны ИР ИПС преобладает отрицательный характер ответа. Статистически значимые различия выявлены по

практически идентичны таковым во 2 группе. Все показатели достоверны в сравнении с контрольной группой, по отношению ко 2 группе статистически значимыми являются только ИР Vps, ИР Vm.

Таким образом, у больных НЦД в ответ на проведение функциональных нагрузочных проб обнаружены нарушения вегетативного обеспечения деятельности, отражающиеся в отрицательных, парадоксальных типах реакций, гиперреактивности. Выявлено снижение вегетативной реактивности, проявляющееся в виде увеличения длительности реакции в ответ на функциональные пробы.

Таблица 4

## Оценка индексов реактивности на тепловую функциональную нагрузочную пробу

Группа больных	ИР Vps	ИР Vm	ИР RI	ИР PI
1 группа контрольная	1,11±0,02 1,03–1,35	1,13±0,02 1,04–1,22	1,02±0,01 0,97–1,16	1,05±0,02 0,96–1,17
2 группа НЦД по гипотензивному типу	1,14±0,02 0,93–1,46	1,11±0,02 0,92–1,39	0,97±0,01* 0,84–1,12	0,94±0,02* 0,77–1,12
3 группа НЦД по гипертензивному типу	1,06±0,02*# 0,87–1,26	1,05±0,02*# 0,76–1,19	0,97±0,01* 0,87–1,08	0,95±0,02* 0,76–1,08

## PECULIARITIES OF THE CEREBRAL HEMODYNAMICS DISTURBANCE IN CASE OF NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

I.I. Nikolayeva, N.I. Zacharova, J.V. Parchomenko  
(Chita State Medical Academy, Chita)

The paper presents the results of cerebral circulation research when conducting functional load tests on 71 patients suffering from neurocirculatory distonia. The research shows the disturbance of the vascular tonus regulation that is reflected in the atypical character of the answers.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Вейн А.М.* Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. — М.: Медицинское информ. агентство, 2000. — 179 с.
2. *Каспарова Э.А., Лелюк С.Э., Автандилов А.Г. и др.* Ультразвуковая оценка нарушений неврогенной регуляции сосудистого тонуса у пациентов с нейроциркуляторной дистонией // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — № 4. — С.98-111.
3. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели. — М.: Медицина, 2002. — 40 с.
4. *Маколкин В.И., Стрижаков Л.А.* Особенности периферической гемодинамики при нейроциркуляторной дистонии // Кардиология. — 2004. — № 7. — С.67-70.
5. *Митьков В.В., Сандриков В.А.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М.: ВИДАР, 1998. — 310 с.
6. *Одинак М.М., Кузнецов А.Н.* Справочник по церебральной доплерографии. — СПб, 1999. — 75 с.
7. *Becker G., Bogdahn U., Babikian V.L. et al.* Transcranial Doppler Ultrasonography. — 1998. — Vol. 4. — P.11-28.
8. *Dogra V., Rubens D.J.* Ultrasound secrets // Hanley&Beflus. — 2005. — 455 p.

© ДОБРЫНИНА И.Ю., ДОБРЫНИН Ю.В., ЕСЬКОВ В.М., КОВАЛЕНКО Т.Н., ПИКУЛИНАС.Ю.—2006

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НЕБИЛЕТ И СИОФОР («БЕРЛИН-ХЕМИ») ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

И.Ю. Добрынина, Ю.В. Добрынин, В.М. Еськов, Т.Н. Коваленко, С.Ю. Пикулина

(Сургутский государственный университет, ректор — д.ф.-м.н., проф. Г.И.Назин, лаборатория биоклиники и биофизики сложных систем, зав. — д.б.н В.М. Еськов)

**Резюме.** Исследование по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ) на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» доказало высокую клиническую эффективность гипотензивного и сахароснижающего компонентов сочетанной терапии, сопровождается уменьшением инсулинорезистентности, побочный эффект — головная боль исчезает при снижении дозы Небилета или при длительном приеме, что обуславливает хорошую переносимость сочетанной терапии Небилетом в средней суточной дозировке 2,5-5 мг/сут. и Сиофором — 2000 мг/сут.

**Ключевые слова.** Сахарный диабет 2 типа (СД-2), метаболический синдром, инсулинорезистентность, Небилет, Сиофор («Берлин-Хеми»).

Метаболический синдром (МС), по определению III Доклада группы экспертов по лечению взрослых (Adult Treatment Panel III) Национальной образовательной программы по холестерину США, это многокомпонентный и часто встречающийся фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [6]. МС и СД-2 взаимосвязаны [8]. МС был причиной более чем 50% новых случаев СД-2, возникших в течение 7 лет наблюдения в исследовании San Antonio Heart Study [5]. Даже небольшое повышение АД у больных СД-2 значительно повышает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений [2]. Среди больных МС, смертность от ИБС в 23 раза выше, чем среди населения в целом [1].

Представленные данные свидетельствуют об актуальности поиска новых оптимальных сочетаний лекарственных препаратов, которые наряду с основным фармакологическим действием оказывали влияние на динамику наиболее значимых составляющих инсулинорезистентности.

Цель исследования: изучение клинической эффективности сочетанной терапии препаратами Небилет и Сиофор для лечения больных СД-2 и АГ по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с арте-

риальной гипертонией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях».

Небилет (небиволола гидрохлорид) представляет собой смесь D-небиволола и L-небиволола в соотношении 1:1: D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором  $\beta$ 1-адренорецепторов; L-небиволол — мягким вазодилататором за счет модуляции синтеза оксида азота (NO) эндотелием сосудов.

Сиофор (метформин) влияет на разные этапы продукции и утилизации глюкозы: повышает чувствительность тканей к инсулину, возможно, за счет увеличения количества рецепторов инсулина на мембранах, угнетает продукцию глюкозы в печени, которая у больных СД-2 увеличена, по крайней мере, в 2 раза [4,7].

### Материалы и методы

Характеристика больных, включенных в исследование по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертонией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» (далее в тексте по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор...»): 35 больных СД-2 с АГ на фоне МС (10 мужчин, 25 женщин), не получающие терапию препаратами Небилет и Сиофор на момент включения в программу, в возрасте от 41 до 74 лет (средний возраст больных в общей группе  $56,8 \pm 1,2$  лет; муж. —  $57,9 \pm 2,27$ , жен. —  $56,3 \pm 1,4$ ), стаж СД от 0 до 15 лет (в общей группе  $8,25 \pm 0,5$

лет, муж. — 8,9±1,02, жен. — 7,6±0,75), стаж АГ от 1 до 13 лет (в общей группе 7,0±0,4 лет, муж. — 6,5±0,79, жен. — 7,2±0,5). До включения в исследование 3 больных находились на диете, остальные получали сахаропонижающие из группы производных сульфонилмочевины, бензойной кислоты (Ново Норм), бигуанидов (Глюкофаж, Глиформин) или комбинированную терапию, а так же гипотензивную терапию препаратами из групп ингибиторов АПФ (Эналаприл, Лизиноприл) и диуретиков (Индапамид). После обследования больные были переведены на Небилет в суточной дозе 2,5-5 мг и Сиофор 1500-2500 мг. Мониторинг больных осуществлялся в течение трех месяцев (исходно, через 1, через 3 месяца) в течение которых анализировались такие маркеры МС как объём талии (см), уровень гликемии натощак и её постпрандиальный уровень (ммоль/л), вес (кг), ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), АД (мм рт.ст.); анализировались побочные эффекты. По завершении наблюдения регистрировались данные о переносимости препарата (неудовлетворительная, удовлетворительная, хорошая), перспективы дальнейшего приема препарата (да, нет), а так же удовлетворённость больного лечением (да, нет, затрудняюсь ответить).

Полученные данные подвергли математической обработке методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ по статистической обработке информации (SPSS), а также пакета анализа Microsoft Excel. Достоверность выявляемых различий определяли по методу Стьюдента, анализируя среднюю величину вариационного ряда (M), среднее квадратическое отклонение вариационного ряда (σ), среднюю ошибку среднего квадратического отклонения (m). За достоверные принимали различия при значениях p<0,05. Для оценки характера связи между изучаемыми явлениями результаты исследования обработаны методом парного корреляционного анализа с использованием пакета программ «Статистика в медико-биологических исследованиях» для IBM PC AT.

**Результаты и обсуждение**

Как видно из представленных в таблице 1 данных, исследование по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор ...» выявило: средняя суточная дозировка препарата Небилет составила 4,85±0,10 мг/сут (от 2,5 до 5 мг/сут.), при мониторинге через 1 месяц больные нуждались в увеличении дозы, которая составила 4,92±0,07 мг/сут. и не изменялась в течение всего последующего периода наблюдения. Между среднесуточной дозировкой препарата Небилет и окружностью талии (ОТ) выявлена корреляция во всех 3-х точках мониторингования (коэффициент корреляции: r<sub>1</sub> — исходно, r<sub>2</sub> — через 1 месяц, r<sub>3</sub> — через 3): r<sub>1</sub> = +0,3784, p<sub>1</sub> = 0,02; r<sub>2</sub> = +0,3512, p<sub>2</sub> = 0,02; r<sub>3</sub> = +0,3742, p<sub>3</sub> = 0,02.

**Суточная дозировка препаратов Небилет и Сиофор (мг/сут)**

Период наблюдения	Группы больных		
	всего	мужчины	женщины
<b>Небилет (мг/сут)</b>			
исходно	4,85±0,09	5,00±0,00	4,80±0,13
через 1 месяц	4,92±0,07	5,00±0,00	4,90±0,10
через 3 месяца	4,92±0,07	5,00±0,00	4,90±0,10
за весь период	медиана	5,00	5,00
	минимум	2,50	5,00
	максимум	5,00	5,00
<b>Сиофор (мг/сут)</b>			
исходно	1957±0,08	1900±0,16	2060±0,10
через 1 месяц	1957±0,08	1900±0,16	2060±0,10
через 3 месяца	1957±0,08	1900±0,16	2060±0,10
за весь период	медиана	1500	2500
	минимум	1500	1500
	максимум	2500	2500

Таблица 1

У мужчин Небилет исходно назначался в дозе 5 мг/сут., в дальнейшей корректировке дозы препарата больные не нуждались. У женщин исходно средняя суточная дозировка Небилета составила 4,80±0,13 мг/сут., с коррекцией до 4,90±0,10 мг/сут. через 1 месяца наблюдения.

Исходно Сиофор назначался в средней суточной дозировке 1957±0,08 мг/сут (от 1500 до 2500 мг/сут.) и доза препарата не изменялась в течение всего последующего периода мониторингования. Причем у мужчин Сиофор использовался в суточной дозе меньше, чем у женщин (соответственно 1900±0,16 мг/сут., 2060±0,10 мг/сут.) Выявлена аналогичная корреляция среднесуточной дозировки Сиофора с окружностью талии: r<sub>1</sub> = +0,3797, p<sub>1</sub> = 0,02; r<sub>2</sub> = +0,4010, p<sub>2</sub> = 0,01; r<sub>3</sub> = +0,3672, p<sub>3</sub> = 0,03.

Таблица 2

**Уровень АД (мм рт.ст.)**

Период наблюдения	Группы больных		
	всего	мужчины	женщины
<b>САД</b>			
исходно	152,4±3,1	150,6±5,3	153,6±4,0
через 1 месяц	135,4±2,5 p <sub>1</sub> ≤0,001	135,5±5,3 p <sub>1</sub> ≤0,001	135,8±3,3 p <sub>1</sub> ≤0,001
через 3 месяца	132,7±2,3 p <sub>2</sub> ≤0,05 p <sub>3</sub> ≤0,001	135,0±5,0 p <sub>3</sub> ≤0,001	133,0±3,04 p <sub>2</sub> ≤0,05 p <sub>3</sub> ≤0,001
<b>ДАД</b>			
исходно	89,6±1,6	91,0±2,3	89,5±2,1
через 1 месяц	83,2±1,0 p <sub>1</sub> ≤0,001	85,0±2,3 p <sub>1</sub> ≤0,001	83,4±1,31 p <sub>1</sub> ≤0,001
через 3 месяца	81,6±0,7 p <sub>2</sub> ≤0,01 p <sub>3</sub> ≤0,001	83,0±1,7 p <sub>2</sub> ≤0,05 p <sub>3</sub> ≤0,001	81,5±0,9 p <sub>2</sub> ≤0,05 p <sub>3</sub> ≤0,001

*Примечания для таблиц 2, 3 и 4:* p — достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «исходно» — «через 1 месяц»; p<sub>2</sub> — «через 1 месяц» — «через 3 месяца»; p<sub>3</sub> — «исходно» — «через 3 месяца».

Как видно из представленных в таблице 2 данных, исследование доказало достижение пограничных уровней систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) через

1 месяц от начала лечения по сравнению с исходными данными (соответственно 152,4±3,1 мм рт.ст., 135,4±2,5 мм рт.ст., p<sub>1</sub>≤0,001) и близкое к целевым уровням САД и ДАД через 3 месяца от начала терапии по сравнению с показателями 2-ой и конечной точках мониторинга: «через 1 месяц», «через 3 месяца» (соответственно 132,7±2,3 мм рт.ст., p<sub>2</sub>≤0,05, p<sub>3</sub>≤0,001; 81,6±0,7 мм рт.ст., p<sub>2</sub>≤0,01, p<sub>3</sub>≤0,001). Сравнительный анализ эффективности гипотензивного компонента сочетанной терапии по полу выявил: у мужчин достоверное снижение САД через 1 и 3 месяц терапии по сравнению с исходными данными (соответственно 150,6±5,3 мм рт.ст., 135,5±5,3 мм рт.ст., 135,0±5,0 мм рт.ст., p<sub>1</sub>≤0,001, p<sub>3</sub>≤0,001) и ДАД через 1 месяц в сравнении с исходными показателями (91,0±2,3 мм рт.ст., 85,0±2,3 мм рт.ст., p<sub>1</sub>≤0,001), и по окончании наблюдения (через 3 месяца) в сравнении с исходными показателями и через

1 месяц (соответственно  $83,0 \pm 1,7$  мм рт.ст.,  $p_3 \leq 0,001$ ); у женщин динамика САД и ДАД претерпевает изменения, аналогичные всей группе наблюдения, а именно снижение САД (соответственно  $153,6 \pm 4,0$  мм рт.ст.,  $135,8 \pm 3,3$  мм рт.ст.,  $133,0 \pm 3,04$  мм рт.ст.,  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,05$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ) и ДАД (соответственно  $89,5 \pm 2,1$  мм рт.ст.,  $83,4 \pm 1,31$  мм рт.ст.,  $81,5 \pm 0,9$  мм рт.ст.,  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,05$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ) во всех 3-х точках мониторинга.

В исследовании была изучена динамика показателей углеводного обмена – концентрация глюкозы натощак и уровень постпрандиальной гликемии (табл.3).

Таблица 3

**Концентрация глюкозы (цельной капиллярной крови)  
(ммоль/л)**

Период наблюдения	Группы больных		
	всего	мужчины	женщины
концентрация глюкозы натощак			
исходно	$6,76 \pm 0,18$	$6,75 \pm 0,09$	$6,74 \pm 0,24$
через 1 месяц	$6,44 \pm 0,18$ $p_1 \leq 0,001$	$6,41 \pm 0,14$ $p_1 \leq 0,05$	$6,39 \pm 0,23$ $p_1 \leq 0,001$
через 3 месяца	$6,24 \pm 0,15$ $p_2 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,001$	$6,11 \pm 0,15$ $p_3 \leq 0,001$	$6,28 \pm 0,20$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
постпрандиальная гликемия			
исходно	$7,07 \pm 0,19$	$7,44 \pm 0,32$	$7,04 \pm 0,23$
через 1 месяц	$6,72 \pm 0,18$ $p_1 \leq 0,001$	$7,25 \pm 0,31$	$6,63 \pm 0,19$ $p_1 \leq 0,001$
через 3 месяца	$6,39 \pm 0,17$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	$6,85 \pm 0,27$ $p_2 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	$6,30 \pm 0,20$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$

Как видно из табличных данных, сочетанная терапия Небилетом и Сиофором приводит к улучшению показателей углеводного обмена: снижению гликемии натощак, регистрируемой во всех 3-х контрольных точках мониторинга: «исходно», «через 1 месяц», «через 3 месяца» (соответственно  $6,76 \pm 0,18$  ммоль/л.;  $6,44 \pm 0,18$  ммоль/л;  $6,24 \pm 0,15$  ммоль/л с достоверностью  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,01$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ), и показателей постпрандиальной гликемии (соответственно  $7,07 \pm 0,19$  ммоль/л,  $6,72 \pm 0,18$  ммоль/л;  $6,39 \pm 0,17$  ммоль/л с достоверностью  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ). Закономерна выявленная коррелятивная связь между уровнями постпрандиальной гликемии и величиной ОТ ( $r_1 = +0,4077$ ,  $p_1 = 0,01$ ). При анализе гендерных различий выявлены следующие особенности: у мужчин достоверное снижение уровня гликемии натощак выявлено через 1 и 3 месяца мониторинга по сравнению с исходными показателями (соответственно  $6,75 \pm 0,09$  ммоль/л,  $6,41 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p_1 \leq 0,05$ ;  $6,11 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p_3 \leq 0,001$ ); положительная динамика постпрандиальной гликемии достигается через 3 месяца от начала лечения по сравнению с исходными показателями (соответственно  $7,44 \pm 0,32$  ммоль/л,  $6,85 \pm 0,27$  ммоль/л;  $p_3 \leq 0,05$ ) и показателями в точке мониторинга «через 1 месяц» (соответственно  $7,25 \pm 0,31$  ммоль/л,  $p_2 \leq 0,05$ ); у женщин динамика углеводного обмена характеризуется достоверным снижением гликемии натощак во всех 3-х конт-

рольных точках мониторинга (соответственно  $6,74 \pm 0,24$  ммоль/л.;  $6,39 \pm 0,23$  ммоль/л;  $6,28 \pm 0,20$  ммоль/л с достоверностью  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ) и показателей постпрандиальной гликемии (соответственно  $7,04 \pm 0,23$  ммоль/л;  $6,63 \pm 0,19$  ммоль/л;  $6,30 \pm 0,20$  ммоль/л с достоверностью  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ).

Таким образом, исследование выявило высокую эффективность сочетания гипотензивного и сахароснижающего компонента в терапии по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор ...»: для достижения целевых уровней АД у большинства больных достаточной является доза препарата Небилет 5 мг/сут., эффективная доза Сиофора – 2000 мг/сут.

Абдоминальный висцеральный жир – специфический критерий МС, который косвенно может быть оценён по величине ОТ [3]. Назначение препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») на фоне метаболического синдрома сопровождается достоверным уменьшением ОТ (табл. 4) через 3 месяца применения ( $106,9 \pm 1,5$  см) по сравнению с показателями, полученными в точках мониторинга: «через 1 месяц» ( $108,2 \pm 1,6$  см,  $p \leq 0,01$ ) и «исходно» ( $108,2 \pm 1,6$  см,  $p \leq 0,001$ ). Аналогичные изменения выявлены при раздельном анализе динамики ОТ для мужчин (соответственно  $110,0 \pm 2,8$  см,  $109,8 \pm 2,7$  см,  $109,0 \pm 2,8$  см,  $p_2 \leq 0,01$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ) и женщин (соответственно  $109,8 \pm 1,9$  см,  $109,8 \pm 1,9$  см,  $108,3 \pm 1,9$  см,  $p_2 \leq 0,01$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ).

При анализе таких составляющих МС, как показатели массы тела и ИМТ, были выявлены (табл. 4) достоверная редукция массы тела во всех 3-х контрольных точках мониторинга (соответственно  $91,14 \pm 2,34$  кг,  $90,90 \pm 2,35$  кг,  $90,90 \pm 2,35$  кг,  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ) и закономерное однонаправленное снижение ИМТ ( $33,20 \pm 0,89$  кг/м<sup>2</sup>,  $33,11 \pm 0,89$  кг/м<sup>2</sup>,  $32,87 \pm 0,88$  кг/м<sup>2</sup>,  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ).

У мужчин достоверное снижение массы тела и ИМТ

Таблица 4

**Окружность талии (см), вес (кг) и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)**

Период наблюдения	Группы больных		
	всего	мужчины	женщины
ОТ			
исходно	$108,2 \pm 1,6$	$110,0 \pm 2,8$	$109,8 \pm 1,9$
через 1 месяц	$108,2 \pm 1,6$	$109,8 \pm 2,7$	$109,8 \pm 1,9$
через 3 месяца	$106,9 \pm 1,5$ $p_2 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,001$	$109,0 \pm 2,8$ $p_2 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,001$	$108,3 \pm 1,9$ $p_2 \leq 0,01$ $p_3 \leq 0,001$
Масса тела			
исходно	$91,14 \pm 2,34$	$93,90 \pm 4,40$	$93,16 \pm 2,75$
через 1 месяц	$90,90 \pm 2,35$ $p_1 \leq 0,001$	$93,28 \pm 4,39$	$92,85 \pm 2,79$ $p_1 \leq 0,001$
через 3 месяца	$90,90 \pm 2,35$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	$93,20 \pm 4,32$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	$92,14 \pm 2,74$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$
ИМТ			
исходно	$33,20 \pm 0,89$	$30,62 \pm 1,39$	$34,50 \pm 0,98$
через 1 месяц	$33,11 \pm 0,89$ $p_1 \leq 0,001$	$30,57 \pm 1,39$	$34,39 \pm 0,99$ $p_1 \leq 0,001$
через 3 месяца	$32,87 \pm 0,88$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$	$30,38 \pm 1,37$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,01$	$34,12 \pm 0,98$ $p_2 \leq 0,001$ $p_3 \leq 0,001$

выявлено через 3 месяца от начала лечения по сравнению с исходными показателями и в точке мониторинга «через 1 месяц» (соответственно  $93,90 \pm 4,40$  кг,  $93,28 \pm 4,39$  кг,  $93,20 \pm 4,32$  кг,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ;  $30,62 \pm 1,39$  кг/м<sup>2</sup>,  $30,57 \pm 1,39$  кг/м<sup>2</sup>,  $30,38 \pm 1,37$  кг/м<sup>2</sup>,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,01$ ).

У женщин сохраняются общие закономерности динамики массы тела и ИМТ, наблюдаемые для всей группы в целом, а именно достоверное снижение веса и ИМТ во всех 3-х контрольных точках мониторинга (соответственно  $93,16 \pm 2,75$  кг,  $92,85 \pm 2,79$  кг,  $92,14 \pm 2,74$  кг,  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ;  $34,50 \pm 0,98$  кг/м<sup>2</sup>,  $34,39 \pm 0,99$  кг/м<sup>2</sup>,  $34,12 \pm 0,98$  кг/м<sup>2</sup>,  $p_1 \leq 0,001$ ,  $p_2 \leq 0,001$ ,  $p_3 \leq 0,001$ ).

Таким образом, исследование доказало положительное влияние сочетанного применения препаратов Небилет и Сиофор на ОТ как маркера абдоминальной формы ожирения, массы тела и соответственно ИМТ,

которым отдается приоритетное значение в развитии МС, сформулированные проектом АТР III [3].

Все больные отмечали удовлетворительную переносимость лечения. Побочные явления – головные боли – беспокоили в начале приема препаратов и в течение 1-го месяца, преобладали у женщин, уменьшались через 3 месяца лечения (соответственно: исходно жалобы на головные боли предъявляли 13 больных, из них мужчин – 3 (уд. вес 0,23), женщин – 10 (уд. вес 0,76); через 1 месяц приема – цефалгия у 15 больных, из них мужчин – 5 (уд. вес 0,33), женщин – 10 (уд. вес 0,66); через 3 месяца лечения – число больных, предъявляющих жалобы, сократилось до 5, из них мужчин – 2 (уд. вес 0,40), женщин – 3 (уд. вес 0,60). По данным опроса все больные были удовлетворены лечением и выразили желание продолжать его дальше.

## OPTIMIZATION OF NEBILET AND SIOFOR THERAPY FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS ON THE BACK GROUND OF METABOLIC SYNDROME IN OUT-PATIENT-POLICLINIC CONDITIONS

I.Y. Dobrinina, Y.V. Dobrinin, V.M. Eskov, T.N. Kowalenko, S.Y. Piculina  
(Surgut State University)

Research on the program «Optimization of Nebilet and Siofor therapy for the treatment of arterial hypertension patients on the background of metabolic syndrome in out-patient-polyclinic conditions» has proven that high clinical efficacy of hypotensive and sugar-reducing components of combined therapy is accompanied by insulin resistance reduction. Side effect is disappearance of headache after dosage decreased of Nebilet long-term intake leading to good tolerance of combined therapy in 2,5-5mg daily dose of Nebilet and 2000 mg daily dose of Siofor.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2.
2. Adler A.L., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P.412-419.
3. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programs (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P.2486-2497.
4. Jeng C.Y., Sheu W.H., Fuh M.M. et al. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM // Diabetes. – 1994. – Vol. 43. – P.1440-1444.
5. Haffner S.M. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study // Br. J. Nutr. – 2000. – Vol. 83, № 1. – P.67-70.
6. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. Jr. et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 4. – P.551-556.
7. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipidoxidation and hepatic glucose production // Diabetes. – 1994. – Vol. 43. – P.920-928.
8. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B. Jr, Parise H. et al. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus [abstract 980-P] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51(suppl. 2). – P.A242.

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГАЙДАРОВ Г.М., ХАНТАЕВА Н.С. – 2006

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ ЗА ПЕРИОД 1992-2004 ГГ. В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОМЕРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.М. Гайдаров, Н.С. Хантаева

(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.** Использование многомерных статистических методов в медико-биологических науках как в отдельности, так и в их сочетании, повышает объективность, точность и достоверность проводимых исследований, расширяет возможности получения результатов. Их применение в анализе и оценке эпидемиологической ситуации по туберкулезу позволило выявить закономерности ее развития, получить прогностические модели основных эпидемиологических показателей по туберкулезу.

**Ключевые слова.** Туберкулез, эпидемиологическая ситуация, многомерные статистические методы.

В медико-биологических науках широко применяются многомерные методы исследования. Их использование может дать полезную информацию при изучении таких явлений, как эпидемический процесс [1]. До настоящего времени не разработаны методики, позволяющие выявить в эпидемическом процессе факторы, оказывающие на него наибольшее влияние, и оценить долю их воздействия. Наиболее часто из многомерных методов используют кластерный анализ, метод главных компонент, дискриминантный анализ и т.д. [2,3,4,5,6,7,8,9,10].

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу за определенный период характеризуется рядом показателей. Использование кластерного и дискриминантного анализов в изучении эпидемиологической ситуации позволит дать достоверную, объективную оценку о степени благополучия или неблагополучия по туберкулезу в регионе и об информативных показателях, которые являются наиболее определяющими при оценке эпидемиологической ситуации по туберкулезу [11,12].

С этой целью была взята эпидемиологическая ситуация по туберкулезу за 13 лет (1992-2004 гг.), оцениваемая по 14-ти показателям как эпидемиологическим, так и показателям, характеризующим деятельность противотуберкулезной службы и общей лечебной сети: заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. взрослого и детского населения; распространенность туберкулеза на 100 тыс. населения; смертность от туберкулеза на 100 тыс. населения; заболеваемость с бактериовыделением и с полостью распада на 100 тыс. населения; уровень выража детского населения; количество выявленных больных туберкулезом на 100 осмотренных с применением всех методов обследования; процент охвата профилактическими осмотрами; процент прекращения бактериовыделения; процент закрытия полостей распада; первичный выход на инвалидность; процент неработающего населения среди впервые выявленных больных туберкулезом; показатель соотношения выявленных

больных с бактериовыделением и с полостью распада. Показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию за каждый год, были отобраны экспертным путем (методом Дельфи). Обработка результатов производилась с применением статистических методов (метод k-средних кластерного анализа, непараметрический критерий Манна-Уитни, дискриминантный анализ) программного обеспечения STATISTICA 6.0.

На первом этапе с помощью кластерного анализа мы сгруппировали эпидемиологические ситуации по туберкулезу за исследуемый период (рис. 1) по вышеприведенным показателям, в качестве меры сходства была использована величина обратная коэффициенту корреляции Пирсона ( $1 - \text{Pearson } R$ ).

В результате получили три группы. В первую группу вошли года с 1992-1994 гг., во вто-

рую – с 1995-1998 гг. и в третью – с 1999-2004 гг.

Дополнительно, методом k-средних (k-means clustering) мы произвели группировку эпидемиологических ситуаций по годам в однородные группы по всем показателям (показатели стандартизованы). Формирование трех групп методом k-средних подтвердило группировку эпидемиологических ситуаций по годам.

Вторым этапом являлось проведение дискриминантного анализа, а точнее проверка результата вышеприведенной кластеризации и оценка достоверности различия между группами.

Для проверки достоверности группировки эпидемиологических ситуаций мы использовали линейные классифицирующие функции (ЛКФ) дискриминантного анализа. В результате точность предварительно проведенной разбивки на три группы составила 100%, что свидетельствует о значительной разнице между ними.

Таким образом, с учетом применяемых методик статистического анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу за 13 лет, выявлены три периода (группы) развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области.

Следующим этапом являлось оценка различия между этими периодами (группами), т.е. определение того, какие показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, достоверно отличают периоды развития эпидемиологической ситуации друг от друга, определили значительную разницу между ними. Для оценки достоверности различий был взят непараметрический критерий Манна-Уитни.

При сравнении первого (1992-1994 гг.) и второго (1995-1998 гг.) периодов, были достоверны различия по следующим семи показателям (по Манна – Уитни  $p < 0,05$ ): «распространенность туберкулеза», «выявлено на 1000 осмотренных», «прекращение бактериовыделения», «закрытие полостей распада», «уровень выража», «первичный выход на инвалидность», «доля неработающего населения среди впервые выявленных больных».

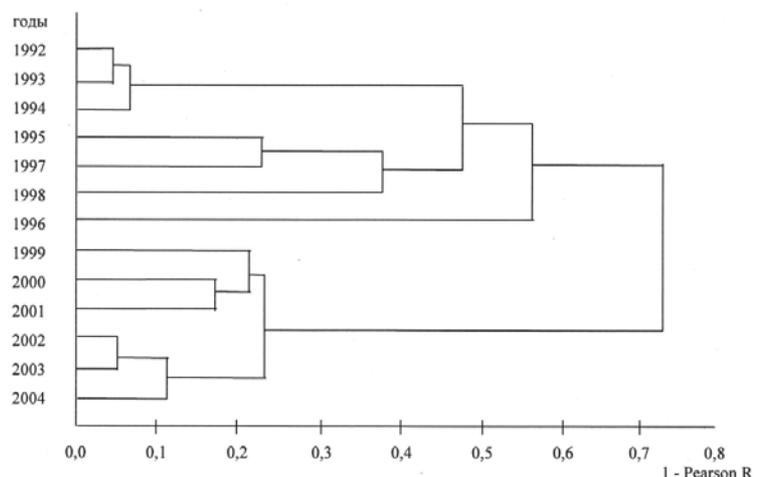


Рис. 1. Иерархический график объединения эпидемиологических ситуаций соответствующих годов в группы методом одиночной связи, в качестве меры сходства использована величина ( $1 - \text{Pearson } R$ ).

Так как, данные показатели наиболее неблагоприятные во втором периоде (1995-1998 гг.) и большинство этих показателей характеризуют качество лечения больных туберкулезом, то правомерно сделать вывод о том, что для периода с 1992 по 1998 гг. было характерно ухудшение эффективности и качества лечения больных туберкулезом. Статистически подтвержденная разница в показателях выявляемости туберкулеза на 1000 осмотренных и уровня виража, свидетельствует о наличии значительного резервуара туберкулезной инфекции среди населения, что предшествовало росту заболеваемости среди населения в дальнейшем.

При сравнении второго и третьего периода, были достоверны различия по всем 14-ти показателям, кроме «прекращение бактериовыделения». Данный показатель значительно не изменялся, но продолжал оставаться на низком уровне.

Показатели третьего периода (1999-2004 гг.) значительно неблагоприятны по сравнению с показателями второго и соответственно первого периода, что достоверно говорит об ухудшении эпидемиологической ситуации по туберкулезу в период с 1999-2004 гг. по сравнению с периодом с 1992-1998 гг.

Третьим этапом нашего исследования являлось оценка показателей и выявление из них наиболее информативных, определивших различия между периодами и соответственно ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Эту задачу мы также решали с помощью дискриминантного анализа пакета STATISTICA 6.0. В результате, относительно 14-ти показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, было выявлено шесть информативных: «заболеваемость», «заболеваемость с МБТ+», «процент охвата проф. осмотрами», «прекращение бактериовыделения», «уровень виража», «соотношение МБТ+ / CV+». Остальные оказались неинформативными. Обобщение дисперсии всех шести показателей составило 99,7%. Это означает, что отнесение эпидемиологической ситуации за определенный год в ту или иную группу (период), на 99,7% осуществлялось за счет данных шести показателей. Так как эти показатели за весь анализируемый период имели тенденцию к ухудшению, то можно сделать вывод о том, что данные показатели обусловили ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу с 1992-2004 гг.

Следует отметить, что из всех шести показателей самый большой коэффициент «вклада» принадлежал показателю «прекращение бактериовыделения». К тому же, данный показатель является показателем эффективности лечения и диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений, среди всех показателей является управляемым со стороны системы здравоохранения, а в частности противотуберкулезной службы. Из этого можно сделать вывод, что качество лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом являлось значительным фактором, определившим уровень напряженности эпидемиологической ситуации с 1992-2004 гг.

Таким образом, в результате комплексного изучения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области за период с 1992-2004 гг. выявлено, что она значительно ухудшилась по всем показателям. Закономерностью развития эпидемиологической ситуации

являлось следующее. Период до 1998 г. характеризовался ухудшением качества лечения больных туберкулезом и наличием значительного резервуара туберкулезной инфекции среди населения, период после 1998 г. сопровождался резким ухудшением обстановки по туберкулезу, значительным ростом заболеваемости, смертности от туберкулеза и неудовлетворительным качеством лечения больных туберкулезом.

Эффективность противотуберкулезных мероприятий в значительной мере зависит от своевременности проведенного анализа тенденций развития эпидемиологической ситуации. Дополнительно к анализу основных характеристик эпидемиологического процесса используется метод прогнозирования. На основе полученной статистической информации можно получить прогностические модели основных эпидемиологических показателей по туберкулезу: показателя заболеваемости, распространенности, смертности от туберкулеза, заболеваемости с бактериовыделением и полостью распада. С этой целью нами был использован регрессионный анализ, позволяющий предсказать значения ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных.

Для этого мы сначала провели корреляционный анализ между всеми показателями, характеризующими эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. С помощью программы STATISTICA 6.0 мы получили корреляционную матрицу, отражающую взаимосвязь величин показателей между собой. В результате, все 14 показателей достоверно коррелируют между собой ( $p < 0,05$ ), следовательно, взаимосвязаны друг с другом, а значит, мы их в принципе можем использовать для прогноза основных эпидемиологических показателей. В дальнейшем нами были использованы кластерный и дискриминантный анализы.

С помощью кластерного анализа, мы произвели группирование 14 показателей, в качестве меры сходства использовалась величина  $(1 - Person R)$ .

В результате кластеризации показателей у нас получились две однородные группы. Показатели в группы распределились следующим образом. В первую группу вошло десять показателей, которые характеризуют уровень напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Во вторую группу вошли остальные четыре показателя, которые характеризуют качество лечения больных туберкулезом, уровень организации активного выявления заболевания и качество лабораторной диагностики туберкулеза.

С позиции управляемости показателей со стороны противотуберкулезной службы полученные группы можно разделить на управляемые и неуправляемые. В частности показатели качества деятельности противотуберкулезной службы являются управляемыми. К тому же, из них, три показателя (процент охвата профилактическими осмотрами, прекращение бактериовыделения, соотношение МБТ + / CV+.) вошли в комплекс информативных показателей, выявленных с помощью дискриминантного анализа (см. выше).

Руководствуясь тем, что показатели, характеризующие качество деятельности противотуберкулезной службы практически все вошли в комплекс информативных показателей, мы в полной мере можем использовать их в составлении прогноза ряда показателей, ха-

рактирующей эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу: заболеваемости, распространенности, смертности от туберкулеза, заболеваемости с МБТ + и заболеваемости с CV+.

Дополнительным плюсом такого прогноза является то, что данные показатели являются управляемыми со стороны противотуберкулезной службы, что во многом повышает точность прогноза и позволяет показать, на сколько оперативно мы можем повлиять на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, улучшив качество лечения, организацию своевременного выявления заболевания и качество лабораторной диагностики туберкулеза.

Таким образом, наша задача состояла в выявлении зависимости показателей заболеваемости, распространенности, смертности от туберкулеза, заболеваемости с МБТ + и заболеваемости с CV+ от группы показателей, характеризующих качество деятельности противотуберкулезной службы.

Составляющие регрессионной статистики на примере показателя заболеваемости туберкулезом (рис. 2) позволяют сделать ряд выводов о правомерности применения линейного регрессионного анализа.

Параметры (показатели)	Регрессионная статистика	
	коэффициенты	p
	Множественный R = 0,91810485 R – квадрат = 0,84291652 Нормированный R – квадрат = 0,79055536 F (3,9) = 16,098 p < 0,00058	
Заболеваемости туберкулезом	437,3506	0,000594
% закрытия полостей распада	-1,3242	0,051604
% охвата профилактическими осмотрами	-1,5839	0,041789
Соотношение МБТ + / CV+	-2,0060	0,013654

Рис.2. Данные результата регрессионного анализа по трем показателям.

Значения множественного коэффициента корреляции 0,918, говорит о значительной линейной зависимости показателя заболеваемости туберкулезом от показателей закрытия полостей распада, % охвата профилактическими осмотрами и соотношения МБТ + / CV+.

Коэффициент детерминации (R-квадрат) – 0,84, говорит о высокой степени соответствия регрессионной модели эмпирическим данным. Ученных показателей, влияющих на показатель заболеваемости туберкулезом – три из четырех заданных, соответственно нормированный коэффициент детерминации составил 0,79, но значительно не отличается. Это также позволяет утвердиться в решении – степень соответствия регрессии реальному процессу значительна.

Вывод об адекватности построенной модели реальному процессу делаем на основании результатов дисперсионного анализа. Уровень значимости величины F, на котором отвергается нулевая гипотеза отсутствия влияния показателей на отклик, незначительно отли-

чающийся от нуля (F(3,9)=16,098). В медицинских исследованиях и большинстве других областей уровень значимости, на котором отвергается нулевая гипотеза, должен быть p равен или меньше 0,05. В нашей модели  $p < 0,00058$  – это вероятность ошибки говорит о бесспорной адекватности модели.

Таким образом, модель прогноза показателя заболеваемости будет выглядеть следующим образом:

$$ПЗ = 437,35 - 1,32 * (ЗПР) - 1,58 * (ОПО) - 2,0 * (\text{Соот. МБТ + / CV+}),$$

где: ПЗ – показатель заболеваемости; ЗПР – показатель закрытия полостей распада; ОПО – % охвата профилактическими осмотрами; Соот. МБТ + / CV+ – показатель соотношения выявленных больных с бактериовыделением и полостью распада.

Аналогичным образом проводится регрессионный анализ для остальных показателей. Значения множественных коэффициентов корреляции, коэффициентов детерминации, величины F свидетельствуют о значительном соответствии регрессии реальному процессу и говорят об адекватности прогностических моделей для остальных показателей, формулы которых будут выглядеть следующим образом:

$$ПР = 943,16 - 2,83 * (ЗПР) - 2,6 * (ОПО) - 3,37 * (\text{Соот. МБТ + / CV+}),$$

$$ПС = 103,64 - 0,47 * (ОПО) - 0,58 * (\text{Соот. МБТ + / CV+}),$$

$$ПЗ (\text{МБТ+}) = 157,55 - 0,59 * (ОПО) - 0,97 * (\text{Соот. МБТ + / CV+}),$$

$$ПЗ (\text{CV+}) = 230,95 - 0,78 * (ОПО) - 1,59 * (\text{Соот. МБТ + / CV+}),$$

где: ПР – показатель

распространенности, ПС – показатель смертности, ПЗ (МБТ+) – показатель заболеваемости с МБТ+; ПЗ (CV+) – показатель заболеваемости с CV+.

Применение регрессионного и дискриминантного анализов позволило получить прогностические модели основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, проверена их достоверность, адекватность и сделан вывод о возможности их применения для краткосрочного прогнозирования.

Таким образом, с помощью многомерных методов исследования проанализирована эпидемиологическая ситуация по туберкулезу на основе статистически достоверной информации, выявлены закономерности ее развития в период с 1992-2004 гг. и получены прогностические модели основных эпидемиологических показателей. Такая комплексная оценка эпидемиологической ситуации помогает выбрать наиболее эффективную стратегию борьбы с туберкулезом.

## COMPLEX ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGIC SITUATION ON TUBERCULOSIS FOR PERIOD 1992-2004 YEARS IN IRKUTSK REGION WITH USE OF MULTIVARIATE STATISTICAL METHODS

G.M. Gaydarov, N.S. Khantaeva  
(Irkutsk State Medical University)

The use of multivariate statistical methods in medicobiologic(al) science both individually and in combination raise neutrality, precision and reliability (authenticity) of studies, expand discount abilities (scopes) of results. The use of them in analysis and estimation of an epidemiologic tuberculosis situation differ to reveal mechanism of its development, to receive (to gain) prediction models of fundamental (basic) epidemiologic indices.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Курунов Ю.Н., Ревякина О.В., Ефимов В.М., Галактионов Ю.К. Применение метода главных компонент в эпидемиологических исследованиях // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 2. — С.11-14.
2. Левис Дж.С. Статистический анализ данных в геологии. — М.: «Недра», 1990. — Т.1. — 319 с., Т.2 — 427 с.
3. Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel в медицинских исследованиях). Учебное пособие. — Иркутск: ГИУВ, 2003. — Выпуск II. — 101 с.
4. StatSoft, Ins (2001). Электронный учебник по статистике. — Москва, StatSoft. WEB: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>.
5. Классификация и кластер / Ред. Дж. Вэн Райзин. — М.: Мир, 1980. — 392 с.
6. Лавач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: «Морион», 2000. — 320 с.
7. Дюк В. Обработка данных на ПК в примерах. — СПб.: Изд-во «Питер Паблишинг», 1997. — 231 с.
8. Окунь Я. Факторный анализ. — М.: Статистика, 1974. — 200 с.
9. Дубров А.М. Обработка статистических данных методом главных компонент. — М.: Статистика, 1978. — 135 с.
10. Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Классификация и снижение размерности. — М.: Финансы и статистика, 1989. — 607 с.
11. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
12. Боровиков В.П. Программа STATISTICA для студентов и инженеров. — 2-е изд. — М.: КомпьютерПресс, 2001. — 301 с.

© СЕЛЕЗНЕВА Л.Н., АРТЮХОВ И.П. — 2006

## СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЗВОНОЧНИКА ПО МАТЕРИАЛАМ ИССЛЕДОВАНИЯ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Л.Н. Селезнева, И.П. Артюхов

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра экономики и медицинского права, зав. — д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра нейрохирургии и неврологии Института последипломного образования, зав. — д.м.н., проф. М.Г. Дралюк)

**Резюме.** В статье представлены результаты анализа 2821 истории болезней больных с длительным осложнённым течением остеохондроза позвоночника. Изучена социально-гигиеническая характеристика госпитализированных больных, особенности течения заболевания и осложнений. Подавляющее большинство госпитализированных (83%) — люди трудоспособного возраста. Заболевание отличалось тяжёлым течением и наличием серьёзных осложнений: грыжи межпозвоночных дисков были выявлены в 69,1% случаев, протрузии — в 13,6%. Нуждались в оперативном лечении и были прооперированы 53,6% госпитализированных. Несмотря на проведённое оперативное лечение в 16,7% случаев больные продолжали нуждаться в госпитализации из-за проявлений и осложнений остеохондроза.

**Ключевые слова.** Остеохондроз позвоночника, социально-гигиеническая характеристика, осложнения.

Согласно мнению ряда авторов [5,6], остеохондроз позвоночника с неврологическими синдромами занимает ведущее место в структуре болезней периферической нервной системы и является мультифакторным заболеванием, причисляемым к «болезням цивилизации», имеет множество патогенетически сложных проявлений и характеризуется длительным прогрессирующим и рецидивирующим течением. В результате формируется обширный, постоянно увеличивающийся контингент больных и инвалидов, гетерогенный по большому количеству признаков [1,7]. Экономический ущерб, наносимый данным заболеванием, в соответствии с существующими медико-экономическими стандартами обусловлен стоимостью одного дня стационарного лечения больного остеохондрозом позвоночника — 1200 рублей, амбулаторного приёма без лечения — 50-60 рублей и при наличии сопутствующего лечения — 190 рублей.

грудного (2,6%) отделов.

Заболевание у больных, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении, отличалось тяжёлым течением и наличием серьёзных осложнений. Это подтверждается тем фактом, что у 69,1% обследованных за время пребывания в стационаре были диагностированы грыжи межпозвоночных дисков, у 13,6% — их протрузии, и 16,7% больных уже были ранее прооперированы по поводу вышеуказанных осложнений. В подавляющем большинстве случаев у больных выявлялась единичная грыжа межпозвоночного диска (92,0%), значительно реже — грыжи на двух уровнях (7,3%). В то же время протрузии межпозвоночных дисков часто обнаруживались не только на одном (50,8%), но и на двух (34,1%) и даже трёх (11,0%) уровнях одновременно. Осложнения остеохондроза позвоночника в виде грыж межпозвоночных дисков в подавляющем большинстве случаев выявлялись на поясничном уровне (93,2%), зна-

Целесообразность выбора больных остеохондрозом Красноярского края в качестве объекта исследования обусловлена следующими причинами: во-первых, город Красноярск относится к числу крупных промышленных центров России, обладающих социально-экономическими связями со значительной территорией РФ; во-вторых, город Красноярск расположен на средних широтах при значительной протяженности с юга на север и с запада на восток, что позволяет считать этот населенный пункт оптимальным с климатогеографической точки зрения. Таким образом, по целому ряду аспектов, таких как климатогеографический, социально-демографический и социально-экономический, Красноярский край представляет собой Российскую Федерацию в миниатюре [11].

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось изучение социально-гигиенических особенностей больных остеохондрозом позвоночника с длительным осложнённым течением. В задачи исследования входило определение социально-гигиенической характеристики и особенностей течения заболевания, количества осложнений и проводимых операций на примере больных остеохондрозом позвоночника, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении КГУЗ «Краевая клиническая больница г. Красноярска» за период 2001-2005 годов.

#### Материалы и методы

Единица наблюдения — лицо, проходившее лечение по поводу остеохондроза позвоночника с неврологическими синдромами. Объект исследования — совокупность историй болезней больных остеохондрозом позвоночника. База исследования — архив КГУЗ «Краевая клиническая больница г. Красноярска». Объём исследования — 2821 история болезни остеохондрозом позвоночника. Из общей выборки была выделена группа больных, нуждающихся в проведении клинко-экспертной комиссии — 893 истории болезней. Возрастная периодизация проводилась согласно схеме, рекомендованной VII всесоюзной конференцией по проблемам возрастной морфологии, биохимии и физиологии АПН СССР (Москва, 1965), которая охватывает весь жизненный цикл человека и успешно используется в работах последних лет [9]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием: расчёт средних и относительных величин, средних ошибок, расчёты достоверности различий средних и относительных величин. Проверку гипотезы о статистически достоверном различии двух выборок и разности выборочных долей проводили с помощью Z-критерия. Достоверность различий средних оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. В качестве нижней границы достоверности различий принят уровень  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Анализ статистических данных показал, что большая часть госпитализированных больных остеохондрозом позвоночника — это люди трудоспособного возраста, так как их средний возраст составил  $44,8 \pm 0,2$  года. Подавляющее большинство госпитализированных (88,3%) относилось к I (17,8%) и II зрелому (70,6%) возрастам, несколько реже регистрировался пожилой возраст (рис. 1).

Минимальный возраст больных — 17 лет и максимальный — 84 года указывали на то, что заболевание выявляется, практически, во всех возрастных группах, что подтверждает актуальность и серьёзность пробле-

мы остеохондроза позвоночника.

Структура исследуемой группы больных с остеохондрозом не зависела от пола, женщины среди них составили 49,2%, мужчины — 50,8%. Однако при анализе половозрастной структуры численности больных выяснилось, что в юношеском, первом и втором зрелом возрастах остеохондроз позвоночника чаще диагностировался у мужчин, а в пожилом и старческом — у женщин

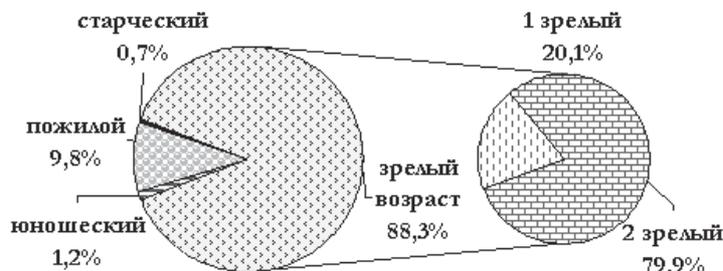


Рис. 1. Распределение госпитализированных больных в зависимости от возрастной группы.

(рис. 2). Что, по мнению ряда авторов, может быть связано с тем, что у мужчин развитие остеохондроза связано с профессиональной деятельностью и повышенным травматизмом [2,4,10], а у женщин — с усилением дегенеративно-дистрофических процессов позвоночника, спровоцированным повышенной массой тела, особенно в климактерическом периоде [3,8].

В зависимости от рода деятельности госпитализированные больные распределились следующим обра-

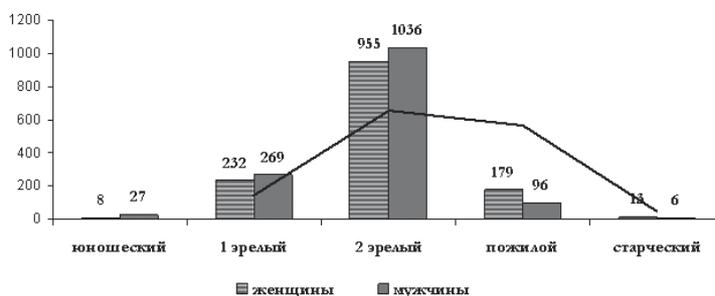


Рис. 2. Распределение госпитализированных больных в зависимости от пола и возраста.

зом: наиболее часто регистрировались служащие (36,5%) и рабочие (27,7%), обращает на себя внимание большое количество неработающих (32,2%) среди больных остеохондрозом позвоночника (рис. 3). Несмотря на то, что из числа неработающих больных более половины (52,5%) являлись пенсионерами, большой процент составили неработающие лица трудоспособного непенсионного возраста (47,5%).

Среди представителей рабочих профессий заболеванием наиболее часто страдали водители (22,92%), которые были прооперированы по поводу осложнений остеохондроза позвоночника в 72,6% случаев. Среди служащих в 13,3% случаев регистрировались врачи и медицинские сёстры, что указывает на то, что даже люди с медицинским образованием не обладают в достаточной степени навыками профилактики остеохондроза позвоночника, его обострений и осложнений.

В зависимости от локализации патологического процесса самым распространённым был остеохондроз поясничного отдела позвоночника (90,4%), значительно реже встречался остеохондроз шейного (16,6%) и

чительно реже – на уровне шейного (6,5%) и грудного (0,3%) отделов.

Нуждались в оперативном лечении, соглашались на

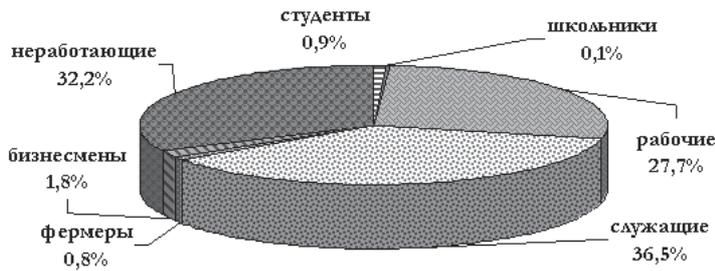


Рис. 3. Распределение госпитализированных больных в зависимости от рода деятельности.

него и были прооперированы 53,6% поступавших больных (чаще мужчины – 56,7%), 253 (9,0%) больных оперировались повторно, и у 58 (2,1%) – операция проводилась по поводу рецидива грыжи или протрузии межпозвонкового диска. Длительность временной нетрудоспособности у прооперированных больных (49,4±1,2 дня) была достоверно ( $p<0,01$ ) больше по сравнению с общей группой обследованных (44,7±0,9 дня), и они достоверно более часто нуждались в проведении клиничко-экспертной комиссии (42,0% и 31,7% соответственно).

Несмотря на проведённое оперативное лечение, в 16,7% случаев больные продолжали периодически нуждаться в госпитализации из-за осложнений остеохондроза. Среди этих больных 65,3% составили больные с развившимся после операции рубцово-спаечным эпидуритом, в 58 (12,3%) случаев возник рецидив прооперированной грыжи или протрузии межпозвонкового диска. Больные из этой категории достоверно более часто имели инвалидность по поводу остеохондроза позвоночника (46,2% и 16,2% соответственно), а также более высокие показатели длительности болезни и временной нетрудоспособности ( $p<0,01$ ).

Несмотря на то, что средняя длительность болезни на момент поступления составила 5,2±0,1 года, её диапазон значительно варьировал – от одной недели до 53-х лет. Пребывание больных остеохондрозом позвоночника в отделении нейрохирургии КГУЗ «Краевая клиническая больница г. Красноярск» в среднем составило 17,8±1,9 койко-дней, что не превышает установленных медико-экономических стандартов. В тоже время среди больных, нуждающихся в больничном листе (65,8% от числа всех обследуемых), длительность временной нетрудоспособности на момент выписки из стационара составляла в среднем 44,7±2,9 дня, то есть превышала один месяц. Максимальная длительность временной нетрудоспособности составила 8,5 месяцев (258 дней), что свидетельствует о недостаточно своевременном направлении таких больных в специализирован-

ное отделение, несмотря на безуспешность амбулаторного лечения и лечения в стационарах края. После выписки из нейрохирургического отделения 94,3% тех

больных, которые нуждались в больничном листе, продолжали болеть, причём временная нетрудоспособность в среднем продлевалась на 2,0±0,3 месяца (от одной недели до четырёх месяцев).

В проведении клиничко-экспертной комиссии нуждалось 893 (31,7%) больных, причём 642 (71,9% от них) – это послеоперационные больные. Длительность временной нетрудоспособности среди них составила в среднем 70,4±1,4 дня. Большая часть этих больных про-

живали в Красноярском крае (75,0%), а не в краевом центре. Стоит отметить, что среди лиц, не нуждающихся в клиничко-экспертной комиссии, удельный вес краевых жителей был меньше и составлял 58,5% ( $p<0,05$ ). Кроме того, больные, нуждающиеся в проведении клиничко-экспертной комиссии, в последствии (после выписки из стационара) чаще направлялись на медико-социальную экспертизу (8,7% и 3,3% соответственно;  $p<0,05$ ).

Таким образом, наше исследование показало, что большая часть больных остеохондрозом позвоночника – люди трудоспособного возраста, но заболевание выявляется, практически, во всех возрастных группах. Частота диагностирования остеохондроза не зависела от пола больных, однако в юношеском, первом и втором зрелом возрастах остеохондроз позвоночника чаще регистрировался у мужчин, а в пожилом и старческом – у женщин. Наиболее часто среди больных остеохондрозом позвоночника регистрировались служащие, рабочие и неработающие граждане. Среди представителей рабочих профессий заболеванием наиболее часто страдали водители. В зависимости от локализации патологического процесса самым распространённым был остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Заболевание у больных, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении, отличалось тяжёлым течением и наличием серьёзных осложнений: у 69,1% обследованных выявлялись грыжи межпозвонковых дисков, у 13,6% – протрузии. Нуждались в оперативном лечении, соглашались на него и были прооперированы 53,6% больных. Несмотря на проведённое оперативное лечение в 16,7% случаев больные продолжали периодически нуждаться в госпитализации из-за осложнений остеохондроза, что указывает на необходимость разработки мероприятий по оптимизации профилактики осложнений заболевания, а также оказания медицинской и социальной помощи больным остеохондрозом позвоночника.

## THE SOCIOHYGIENIC CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH OSTEOCHONDROSIS WITH COMPLICATIONS ON DATA OF RESEARCH IN KRASNOYARSK REGION

L.N. Seleznyova, I.P. Artyukhov  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

There are results of analysis of 2821 medical documents of patients with long course of osteochondrosis with complications in the article. Sociohygienic characteristic of patients, features of course of disease and complications were learned. The repressing majority of patients (82,98%) are people in the age ability to work. Disease differed by hard course and presence of serious complications: disk herniations were found in 69,12% of cases and disk prolapses – in 13,61%. 53,63% of patients were in need of operation and were operated. In spite of operations 16,73% of patients continued to be in need of hospitalization because of manifeststions and complications of osteochondrosis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Я.Ю. Остеохондроз позвоночника (прогнозирование и профилактика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2000. — 15 с.
2. Антонов И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его неврологических проявлений: постоянные проблемы и перспективы изучения // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1986. — № 4. — С.481-487.
3. Беляев А.Ф., Беляева Н.Е. Конституциональные особенности организма в развитии вертеброгенной патологии // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: Тезисы докладов научной конференции. — Красноярск, 1992. — С.50.
4. Богомолова Н.Д. Условия возникновения, диагностика и профилактика ранних стадий остеохондроза позвоночника // Новые технологии в лечении больных с патологией опорно-двигательного аппарата. — Ленинск-Кузнецкий, 1996. — С.44-46.
5. Данилов В.И., Филатов В.С. Вертеброгенные компрессионные пояснично-крестцовые радикулопатии (компримирующие факторы и показание к хирургическому лечению) // Материалы III съезда нейрохирургов России. — СПб., 2002. — С.243.
6. Жулев Н.М., Бадзардзе Ю.Д., Жулев С.Н. Остеохондроз позвоночника: Руководство для врачей. — СПб.: «Лань», 2001. — 592 с.
7. Измеров Н.Ф. Проблемы медицины труда на современном этапе // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 1998. — № 4. — С.3-6.
8. Исаева Н.В. Влияние габаритных размеров и компонентного состава тела на течение остеохондроза позвоночника // Материалы Второго Сибирского Конгресса «Человек и лекарство». — Красноярск, 2004. — С.129-130.
9. Мязков С.М. Здоровье и продолжительность жизни населения Земли // Вестник МГУ, сер.5. География. — 2002. — № 1. — С.14-21.
10. Шмидт И.Р. Остеохондроз позвоночника. Этиология и профилактика. — Новосибирск: Издатель. — 1992. — 240 с.
11. Andreev E.M., McKee M., Shkolnikov V.M. Health expectancy in the Russian Federation: a new perspective on the health divide in Europe // Bulletin of the World Health Organization. — 2003. — Vol. 81, № 11. — P.778-789.

© АРТЮХОВ И.П., ЩЕБЕНЬКОВ В.Ю. — 2006

## СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

И.П. Артюхов, В.Ю. Щебенков

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра экономики здравоохранения, зав. — д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

**Резюме.** Проведено динамическое наблюдение за 298 студентами, обучающимися в одном из вузов Восточной Сибири. Показано, что состояние здоровья студентов имеет низкий уровень, что подтверждается высокой частотой обращаемости к врачам, а также данными самооценки их здоровья. Установлено, что наиболее часто встречаемой хронической патологией являются заболевания пищеварительной системы, верхних дыхательных путей, сенсорных систем и мочеполовых органов. Заболеваемость студентов носит скрытый характер.

**Ключевые слова.** Здоровье, студенты, Восточная Сибирь.

Сохранение здоровья населения является важнейшей задачей для государства. В настоящее время разрабатываются и внедряются инновационные проекты и программы, включенные в национальный проект в области здравоохранения. Проблема здоровья студентов как интеллектуального потенциала страны в последние годы привлекает все большее внимание ученых, врачей и педагогов [1-5,8,9]. По данным литературы только 30-40% абитуриентов, поступающих в вузы, абсолютно здоровы. Остальная молодежь имеет различные отклонения в состоянии здоровья. Наиболее значимыми параметрами оценки состояния здоровья человека является наличие или отсутствие хронических заболеваний и клинически очерченных функциональных расстройств, а также уровень физического развития [11].

Студенчество можно отнести к группе высокого риска, поскольку на данном этапе развития молодые люди находятся под мощным влиянием двух неоднозначных, но неизбежных процессов активной физиологической перестройки организма и интенсивной социализации личности [6,7]. Интенсивная умственная и физическая активность, связанная с учебным процессом, предъявляют к организму студентов повышенные требования.

Значимость проблемы организации здравоохранения для этой категории граждан высока. Как известно, окончательное биологическое формирование организма в 17-20 лет еще не закончено. В этом возрастном периоде в основном заканчивается рост в высоту, стабилизируется наступившая зрелость, энергетические затраты на единицу массы тела приближаются к уровню

взрослых и костно-мышечная система на этом отрезке онтогенеза является наиболее уязвимой [10,11]. В связи с этим возникает необходимость выявления факторов, определяющих здоровье студенческой молодежи, разработка научно обоснованных реабилитационных мероприятий и программ, направленных на сохранение здоровья студентов.

Целью данной работы является комплексный анализ состояния здоровья студентов и факторов, его определяющих.

### Материалы и методы

Было проведено динамическое обследование студентов, обучающихся в ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Росздрави». I группу составили 306 первокурсников, 298 из которых были обследованы повторно спустя 4 года (II группа). Разделение по половому признаку было следующим: лица мужского пола — 52,3%, лица женского пола — 47,7%. Средний возраст обследованных составил 20,2±1,6 года.

Дизайн исследования заключался в организации и реализации сбора информации у одной и той же группы студенчества в периоды, соответствующие прохождению обучения на младших и старших курсах вуза. Схема исследования заключалась в реализации двухэтапного обследования одной и той же выборочной совокупности студентов. Разработанная структура вопросов анкеты позволила считать ее полноценным «инструментом», ориентированным на исследование медико-социальных проблем. Отбор респондентов на I этапе исследования осуществлялся путем простой рандомизированной селекции, на II этапе к обследованию привлекались лица, ранее участвовавшие в анкетировании. Таким образом, среди 100% лиц, отслеженных на I этапе и отобранных методом случайного отбора, 97,4% было обследовано и на II этапе. Соблюдение такой схемы селекции обследуемых позволило проанализировать состояние исследуемой проблемы и выявить потенциаль-

ные тенденции и закономерности, запланированные в реализованном исследовании. Результаты исследований обработаны с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel для Windows-2000. Проверка распределения, которому подчиняются результаты исследования, дала возможность использовать для анализа критерий Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Изменения, произошедшие в нашей стране за последние десятилетия, существенно отразились на социальном, экономическом и нравственном состоянии студентов. В вузах наряду с постоянной работой по улучшению качества подготовки молодых специалистов много внимания уделяется и вопросам социального плана, и, в первую очередь, состоянию здоровья учащейся молодежи.

*Оценка материального благосостояния.* Условия проживания студентов разных полов также отличны друг от друга, и в то же время практически одинаковы у разных курсов. Большая часть опрошенных (87,4%) считают микроклимат жилища благоприятным. Анализ уровня жизни, проводимый в соответствии с критериями минимального прожиточного уровня, показал, что 83,4% опрошенных относят себя к среднеобеспеченным, 2% – к высокообеспеченным, 13,9% – к малообеспеченным и 0,7% живут за чертой бедности, то есть каждый 9 студент испытывает материальные затруднения. Изменения материального положения за последний год в ту и другую сторону практически одинаковы: так, 19,9% считают, что благосостояние ухудшилось, а 19,2% обследованных студентов отмечают его улучшение.

При исследовании структуры расходов студентов выявлена идентичность по всем пунктам среди студентов I и V курсов. Приоритетным остается графа «питание» и требует в среднем до 41,1% собственного бюджета, за ним следует «одежда», которая издерживает до 17,7% средств. На лечение у студентов исследуемых групп расходуется практически одинаковый объем – до 4,4% средств (рис. 1).

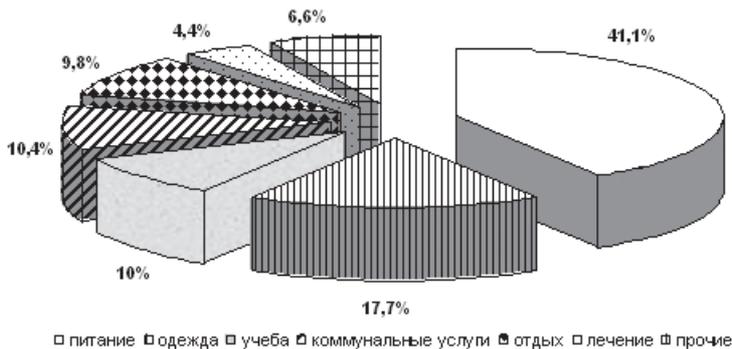


Рис.1. Структура расходов студентов.

Анкетирование демонстрирует доминирующее влияние экономических проблем студентов. На вопрос о беспокойстве в настоящий момент, 65,6% учащихся отметили экономические задачи, 31,1% исследуемых больше волнует здоровье, 12,9% – проблемы в семье, 14,6% – неудовлетворенность работой, и что особенно интересно, 27,8% студентов беспокоит состояние окружающей среды.

Анализ семейного статуса показал, что среди опрошенных хотят иметь детей 50,0% женщин и только 28,5% мужчин. В структуре причин нежелания иметь ребенка на переднем плане плохие жилищные условия

(24,5%) и низкое материальное состояние (19,9%). На одном из последних мест оснований ставится плохое здоровье (1,3%). Анализ образа жизни студентов показал, что среди опрошенных более трети считают, что недостаточно времени для сна, и только 21,2% высыпаются. Употребление спиртных напитков до алкогольного опьянения преобладает у мужской половины. Так еженедельно употребляют 15,3% мужчин, а среди женщин этот показатель составил 3,8%. Очень редко в состоянии алкогольного опьянения находятся 52% студентов, а 13,9% категорически не употребляют спиртные напитки. Следует отметить, что только 6,3% мужчин и 4,4% женщин курят, а 28,5% и 8,9%, соответственно, уверяют, что расстались с этой вредной привычкой. В результате проведенного исследования 5,6% опрошенных мужского пола признались в употреблении наркотиков, среди представительниц слабого пола только 1,9% подтверждают у себя этот факт. Аналитически значимой динамики вышеизложенных показателей среди учащихся разных курсов не выявлено.

*Заболеваемость и болезненность как критерии здоровья.* За последний год 27,2% студентов хотя бы один раз обращались в поликлинику, 25,5% – два раза и чаще. Причем на первом курсе этот показатель составил 23,5% и 22,9%, а на пятом курсе 30,9% и 28,2% соответственно. В то же время частота обращений за медицинской помощью среди женщин больше (32,3%), чем среди мужчин (18,1%). Среди студентов пятого курса однократной госпитализации подверглись 12,8%, а два и более раз – 2,0%, в то время как эти показатели у студентов первого курса составили 9,8% и 0,7% соответственно.

Структура обращаемости студентов к различным специалистам имеет схожую тенденцию. Так, наиболее часто посещаемым является терапевт, у женщин в 34,8% случаев, а у мужчин – 23,6%. Обращаемость к ЛОР и окулисту у студентов обоих полов практически одинакова. К хирургу пятикурсники обращаются чаще, чем студенты I курса. Частота обращаемости учащихся при проблемах костно-мышечной системы составила у женщин 8,2%, у мужчин – 1,4%, причем у студентов V курса этот показатель ниже почти в два раза по сравнению с первокурсниками. Препятствием для решения проблем костно-мышечной системы у 78,5% студентов является отсутствие свободного времени и средств (10,9%). Обращение к другим специалистам без значимых отличий.

Самооценка состояния здоровья студентов различна у представителей исследуемых групп (рис. 2). Среди опрошенных нами студентов считают себя здоровым 36,1%, причем у женщин этот показатель составил 46,2%, а у мужчин – только 25%.

Отмечается широкий разброс при оценке состояния собственного здоровья: удовлетворительным считают 47,5% женщин и 24,3% мужчин, а хорошим считают 48,7% и 75,0% соответственно. При допущенном ретроспективном анализе состояние собственного здоровья 5 лет назад оценивают как хорошее 79,2% мужчин, а среди женщин 73,4% опрошенных.

Наибольшая доля лиц, оценивающих состояние своего здоровья как хорошее, приходится на тех, кто про-

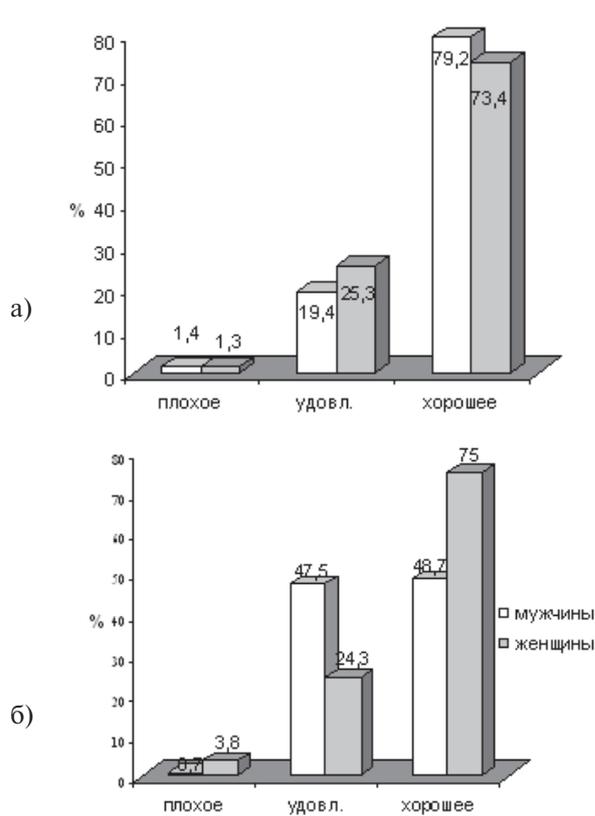


Рис.2. Самооценка состояния здоровья студентов I (а) и V (б) курсов.

живает в обеспеченных семьях (52,7%). Среди тех кто, отнес себя к средне- и малообеспеченным, наибольшая доля приходится на тех, кто оценивает состояние своего здоровья как удовлетворительное (58,2% и 53,9% соответственно). Наибольшая доля лиц с плохой самооценкой здоровья (40,5%) приходится на студентов, проживающих в бедных (малообеспеченных) семьях.

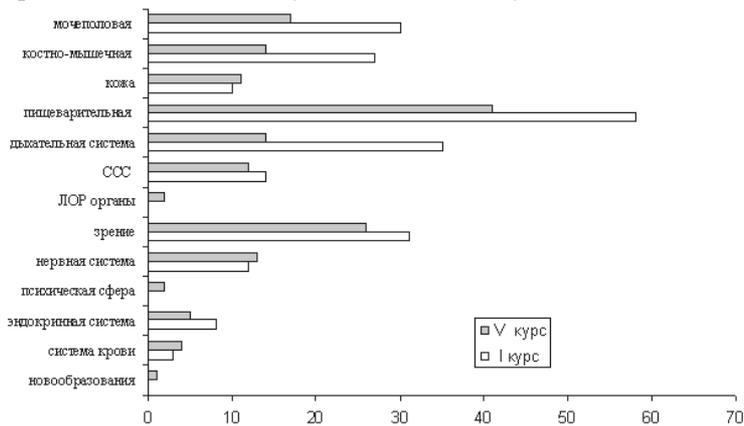


Рис.3. Количественные показатели встречаемости хронических заболеваний среди студентов.

При анализе хронических заболеваний 37,9% первокурсников отмечают органы пищеварения, к пятому курсу только 27,5% имеют жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, хотя по различным амбулаторно-диспансерным наблюдениям у учащихся старших курсов увеличивается частота заболеваний органов пищеварительного тракта более чем в два раза (рис.3). На втором месте среди хронических заболеваний студентов I курса отмечены патологические состояния со стороны органов дыхания – 22,9% опрошенных; в то же время у учащихся V курса первостепенным являются заболевания органов чувств – так снижение остроты зрения наблюдается у 17,4%. Выявлен значительный разброс наличия хронических заболеваний органов мочеполовой системы: у первокурсников 19,6%, а на V курсе этот показатель составил 11,4%.

Исследование причин формирования хронических заболеваний выявило, что 42,7% опрошенных доминирующим считают стрессовый фактор. На втором месте, по мнению студентов, находятся наследственный фактор – 24,8% и влияние окружающей среды – 24,2%. Сознательная реакция на наличие хронических заболеваний в исследуемых группах идентична, так, 59,6% занимаются самолечением, в поликлинику за помощью обращаются лишь 26,8% студентов, абсолютное бездействие присуще 5% опрошенных, а 1,7% исследуемых стараются использовать совет со стороны.

Полученные данные о самооценке здоровья во взаимосвязи с факторами образа жизни, социального окружения и поведения студентов могут явиться основой для определения приоритетов и стратегии оказания медицинской помощи студентам различных возрастных и социальных групп.

Таким образом, методика комплексного изучения здоровья студентов, включающая анализ заболеваемости, самооценку здоровья и качества жизни позволила получить полную его характеристику. Показано, что состояние здоровья студентов одного из вузов Восточной Сибири имеет низкий уровень, что подтверждается высокой частотой обращаемости к врачам, а также данными самооценки их здоровья. Установлено, что наиболее часто встречаемой хронической патологией являются заболевания пищеварительной системы, затем следуют заболевания верхних дыхательных путей, сенсорных систем и мочеполовых органов. Заболеваемость студентов носит скрытый характер, что выявляется при проведении различных амбулаторно-диспансерных наблюдений. Определяющими причинами возникновения заболеваний можно считать стрессовый фактор, наследственность и влияние окружающей среды.

## SOCIAL - HYGIENIC ASPECTS OF HEALTH OF STUDENTS OF EASTERN SIBERIA

I.P. Artjuhov, V.J. Shcheben'kov  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

Dynamic supervision over 298 students training in one of higher schools of Eastern Siberia is carried out(spent). It is shown, that the state of health of students has a low level that is confirmed by high frequency of addressing to doctors, and also the data of self-estimation of their health. It is established, that most frequentl chronic pathology are diseases of digestive system, the upper respiratory ways, touch systems and urinogenital organs. The morbidity of students has the latent character.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринина О.В., Русанова Е.И. Исследование динамики состояния здоровья студенческой семьи // Вестн. РАМН. — 2001. — № 3. — С.12-18.
2. Зайцев В.П., Крамской С.И. Здоровье студентов технического высшего учебного заведения // Гигиена и санитария. — 2003. — № 2. — С.46-48.
3. Здоровье студентов / Под ред. Н.А. Агаджаняна. — М., 1997. — 199 с.
4. Камаев И.А., Васильева О.Л. Динамика заболеваемости и особенности медицинского обслуживания студентов // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2002. — № 1. — С.26-29.
5. Камаев И.А., Поздеева Т.В., Самарцева И.Ю. Проблемы репродуктивного здоровья студентов-подростков // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2003. — № 1. — С.34-35.
6. Ляхович А.В., Маркова А.И. Образ жизни учащейся молодежи в аспекте здоровья // Гигиена и санитария. — 1994. — № 7. — С.47-50.
7. Ляхович А.В. Система гигиенического обучения и формирования здоровья студентов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2000. — № 1. — С.30-34.
8. Ухрюмин Е.А., Быкова Е.В., Климина Н.В. Вегетативный тонус и энергозатраты студентов в процессе результативной учебной деятельности // Вестн. РАМН. — 1999. — № 6. — С.47-52.
9. Филатов О.М., Шедрина А.Г. Роль индивидуальной изменчивости организма в формировании здоровья студентов // Гигиена и санитария. — 1998. — № 6. — С.29-32.
10. Шедрина А.Г. Морфофункциональные показатели здоровья студентов в связи с различными видами учебной деятельности и влиянием физического воспитания: Дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1982. — 317 с.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЮМТАРОВА З.А. — 2006

### ЭКСТРАКТ ПЯТИЛИСТНИКА КУСТАРНИКОВОГО В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

З.А. Юмтарова

(Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, ректор — д.п.н., проф. С.В. Колмыков, медицинский факультет, декан — д.м.н., проф. С.М. Николаев)

**Резюме.** Проведено изучение эффективности комплексной терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки. В ходе исследования выявлено значительное повышение эффективности комплексной терапии с использованием экстракта пятилистника кустарникового, что подтверждено клиническими и лабораторными данными.

**Ключевые слова.** Пятилистник кустарниковый, терапия, воспалительные заболевания влагалища, шейки матки.

В последнее десятилетие среди женщин отмечен рост инфекций нижних отделов гениталий, которые прочно занимают первое место в структуре заболеваемости женской половой сферы. Воспалительные заболевания влагалища и шейки матки относятся к установленным факторам риска, а в ряде случаев являются непосредственной причиной развития тяжелой инфекционной патологии женских половых органов, осложненной беременностью и родов. Важно отметить, что состояние биоценоза влагалища имеет значение не только для здоровья женщины, но и для ее ребенка, который первую микрофлору получает в родах [2]. Широкое применение новых антибактериальных препаратов не только не решает данную проблему, но в ряде случаев усугубляет ее, вызывая нарушения общего и местного иммунитета, подавляя сапрофитную флору, формируя антибиотико-резистентные формы микроорганизмов, создавая благоприятные условия для развития рецидивов [1]. На сегодня остается актуальным поиск методов лечения, сочетающих в себе высокую эффективность в отношении наиболее распространенных возбудителей вагинальных инфекций, ограничивающие антибактериальную и иную лекарственную нагрузку на организм.

Целью нашего исследования явилось определение

эффективности экстракта пятилистника кустарникового (ЭПК) в комплексной терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки (вагиниты, эндо- и экзоцервициты).

Одним из основных этапов изучения лекарственных растений является анализ их химического состава. Дело в том, что входящие в них соединения имеют неодинаковое значение при лечении заболеваний. До недавнего времени считали, что большинство присутствующих в растении веществ не нужны для лечения и поэтому исследователи старались выделить в чистом виде только те активно действующие вещества, которые непосредственно влияют на данное заболевание. На сегодня установлено влияние комплекса биологически активных веществ из растений, включающих, кроме основных и сопровождающие вещества, которые способствуют более эффективному воздействию лекарства на организм [6].

В работе использовался сухой экстракт пятилистника кустарникового, полученный в лаборатории медико-биологических исследований Отдела биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН. *Pentaphylloides fruticosus* (L.) — Пятилистник кустарниковый (Курильский чай кустарниковый) богат биологически активными

ми веществами, прежде всего, флавоноидами, представленными в основном в виде гликозидов [7]. Они устойчивы к деградации в пищеварительном тракте, легко всасываются в кишечнике и тропны к различным тканям организма, где проявляют свое биологическое действие [12]. Флавоноиды, количественное содержание которых в полученном экстракте не менее 6%, являются экзогенными низкомолекулярными антиоксидантами, обладающими свойствами предупреждать возникновение и нейтрализовать действие активных молекул кислорода [7,10]. Главными частями молекулы флавоноидов, ответственными за их активность, являются гидроксильные группы, легко вступающие в реакции окисления, что способствует восстановлению реагирующих с ними веществ. На этом основана их антиоксидантная активность, которую считают сейчас одним из необходимых свойств лекарств при лечении самых распространенных и тяжелых заболеваний [6]. Известно, что токсическое действие активных молекул кислорода проявляется при состояниях окислительного стресса, который сопровождается резкой интенсификацией свободнорадикальных процессов в тканях. В то же время многие продукты радикалзависимых окислительных реакций могут индуцировать апоптоз. Уточняются особенности антиоксидантного действия флавоноидов, обладающих способностью образовывать хелатные комплексы с металлами, а также – выступать в качестве сквенджеров свободных радикалов [10]. К. Ishige и соавт. [11] в своих исследованиях установили, что основные эффекты флавоноидов обусловлены липофильными свойствами их молекул. Флавоноиды, наряду с антиоксидантным действием, обладают антиинфекционными, противоаллергическими, антицитотоксическими, мембраностабилизирующими свойствами, нормализуют и поддерживают тканевую гомеостаз. Учитывая такое многообразие физиологических эффектов, природные биофлавоноиды в течение последних лет находятся в центре возрастающего внимания исследователей и практических врачей.

Дубильные вещества, количественное содержание в экстракте пятилистника кустарникового не менее 15%, денатурируют белки клеток с образованием защитной альбуминатной пленки, оказывая на микроорганизмы бактерицидное, бактериостатическое действие [6,7]. Дубильные вещества, или танины, представляют собой полифенолы с высокой молекулярной массой. Свое название они получили благодаря присущей им способности дубить шкуры животных. Дубильные вещества – обычно аморфные соединения, они не обладают ядовитостью, имеют характерный вяжущий вкус. Установлены так же Р-витаминная, противоопухолевая, противолучевая и противоатеросклеротическая активности танинов [6].

Для побегов пятилистника кустарникового характерно наличие сапонинов тритерпеноидной груп-

пы [7]. Считают, что эти вещества обладают противоопухолевой активностью, нормализуют обмен веществ, стимулируют кроветворение, служат антикоагулянтами. Предполагают, что в основе действия тритерпеноидов на организм лежит их связь с компонентами клеточных мембран [6].

В экспериментальных исследованиях установлено их выраженное противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. Исследования показали, что данный фитоэкстракт оказывает позитивное действие на морфофункциональное состояние поджелудочной железы, печени, микрофлоры кишечника [7,8]. Результаты экспериментальных исследований позволили разработать и обосновать метод лечения больных с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки с использованием экстракта пятилистника кустарникового.

#### Материалы и методы

Нами проведено обследование и лечение 167 женщин с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки (вагиниты, экзо- и эндоцервициты), которые были разделены на 2 клинические группы: основная – 119 больных, получающих комплексное противовоспалительное лечение с применением экстракта пятилистника кустарникового перорально и интравагинально; контрольная – 48 больных, получающих стандартную терапию без применения экстракта пятилистника кустарникового. Всем больным проводилась стандартная терапия – антибактериальная, с учетом выявленных возбудителей и их резистентности к антибиотикам. Из антибактериальных препаратов применялись препараты из макролидов – азитромицин (азитрал) по 250 мг 2 раза в сутки в курсовой дозе 1,5 г; препараты тетрациклинового ряда доксициклин (вибрамицин) по 100 мг 2 раза в сутки в курсовой дозе 2,0 г. Местная противовоспалительная терапия проводилась препаратом Бетадин (Egis, Венгрия) в виде суппозиторий в течение 7 дней. На втором этапе все больные принимали бифидумбактерин перорально по 5 доз 3 раза в день, в течение 14 дней.

Больным основной группы назначался экстракт пятилистника кустарникового из расчета 300 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней перорально, а так же 1 раз в день в виде влагалищных тампонов в течение 10 дней.

Всем больным проводились общеклиническое, бактериоскопическое и бактериологическое, цитологическое исследования, оценивалась динамика факторов местного иммунитета влагалища – уровни IgA, IgG, IgM, sIgA. Проводилась простая и расширенная кольпоскопия. У всех больных до и после лечения исследовали микробиоценоз кишечника. Исследования проводили в три этапа: I этап – до лечения, II – после лечения, III – на 28 день наблюдения.

#### Результаты и обсуждение

Средний возраст больных в основной группе составил 27,6 лет, а в сравнительной – 24,5 лет. Большая часть исследуемых имели сопутствующие экстрагенитальные

Таблица 1

Структура экстрагенитальной патологии

Заболевания	Всего n=167		Группы			
			основная n=119		сравнительная n=48	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дисбактериоз кишечника	159	95,2	113	94	46	95,8
ЛОР – заболевания	58	34,7	41	34	17	35,4
Заболевания органов мочевыводящих путей	54	32,3	39	32,8	15	31,3
Заболевания органов ЖКТ (хр. холецистит, хр. гастрит, ЖКБ, хр. панкреатит)	42	25,1	32	26,9	10	20,8
Эндокринные заболевания	39	23,4	28	23,6	11	22,9
Заболевания органов ССС	31	18,6	23	19,3	9	18,8
Итого	224		163	136,9	62	129,2

заболевания. Известно, что в патогенезе воспалительных заболеваний гениталий играет роль неблагоприятный преморбидный фон, характеризующийся большим числом различных перенесенных инфекционных заболеваний, наличием экстрагенитальной патологии [9]. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания приводят к формированию иммунодефицитных состояний и подавлению механизмов местной защиты [4]. По частоте встречаемости на первом месте у 113 (94%) больных основной группы и у 46 (95,8%) – контрольной были выявлены признаки дисбактериоза кишечника (табл. 1). Для большинства обследованных, обеих групп бактериологическое исследование биоценоза кишечника показало понижение концентрации или полное отсутствие индигенной микрофлоры. Так, дефицит бифидо- и лактобактерий при обследовании был установлен у 113 (94%) больных основной группы и у 46 (95,8%) – сравнительной. Характерно уменьшение общего количества маловирулентных штаммов кишечной палочки. Наряду с этим отмечено повышение количества кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами у 134 (80,2%) исследуемых. Увеличение удельного веса лактозонегативных эшерихий наблюдалось у 121 (72,5%). Штамм гемолизирующей кишечной палочки выявлен у 71 (59,7%) больной основной группы и у 28 (58,3%) – контрольной. Энтерококки обнаружены в 48 (20%) случаях. Другие неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы выявлены в 35 (20,1%) случаях. Несмотря на популяционные сдвиги в со-

ставе индигенной микрофлоры кишечника, появление псевдомонад не было характерно для обследованных женщин. Высокая частота дисбактериоза кишечника у больных с воспалительными заболеваниями гениталий, возможно, связана с наличием у этих женщин системного дисбиоза, а также общностью систем кровообращения и лимфооттока гениталий и кишечника.

На втором месте – хронические инфекционные заболевания ЛОР-органов (хронические тонзиллиты, фарингиты, отиты) у 58 (34,7%) больных и мочевыделительной системы (хронические пиелонефриты, циститы) – у 54 (32,3%). Нередки были сочетания заболеваний мочевыделительного и пищеварительного тракта. В среднем на одну больную основной группы приходилось 1,3 экстрагенитальных заболеваний, в сравнительной группе – 1,2 заболеваний на одну больную. Наиболее частым перенесенным в анамнезе гинекологическим заболеванием, 52 (43,7%) больные основной группы и 19 (39,6%) контрольной, являются воспалительные заболевания матки и придатков матки. Анализ соматического фона, перенесенных гинекологических заболеваний говорит о высоком инфекционном индек-

се и вторичном иммунодефиците у больных с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки.

Известно, что влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, поэтому воспалительные процессы шейки матки редко бывают изолированными [2]. Острые формы вагинита выявлены у 81 (68,1%) больных основной группы и у 19 (39,6%) – контрольной. Клиническая симптоматика острого цервицита у 78 (65,5%) больных основной группы и у 18 (37,5%) – контрольной, эндоцервицит – у 70 (58,8%) больных основной и у 18 (37,5%) – контрольной группы. Хроническая форма вагинита выявлена у 38 (31,1%) больных основной группы и у 29 (60,4%) – контрольной, хронический цервицит у 41 (34,5%) больных основной и у 29 (60,4%) – контрольной группы, хронический эндоцервицит у 49 (41,2%) больных основной группы и у 30 (62,5%) – контрольной.

Таблица 2

Динамика состояния биоценоза влагалища у женщин

Виды	Группы			
	основная		контрольная	
	до лечения	после	до лечения	после
	lg КОЕ/г абс. (%)	lg КОЕ/г абс. (%)	lg КОЕ/г абс. (%)	lg КОЕ/г абс. (%)
<i>Lactobacillus sp.</i>	1,94±0,20 113 (94,9%)	8,45±0,12 119 (100%)	2,24±0,20 45(95,8%)	8,43±0,15 32 (66,7%)
<i>B. bifidum</i>	4,56±0,60 113 (94,9%)	6,75±0,22 110 (92,4%)	3,25±0,60 45 (95,8%)	6,12 ±0,13 32 (66,7%)
<i>St. epidermidis</i>	8,13±0,30 71 (59,7%)	1,26±0,12 71 (59,7%)	7,39±0,20 29 (60,4%)	6,68±0,16 7 (14,6%)
<i>St. aureus</i>	6,97±0,18 68 (57,1%)	0 0	4,39±0,112 26 (54,2%)	0 0
<i>Enterococcus spp</i>	4,29±0,20 53 (44,5%)	1,22±0,15	4,25±0,12 16 (33,3%)	1,25±0,14 16 (33,3%)
<i>E. coli</i>	9,55±0,22 36 (30,3%)	0 0	7,55±0,13 14 (29,2%)	0 0
<i>Enterococcus faecalis</i>	8,55±0,12 34 (28,6%)	3,22±0,15 3 (2,5%)	7,29±0,12 10 (20,8%)	7,25±0,15 8 (16,7%)

Микроскопическое исследование является наиболее доступным методом исследования. Однако бактериологическое исследование является более специфичным и позволяет определить родовую и видовую принадлежность микроорганизмов, а также их чувствительность к антибактериальным препаратам. При бактериологическом исследовании у большинства пациенток определялись микробные ассоциации, представленные в основном кишечной палочкой и стафилококками, на фоне снижения или полного отсутствия лактобактерий. Видовая структура бактериальной флоры обследованных больных представлена в таблице 2.

Среди этиологических факторов воспалительных заболеваний гениталий, так же требующих скринингового обследования больных, являются инфекции, передаваемые половым путем. Кроме обнаружения условно-патогенных микроорганизмов, дополнительными методами исследования – ПЦР и ИФА было установлено, что наиболее часто выявляемым возбудителем являются *C. trachomatis* – у 42 (35,2%) больных основной группы, 10 (20,8%) – контрольной. Наиболее чаще встречались ассоциации *C. trachomatis* с *U. urealyticum*, *Candida* в

30,8% и 30,1% случаев у больных основной группы, в 20,2% и 18,8% случаев у больных контрольной группы, соответственно. При этом установлена взаимосвязь между наличием микстинфекции и характером кольпоскопической картины. Оказалось, что при ассоциации инфекционных агентов воспалительный процесс становится более выраженным, чаще такие изменения наблюдались при хламидийно-уреаплазменной инфекции. Актуальность диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, состоит в том, что, они, проникая и персистируя во внутренних половых органах у женщины, вызывают изменения, приводящие к нарушению репродуктивной функции – бесплодию, невынашиванию [5].

Оценку клинической эффективности терапии проводили на основании жалоб и симптомов, кольпоскопического и бактериоскопического исследований. Клиническая эффективность была выше в основной группе, в комплексную терапию которой входил ЭПК, по сравнению с данными в группе, получавшей стандартную терапию (96,6% против 75%). При чем, эффективность комплексной терапии в основной группе оказалась выше при хронической форме вагинитов и цервицитов.

Бактериологический анализ через 1 мес. после курса лечения с применением ЭПК 116 (97,5%) больным показал снижение условно-патогенных микроорганизмов до контрольного уровня (табл. 1). У 3 (2,5%) женщин высевались *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella species* ( $3,22 \pm 0,15$  IgKOE/г). Эффективность лечения составила в основной группе 97,5%. В контрольной группе, после стандартной терапии, подавление условно-патогенной микрофлоры на фоне низких концентраций лакто- и бифидобактерий отмечалось у 33 (68,7%) больных. У 15 (31,3%) больных высевались *St. Epidermidis*, *Enterococcus cloaca*, *Enterococcus faecalis* в диагностически значимых титрах. Этиологическая эффективность лечения в контрольной группе составила 68,7%.

В группе больных с выявленными инфекциями, передаваемыми половым путем, а также с бактериально-грибковой инфекцией, критериями излеченности являлись исчезновение клинических симптомов, отсутствие морфологических изменений в области половых органов, стойкая нормализация лейкоцитарной реакции, элиминация возбудителей и отрицательные результаты лабораторных исследований. Сопоставление результатов лечения убедительно свидетельствуют о преимуществе комплексной терапии с применением экстракта пятилистника кустарникового. Так, этиологическое излечение произошло в 98% случаев, тогда как у больных контрольной группы – в 85,6% случаев.

Анализ микробиоценоза кишечника после лечения у больных основной группы дисбактериоз (I степень) отмечался в 6 (5%) случаях, в 113 (94%) случаях отмечался нормоценоз с повышением лакто- и бифидобактерий >8KOE/г. В контрольной группе дисбактериоз после лечения сохранялся в 25 (52,1%) случаев.

Особенности течения и исхода воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин во многом определяются иммунным состоянием организма [3]. Анализируя показатели концентраций иммуноглобулинов в цервико-вагинальной слизи до лечения, было выявлено снижение концентрации IgA, в том числе sIgA в среднем в два раза, а также увеличение кон-

центрации иммуноглобулинов класса M и G. После проведенной комплексной терапии концентрация их у 100% больных основной группы практически не отличалась от аналогичных показателей у практически здоровых женщин. В контрольной группе в 85,9% случаев выявлена низкая концентрация IgA и sIgA, а уровни Ig G в пределах нормы, в смывах отсутствовал IgM. Выявленные изменения местного иммунитета у больных контрольной группы принято считать пусковым фактором хронизации процесса и формирования «второй линии защиты» и рассматривается как неблагоприятный признак течения воспалительного процесса, что требует дополнительных иммунокорректирующих терапевтических воздействий.

Отдаленные результаты после проведенного лечения больных оценивали в течение 12 месяцев. Стойкий терапевтический эффект наблюдался у 116 (97,5%) больных основной группы и у 39 (81,3%) – контрольной.

Согласно проведенным исследованиям основными возбудителями воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки являются ассоциации кишечной палочки и стафилококков. Использование в исследовании таких диагностических тестов как ИФА, ПЦР – диагностика, позволило не только выявить абсолютных патогенов (инфекции, передающиеся половым путем), но и определить связь микстинфекций с выраженностью воспалительного процесса. Установлено, что при хламидийно-уреаплазменной инфекции характер воспалительного процесса более выраженный. Полученные результаты показывают, что в 97,5% случаев комплексная терапия с использованием экстракта пятилистника кустарникового приводит к элиминации возбудителей инфекционного процесса. Этиологическая излеченность у больных с выявленными инфекциями, передаваемыми половым путем, а так же бактериально-грибковой инфекцией, в основной группе была выше, чем в контрольной (98% случаев против 85,6%). Высокая частота дисбактериоза кишечника, перенесенных воспалительных заболеваний ЛОР-органов и мочевыделительной системы указывают на развитие системного дисбиоза, вторичного иммунодефицита. Использование экстракта пятилистника кустарникового в комплексной терапии у больных в основной группе в 94% случаев позволило восстановить микробиоценоз кишечника, тогда как в контрольной группе нормоценоз кишечника отмечался лишь в 47,9% случаев. Учитывая полученный позитивный эффект, представляется рациональным использование экстракта пятилистника кустарникового дополнительно к комплексному лечению для восстановления нормальной микрофлоры влагалища и кишечника при воспалительных заболеваниях нижнего отдела гениталий. Анализ результатов лечения свидетельствуют о высокой клинической эффективности комплексной терапии с использованием экстракта пятилистника кустарникового по сравнению с данными в группе, получавших стандартную терапию (96,6% против 75%), иммуномодулирующем эффекте экстракта. Все больные, получавшие ЭПК, отмечали хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов при приеме во внутрь и местном применении. Использование в лечении ЭПК позволяет сократить число рецидивов воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки.

Таким образом, применение ЭПК значительно повышает эффективность комплексной терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки. Использование в комплексной терапии воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий ЭПК, позволяет одновременно воздействовать на ликвидацию воспали-

тельного процесса, коррекцию биоценоза влагалища и кишечника, а также восстанавливает иммунную систему защиты. Нельзя не отметить экономический эффект комплексной терапии, а также возможность применения ЭПК в условиях любого медицинского учреждения (стационар, поликлиника, санаторий, профилакторий).

## APPLICATION OF THE PENTAPHILLOIDES FRUTICOSA EXTRACT IN COMBINED THERAPY OF GENITALS INFLAMMATORY DISEASES

Z.A. Yumtarova  
(Buryat State University, Ulan-Ude)

The efficiency of the Pentaphilloides fruticosa extract in combined therapy of vaginal and cervix uteri inflammatory diseases was studied. During the study it had been detected that application of the Pentaphilloides fruticosa extract highly improved the efficiency of combined therapy, which was confirmed by the clinical and laboratorial data.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гречканев Г.О., Качалина О.В. Использование озонотерапии в лечении неспецифического кольпита и бактериального вагиноза // Акуш. и гин. — 2001. — № 1. — С.59-60.
2. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // Журнал акуш. и женск. болезней. — 1999. — № 2. — С.60-66.
3. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др. Патология влагалища и шейки матки. — М., 1999. — С.88-90.
4. Коломойцева Т.Н. Клинико-микробиологические варианты вагинального кандидоза. Новые подходы к терапии: Автореф.... дисс. канд. мед. наук. — Пермь, 2004. — 24 с.
5. Мещерякова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А. и др. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции // Акуш. и гин. — 2001. — № 3. — С.22-23.
6. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. — Новосибирск, 1991. — 431 с.
7. Николаева И.Г., Хобракова В.Б., Арьяева М.М. Пятилистник кустарниковый (Курильский чай кустарниковый). — Улан-Удэ, 2001. — 110 с.
8. Николаев С.М., Баханова Е.М. Фитотерапия при дисбактериозах кишечника. — Улан-Удэ, 2003. — 36 с.
9. Стрижева Н.В., Ермошенко Л.В., Жамсаранова Ж.Д. Комплексное лечение воспалительных заболеваний урогенитального тракта // Вестн. Рос. Асс. акуш.-гин. — 2001. — № 2. — С.66-68.
10. Velikaya N.V., Zalesskiy V.N. // Problems of nutrition. — 2004. — № 1. — С.45-46.
11. Ishige K., Schubert D., Sagara Y. // Free Radic. Biol. Med. — 2004. — Vol. 30. — P.433-446.
12. Schroder-Van Der Elst J.P., Smit J.W., Romijn H.A., et al. // Biofactors. — 2003. — № 19 — P.171-176.

© ОЛЕННИКОВ Д.Н., ТАНХАЕВА Л.М. — 2006

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ЛИСТЬЕВ *CACALIA HASTATA* L. ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСИНТЕТИЧЕСКИХ ПИГМЕНТОВ И ФОРМ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор — д.б.н., проф. В.М. Корсунов, отдел биологически активных веществ, руководитель — д.м.н., проф. С.М. Николаев, лаборатория медико-биологических исследований, зав. — д.фарм.н., проф. Т.А. Асеева)

**Резюме.** Изучено содержание некоторых витаминов в листьях какалии копьевидной *Cacalia hastata* L. (Asteraceae) — известного пищевого и лекарственного растения Сибири. Установлено, что *Cacalia hastata* является накопителем аскорбиновой кислоты (до 1,63%) и каротиноидов (до 600 мг%). Также исследована динамика накопления аскорбиновой кислоты и фотосинтетических пигментов в листьях *Cacalia hastata* в зависимости от фазы вегетации растения. **Ключевые слова.** *Cacalia hastata* L., аскорбиновая кислота, каротиноиды, хлорофиллы, количественное содержание, динамика накопления.

Какалия копьевидная *Cacalia hastata* L. (Asteraceae) известное лекарственное растение, широко применяемое в народной медицине. В практике тибетской медицины в Забайкалье при гнойных ранах, язвах в качестве ранозаживляющего, антиэкссудативного, гемостатического средства применялись листья *C. hastata*, известные под названием «ю-гу-шинг» [1,2,4].

Ранее при исследовании химического состава листьев *C. hastata* L. нами были изучены полисахариды [6], органические кислоты [8], фенолкарбоновые кислоты [9], кумарины, тритерпеновые соединения [10], флавоноиды, дубильные вещества [12], комплекс макро- и микроэлементов [11]. Из комплекса фотосинтетических пигментов были выделены и идентифицированы  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротины, лютеин, зеаксантин, виолаксантин, нео-

ксантин, хлорофиллы а и b, феофитины а и b, феофорбиды а и b [7].

В настоящем сообщении приводятся данные по динамике накопления каротиноидов, хлорофиллов и форм аскорбиновой кислоты.

### Материалы и методы

Листья *C. hastata* L. собирали в июле 2002 г. в Мухоршибирском районе, Республики Бурятия.

Хроматографию в тонком слое осуществляли восходящим способом на пластинах *Silufol UV*<sub>254</sub> и незакрепленном слое силикагеля (LS 40/160) в системах пиридин — кислота уксусная — вода (10:40:1), спирт этиловый — 90% кислота уксусная (9:1) (аскорбиновая кислота), гексан — петролейный эфир, гексан — ацетон (47:3) (каротины), гексан — ацетон (17:3), хлороформ — ацетон (9:1) (каротинолы), бутанол — кислота уксусная — вода (4:1:5). В качестве детекторов применяли 1,5% раствор кислоты фосфорномолибденовой в 96% спирте этиловом (аскорбиновая кис-

лота), насыщенный раствор  $SbCl_3$  в хлороформе (каротиноиды).

В качестве стандартных образцов использовали кислоту аскорбиновую (ГОСТ-7047-55; 99%),  $\beta$ -каротин (*Acros Organics*; 99%),  $\alpha$ -каротин, виолаксантин и зеаксантин выделяли из плодов облепихи крушиновидной, лютеин и неоксантин — из плодов рябины сибирской, образцы хлорофиллов — из листьев крапивы двудомной по известным методикам [13,14].

Общее содержание аскорбиновой кислоты определяли гомоцистеиновым методом Глафана [5], L-аскорбиновой кислоты — хромато-спектрофотометрическим методом [11]. Содержание дегидроаскорбиновой кислоты определяли по разности между общим содержанием и содержанием L-аскорбиновой кислоты. Выделение и идентификация каротиноидов проводились по ранее описанным методикам [7]. Количественное содержание фотосинтетических пигментов определяли хромато-спектрофотометрическим методом, используя при расчете значения удельных коэффициентов погашения [13,14].

Метрологический анализ проводили согласно рекомендациям [3].

### Результаты и обсуждение

При исследовании количественного содержания аскорбиновой кислоты и ее форм установлено, что ее общее содержание повышается к фазе бутонизации (до

кислоты практически не изменяется, оставаясь на уровне 96-97%, и резко уменьшается к концу вегетации растения на 50%. Содержание дегидроаскорбиновой кислоты также остается неизменным (2-4%) до фазы бутонизации, но в конце вегетации резко возрастает (в 14 раз), составляя большую часть от общего содержания аскорбиновой кислоты.

Общее содержание каротиноидов в листьях *C. hastata* достигает максимума в фазу массового цветения — около 600 мг% (табл. 2).

При сравнении группового состава пигментов в их общем количестве обнаружено, что:

- неокисленные формы каротинов составляют 10-40%, окисленные (ксантофиллы) — 30-80%;
- содержание  $\alpha$ -форм может достигать 56%,  $\beta$ -форм — 44%;
- на долю каротинов приходится до 25%, эпоксикаротинолов — 35%, каротинолов — 50%.

Результаты изучения индивидуальной изменчивости пигментного состава показали, что наибольшее со-

Таблица 1

Содержание аскорбиновой кислоты и ее форм в листьях *C. hastata*, % ( $\pm 0,04-0,11$ )

Содержание	Фаза развития растения					
	Начало вегетации (начало июня)	Вегетация (середина июня)	Вегетация (конец июня)	Бутонизация (середина июля)	Массовое цветение (начало августа)	Плодоношение (конец августа)
Общая аскорбиновая кислота	0,97	1,21	1,44	1,63	1,24	0,83
L-Аскорбиновая кислота	0,95	1,18	1,40	1,57	0,88	0,40
Дегидроаскорбиновая кислота	0,02	0,03	0,04	0,06	0,36	0,43

1,63%) и далее падает, составляя к осени половину максимального значения (табл. 1).

До фазы бутонизации содержание L-аскорбиновой

кислоты  $\beta$ -каротина, лютеина, виолаксантина и неоксантина наблюдается в фазу массового цветения,  $\alpha$ -каротина и зеаксантина — в фазу бутонизации.  $\beta$ -Каро-

Таблица 2

Содержание каротиноидов в листьях *C. hastata*, мг% ( $\pm 0,56-1,15$ )

Компоненты фотосинтетического комплекса	Фаза развития растения					
	Начало вегетации (начало июня)	Вегетация (середина июня)	Вегетация (конец июня)	Бутонизация (середина июля)	Массовое цветение (начало августа)	Плодоношение (конец августа)
$\alpha$ — каротин	-	8,85	9,60	28,48	25,66	20,47
$\beta$ — каротин	21,04	37,52	54,23	83,17	115,88	93,64
лютеин	58,17	121,74	163,13	233,75	274,09	272,24
зеаксантин	15,89	18,01	22,97	33,86	24,02	10,01
виолаксантин	-	16,58	32,46	38,03	41,87	26,63
неоксантин	27,31	40,20	41,59	90,34	104,55	75,52
сумма каротинов	21,04	46,37	63,83	111,65	141,54	114,11
сумма ксантофиллов	101,37	196,53	260,15	395,98	444,53	384,40
сумма каротиноидов	122,41	242,90	323,98	507,93	586,07	498,51
Группы каротиноидов						
$\alpha$ — формы	58,17	130,59	172,73	262,23	299,75	292,71
$\beta$ — формы	64,24	112,31	151,25	245,70	286,32	205,80
каротины	21,04	46,37	63,83	111,65	141,54	114,11
каротинолы	41,06	139,75	186,14	267,61	298,11	282,25
эпоксикаротинолы	27,31	56,78	74,05	128,37	146,42	102,15

тин доминирует, составляя до 70% от общей суммы продуцируемых каротиноидов.

тивностью хлорофиллазы, так и с наличием в листьях каротиноидов и других природных антиоксидантов. На

Таблица 3

Содержание хлорофиллов в листьях *C. hastata*, мг% ( $\pm 2-53$ )

Содержание	Фаза развития растения					
	Начало вегетации (начало июня)	Вегетация (середина июня)	Вегетация (конец июня)	Бутонизация (середина июля)	Массовое цветение (начало августа)	Плодоношение (конец августа)
хлорофилл а	298,02	532,32	554,78	620,62	812,46	780,96
хлорофилл b	218,11	358,13	386,84	440,37	604,23	564,83
феофитин а	51,64	79,59	83,73	79,50	67,46	51,05
феофитин b	40,05	43,85	51,81	53,66	54,35	48,94
феофорбид а	5,41	8,58	10,64	17,83	21,28	27,88
феофорбид b	-	3,36	8,11	12,57	13,99	16,24
общее содержание	613,23	1025,83	1095,91	1224,55	1573,77	1489,90
Группы хлорофиллов						
а-формы	355,07	620,49	649,15	717,95	901,20	859,89
b-формы	258,16	405,34	446,76	506,60	672,57	629,18
собственно хлорофиллы	516,13	890,45	941,62	1060,99	1416,69	1345,79
продукты деградации	97,10	135,38	154,29	163,56	157,08	144,11

Общее содержание всех форм хлорофиллов лежит в пределах от 0,61 до 1,57%, достигая своего максимума в фазу массового цветения (табл. 3).

В течение всего вегетационного периода а-формы преобладают над b-формами, составляя до 60-70% от общего содержания хлорофиллов, что связано как с ак-

долю деградированных форм хлорофилла (феофитин, феофорбид) приходится до 10-15%, что связано с активностью хлорофиллазы, а также повышенным содержанием органических кислот [10], способствующих феофитинизации нативных форм хлорофилла.

### BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM CACALIA HASTATA L. LEAVES. ACCUMULATION DYNAMIC OF PHOTOSYNTHETIC PIGMENTS AND ASCORBIC ACID FORMS

D.N. Olennikov, L.M. Tankhaeva  
(Institute of General and Experimental Biology)

The content of some vitamins in *Cacalia hastata* L. leaves (*Asteraceae*) - known food and medical plant of Siberia is investigated. It is established, that *Cacalia hastata* is a source of an ascorbic acid (up to 1,63 %) and carotinoids (up to 600 mg%). Also accumulation of an ascorbic acid and photosynthetic pigments in *Cacalia hastata* leaves depending on a phase of plant vegetation is investigated.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Асеева Т.А. Теоретические и методические аспекты использования ЭВМ в изучении лекарствоведения тибетской медицины. Дисс. ... докт.фарм.н. - М., 1992.
2. Гаммерман А.Ф., Семичов Б.В. Словарь тибетско-латино-русских названий лекарственного сырья, применяемого в тибетской медицине. - Улан-Удэ, 1963. - 210 с.
3. Дёрффель К. Статистика в аналитической химии. - М.: Мир, 1994.
4. Дэрид Санжай Чжамсо. Вайдурья-онбо: Ксилограф на тиб. языке. - Агинский дацан. Т.2. 1688-1689. 312 л.
5. Методы биохимического исследования растений / Ред. А.И.Ермаков. - Л.: Агропромиздат, 1987.
6. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г. и др. Биологически активные вещества листьев *Sacalia hastata* L. 1. Углеводы и их гипогликемическая активность // Химия природных соединений. - 2004. - № 1. - С.3-6.
7. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г., Николаев С.М. Биологически активные вещества листьев *Sacalia hastata* L. 2. Каротиноиды и хлорофиллы // Химия природных соединений. - 2004. - № 1. - С.83.
8. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г. и др. Биологически активные вещества листьев *Sacalia hastata* L. 3. Органические кислоты // Химия природных соединений. - 2004. - № 3. - С.270-271.
9. Оленников Д.Н., Михайлова Т.М., Танхаева Л.М. и др. Биологически активные вещества листьев *Sacalia hastata* L. 4. Фенолоксиды // Химия природных соединений. - 2005. - № 2. - С.177.
10. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Биологически активные вещества листьев *Sacalia hastata* L. 5. Кумарины и три-терпеновые соединения // Химия природных соединений. - 2005. - № 5. - С.491-492.
11. Оленников Д.Н., Потанина О.Г., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г. Фармакогностическая характеристика листьев какалии копьевидной (*Sacalia hastata* L.) // Химия растительного сырья. - 2004. - № 3. - С.43-52.
12. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М., Николаева Г.Г. Фенольные соединения листьев *Sacalia hastata* L. // VI Международный симпозиум по фенольным соединениям.: Тез. докл. - М., 2004. - С.103.
13. Пигменты пластид зеленых растений и методика их исследования / Под ред. Д.И.Сапожникова. - М.-Л.: Наука, 1964.
14. Foppen F.H. Tables for the Identification of Carotenoid Pigments // Chromatographic Reviews. - 1971. - Vol. 14. - P.133-298.

## ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАНЦЕРИИ ШЕРСТИСТОЙ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АРТРИТА

Т.В. Корнопольцева, Ю.Ю. Шурыгина

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор – В.М. Корсунов; отдел биологически активных веществ, зав. – д.м.н., проф. С.М. Николаев)

**Резюме.** Патоморфологическим исследованием и оценкой динамики изменения показателей активности воспалительной реакции доказана фармакотерапевтическая эффективность применения сухого экстракта из наземной части *Panzeria lanata* L. при экспериментальном артрите.

**Ключевые слова.** Панцерия шерстистая, экспериментальный артрит.

Панцерия шерстистая (*Panzeria lanata* (L.) Sojak) – многолетнее растение из флоры Восточной Сибири, широко используемое в народной и традиционной медицине [3,6,15].

Известно, что в данном сырье содержатся алкалоиды (стахидрин) [12]; дубильные вещества пирокатехинового ряда [7]; горькое вещество неустановленной природы; яблочная кислота; эфирное масло [1, 11]; иридоиды: гарпагид, 8-ацетилгарпагид; фенолкарбоновые кислоты: хлорогеновая, неохлорогеновая, кофейная и производные фенолкарбоновых кислот: 4-О-β-D-глюкопиранозид кофейной кислоты [7]; а также флавоноиды: 3-О-β-D-глюкопиранозил-6"-α-1-арабинопиранозид, 3-О-β-D-глюкопиранозил-6"-α-1-рамнопиранозид и 3-О-β-D-галактопиранозид изорамнетина, 3-О-β-D-галактопиранозид кепферола, рутин [2,7-10].

Разработана технология получения субстанции – сухого экстракта: экстрагент – 50% этанол; температура экстракции – 60°C; время экстракции, за которое достигается полное извлечение биологически активных веществ (БАВ) – 150 мин; размер частиц сырья – 0,5 см; соотношение сырье: экстрагент – 1:14; кратность экстракции – 3.

Цель работы: определить противовоспалительное действие нового фармакологического средства – сухого экстракта панцерии шерстистой и оценить его фармакотерапевтическую эффективность при экспериментальном артрите.

### Материалы и методы

Острая токсичность сухого экстракта определялась на белых беспородных мышцах-самцах с исходной массой 20,0±1,0 г при внутрибрюшинном и внутривентриальном введениях растворенного в воде экстракта. Каждую дозу экстракта испытывали на 10 животных. Наблюдение за животными вели в течение 14 суток. Регистрировали визуальные признаки интоксикации, проводили вскрытие и осмотр погибших животных.

Экспериментальный острый артрит коленного сустава вызывали у 90 белых крыс обоего пола с исходной массой 200–220 г по методу Френка инъекцией в коленный сустав правой задней конечности 0,1 мл 2% раствора формалина [5]. Экспериментальную терапию проводили сухим экстрактом панцерии шерстистой в дозе 100 мг/кг массы тела животного, с первого дня эксперимента на протяжении 21 суток. Препарат сравнения каледфлон вводили второй группе животных в дозе 100 мг/кг массы. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в эквивалентном количестве в аналогичном режиме.

На 7-е, 14-е и 21-е сутки после воспроизведения острого артрита коленного сустава в контрольной и опытных группах животных оценивали динамику изменения показателей активности воспалительной реакции: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов в венозной крови, проводили анализ лейкоцитарной формулы, диаметр воспаленного сустава, а также патоморфологическое исследование.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований острой токсичности показали, что при внутрибрюшинном введении больших доз сухого экстракта панцерии шерстистой белым мышам наблюдаются признаки интоксикации, выражающиеся в замедлении ориентировочной реакции, резких движениях, появлением тонических, а затем тонико-клонических судорог. Животные погибали при явлениях остановки дыхания преимущественно в течение первых суток с начала введения экстракта. LD 50 по Керберу при внутрибрюшинном введении сухого экстракта панцерии соответствовала 4625,0±390,0 мг/кг. При внутривентриальном введении данного экстракта в максимально возможной дозе, гибели животных не наступало и не наблюдали явных признаков интоксикации.

Эти данные позволяют отнести испытываемый сухой экстракт панцерии шерстистой к группе малотоксичных веществ по классификации Сидорова [13].

Скорость оседания эритроцитов (табл. 1) при применении экстракта панцерии на 7-е сутки была близка к таковой у интактных животных; на 14-е и 21-е сутки она была меньше в 1,6 раза, чем в контрольной группе. Количество лейкоцитов в периферической крови на 7-е и 14-е сутки было в 1,2 раза меньше, чем у крыс в контроле; на 21-е сутки – в 1,5 раза меньше. Количество палочкоядерных клеток в лейкоцитарной формуле увеличивалось незначительно, но на 21-е сутки у крыс, получавших экстракт панцерии, их было почти в 2 раза меньше, чем в контроле. Количество сегментоядерных нейтрофилов у получавших экстракт панцерии животных было ниже, чем у контрольных особей в 1,2 раза на всех сроках исследования. Количество эозинофилов лейкоцитарной формулы оставалось стабильным на всех сроках наблюдения.

Процентное содержание моноцитов от 7-ых к 21-ым суткам несколько повышались во всех группах наблюдения, но статистически между собой не различались. Количество лимфоцитов, по сравнению с данными в интактной группе, у животных снижалось, но если в контрольной группе на 7-е сутки оно снизилось в 1,5 раза, то в группе крыс, получавших экстракт панцерии, только в 1,3; на 14-е сутки – в 1,9 и в 1,2 раза; а на 21-е сутки – в 2,5 раза и 1,4 соответственно. Клинические проявления артрита коленного сустава у крыс были обусловлены ограничением подвижности, болезненностью и некоторым увеличением задней лапы, куда был введен раствор формалина, хотя в группах опытных животных все эти изменения были менее выражены по сравнению с контролем. По объему измеряемого нами коленного сустава, не установлено существенных отличий.

Влияние сухого экстракта панцерии шерстистой на некоторые показатели воспалительного процесса при остром артрите коленного сустава ( $M \pm m$ )

Показатели	Сутки опыта	Условия эксперимента			
		Интактные животные	Контроль	Сухой экстракт панцерии, 100 мг/кг	Калефлон, 100 мг/кг
n – количество крыс	7	6	9	11	10
	14	6	9	10	10
	21	6	8	9	9
СОЭ, мм/ч	7	3,3±0,1	6,6±0,6	3,9±0,2*	4,50,2*
	14	3,2±0,2	10,4±0,5	6,3±0,4*	8,7±0,9*
	21	3,3±0,1	14,1±0,9	8,5±0,6*	10,1±0,3*
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7	16,15±0,31	34,23±0,21	29,65±0,33*	33,45±0,57
	14	16,78±0,55	30,15±0,46	25,74±0,43*	29,74±0,82
	21	16,33±0,47	28,71±0,23	18,71±0,25*	23,68±0,36*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	7	2,1±0,01	3,1±0,42	2,2±0,07*	3,1±0,13*
	14	2,2±0,03	4,2±0,22	3,4±0,14*	3,5±0,25*
	21	2,1±0,02	6,3±0,13	3,3±0,70*	4,2±0,43*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	7	36,6±0,17	53,4±0,35	42,3±0,29*	47,2±0,55
	14	37,3±0,23	61,2±0,28	48,6±0,48*	52,2±0,31*
	21	36,5±0,18	63,1±0,33	50,4±0,14*	56,3±0,24*
Эозинофилы, %	7	1,2±0,04	1,1±0,13	1,2±0,23	1,2±0,33
	14	1,1±0,29	1,2±0,16	1,3±0,19	1,1±0,24
	21	1,1±0,37	1,1±0,11	1,2±0,27	1,2±0,51
Моноциты, %	7	4,4±0,31	5,5±0,45	5,2±0,52	5,0±0,37
	14	4,3±0,23	6,2±0,32	5,3±0,22	6,1±0,12
	21	4,5±0,56	8,1±0,14	6,3±0,35	7,2±0,13
Лимфоциты, %	7	57,2±0,27	38,1±0,41	50,2±0,26*	44,4±0,17*
	14	56,5±0,34	28,3±0,24	43,5±0,49*	34,6±0,27*
	21	57,4±0,21	22,3±0,43	40,1±0,37*	32,8±0,23*
Увеличение диаметра коленного сустава, в % от контроля	7	100	113,7±9,41	109,3±2,53	111,3±7,47
	14	100	124,4±7,36	115,5±6,17	121,5±5,21
	21	100	106,5±4,24	102,6±3,44	104,8±6,43

Примечание: \* - означает, что различия по сравнению с контролем статистически значимы при ( $p \leq 0,05$ ).

чий между опытной и контрольной группами. Калефлон также оказывал противовоспалительное действие, но его эффективность была несколько ниже, чем у экстракта панцерии.

При патоморфологическом исследовании тканей поврежденных суставов, в разных группах крыс также отмечались некоторые различия. На 7-е сутки опыта в контрольной группе крыс при микроскопическом исследовании пораженного сустава выявлялись отек и плазморрагия соединительной ткани всех видов складок, очаговый миолиз поперечно-полосатых мышц, прилегающих к суставу. Характерным было наличие периваскулярного отека. Эндотелий сосудов с базальной мембраной и внутренней эластической мембраной были набухшими и выдавались в просвет самого кровеносного сосуда. Мышечный слой был разволокнен, наружная оболочка, состоящая из рыхлой волокнистой соединительной ткани, также была отечна вплоть до разрывов.

У крыс с экспериментальным артритом в тканях коленного сустава при введении им экстракта панцерии шерстистой на 7-е сутки отек соединительной ткани был значительно менее выражен, по сравнению с данными в контрольной группе животных. Структура стенок кровеносных сосудов была близка к нормальной. Мышечные волокна, окружающие складки и связ-

ки, сохраняли поперечно-полосатую исчерченность.

На 14-е сутки наблюдения в контрольной группе животных сохранялась плазморрагия в соединительной ткани суставных складок. Отек был выражен несколько меньше. Очаговый миолиз был более распространен, чем на 7-е сутки исследования. Сохранялись дистрофические изменения в стенках кровеносных сосудов. При введении экстракта панцерии шерстистой на эти сроки наблюдения, сухожильные связки представляли собой параллельно лежащие пучки. Между этими пучками наблюдали фиброциты и немногочисленные фибробласты.

На 21-е сутки наблюдения у животных контрольной группы сохранялся умеренно выраженный отек суставной капсулы, особенно внутреннего синовиального слоя, в котором расположены кровеносные и лимфатические сосуды. Нечетко выявлялся выраженный мышечный миолиз и изменения в стенках кровеносных сосудов.

У животных, получавших экстракт панцерии шерстистой, на 21-е сутки эксперимента структура поверхностей, покрытых хрящом, и суставной сумки, а также коллагеновых и эластических волокон соответствовала норме, что коррелирует с данными [4].

Таким образом, сухой экстракт панцерии шерстистой в экспериментально-терапевтической дозе при его

курсовом введении оказывает фармакотерапевтическое влияние на течение экспериментального острого артрита коленного сустава у белых крыс. Вероятно, нали-

чие в сухом экстракте комплекса биологически активных веществ и обуславливает противовоспалительную активность данного средства.

## THE INFLUENCE DRY EXTRACT OF HERBA PANZERIA LANATA IN THE DURING EXPERIMENTAL ARTHRITIS

T.V. Kornopolzeva, J.J. Shurygina

(Institute of the general and experimental biology SB RAS, Ulan-Ude)

The phato-morfology study and estimation speakers change the factors to activities to inflammatory reaction is proved pharmaco-therapeutic efficiency of the using the dry extract from elevated part *Panzeria lanata L.* under experimental arthritis.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений СССР. — М., 1964. — 703 с.
2. Вавилов В.И., Гелла Э.В. Рутин панцерии // Конф. молодых ученых Курского мед. института. — Курск, 1970. — С.184-187.
3. Варлаков М.Н. Избранные труды / Под ред. А.Д. Туровой. — М., 1963. — 172 с.
4. Воспаление: руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова и В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
5. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований / Под ред. Н.В. Лазарева. — Л.: Медгиз, Лен. отд-ние, 1954. — 390 с.
6. Гаммерман А.Ф., Семичев Б.В. Словарь тибетско-латино-русских названий лекарственного растительного сырья, применяемого в тибетской медицине. — Улан-Удэ, 1963. — 162 с.
7. Гелла Э.В. Биологически активные вещества растений родов зопник и панцерия семейства яснотковых // Материалы 4-го Всерос. съезда фармацевтов. — Воронеж, 1981. — С.441-442.
8. Гелла Э.В. К химическому исследованию некоторых представителей семейства яснотковых (губоцветных) // 3-й Всесоюз. съезд фармацевтов. — Кишинев, 1980. — С.184.
9. Гелла Э.В., Вавилов В.И. Кемпферол-3-галактозид из панцерии серебристой // Конф. молодых ученых Курского мед. ин-та. — Курск, 1973. — С.186-188.
10. Минаева В.Г., Киселева А.В., Волхонская Т.А. Некоторые результаты обследования растений Красноярского края на содержание флавоновых веществ // Перспективные полезные растения флоры Сибири. — Новосибирск, 1973. — С.170-178.
11. Прохорова О.А., Лебедев И.М. Душистые растения Алтая и их эфирные масла. — Л., 1932. — 75 с.
12. Пулатова Т.А. Об алкалоидности некоторых растений семейства Labiaceae (губоцветные) // Химия природных соединений. — 1969. — № 4. — С.62.
13. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах ведения // Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С.47-51.
14. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов В.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. — Киев, 1975. — 239 с.
15. Хайдав Ц., Меньшикова Т.А. Лекарственные растения в монгольской медицине (историко-медицинские исследования). — Улан-Батор, 1978. — 192 с.

© ЛУБСАНДОРЖИЕВА П.Б., АЖУНОВА Т.А., ЦЫБАНОВ К.Б. — 2006

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СБОРА IN VITRO

П.Б. Лубсандоржиева, Т.А. Ажунова, К.Б. Цыбанов

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор — проф. В.М. Корсунов)

**Резюме.** Антиоксидантная активность отваров из компонентов противовоспалительного сбора убывает в ряду: черные листья бадана > листья мяты > сбор > цветы ромашки > трава тысячелистника. Наибольший вклад в суммарную антиоксидантную активность сбора вносят полифенольные соединения черных листьев бадана и мяты.

**Ключевые слова.** Противовоспалительный сбор, антиоксидантная активность.

На основе 4-компонентной прописи тибетской медицины для лечения «жара» тонкой и толстой кишки составлена рецептура противовоспалительного сбора, включающая черные листья бадана толстолистного, цветки ромашки аптечной, траву тысячелистника обыкновенного, листья мяты перечной. Известно, что активация свободнорадикального окисления биомакромолекул является неотъемлемым компонентом воспалительного процесса [5]. Накопление в очаге активных радикалов кислорода и перекисей способствует повышению проницаемости мембранных структур клеток, повреждению структуры ДНК, белковых молекул и нарушению метаболизма [5]. С учетом этого, интерес представляло определение антиоксидантной активности (АОА) составленной растительной композиции и его отдельных компонентов in vitro.

### Материалы и методы

Фармакопейные виды сырья приобретены в аптечной сети, листья черные бадана толстолистного собраны в осен-

ний период 2002-2003 гг. на хребте Улан-Бургасы Прибайкальского района Бурятии. Качество сырья соответствует требованиям ТУ 9373-028-03533369-02 «Листья черные (перезимовавшие) бадана толстолистного» (рег. уд. 77.99.02.937.Б.000127.08.03). Отвары готовили по методу ГФ XI изд. [1]. Количественное содержание флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов проводили по методикам ГФ XI изд., аскорбиновой кислоты — фотокolorиметрическим [11], тритерпеновых соединений в пересчете на урсоловую кислоту — спектрофотометрическим [10] методами. Антиоксидантную активность водных извлечений определяли по методу [6] с использованием в качестве модельной смеси суспензии желточных липопротеидов. Величину АОА выражали в  $C_{1/2}$ , (г/л)<sup>-1</sup> — концентрации извлечений, необходимой для ингибирования образования малонового диальдегида (МДА) на 50%.

### Результаты и обсуждение

В данном опыте для водных извлечений из указанных видов растительного сырья наблюдаются процессы закономерного ингибирования окисления, выраженность которого пропорциональна природе активных компонентов и их концентрации. Антиоксидант-

ная активность отваров из компонентов противовоспалительного сбора убывает в ряду: черные листья бадана > листья мяты > сбор > цветы ромашки > трава тысячелистника. В диапазоне больших доз (1,0-2,0 мг/мл) отвары всех изученных объектов подавляют образование МДА на 80-95%. Наиболее эффективно извлечение из черных листьев бадана, содержащее в большом количестве водорастворимые галлотаннины, флавоноиды (галловая и хлорогеновая кислоты, кверцетин, рутин, дигидрокверцетин) [9], обладающие высокой АОА [14]. Механизм реализации АОА полифенолов *in vitro* связан с наличием гидроксильных групп и сопряженной π-электронной системой фенольного кольца [5].

В диапазоне малых доз (0,01-0,02 мг/мл) отвар мяты и черных листьев бадана подавляют образование МДА одинаково – на 20-37%. В состав водорастворимых веществ мяты входят признанные антиоксиданты – аскорбиновая кислота, флавоноиды (производные флавонона, неваденсин, гименоксин, ментакубанон и др.) [4]. Флавоноиды, обладающие высоким антиоксидантным потенциалом – производные кверцетина, лютеолина, апигенина, содержатся в ромашке [3], тысячелистнике [7]. Эти соединения во многих экспериментах оказывались наиболее эффективными антиоксидантами: присутствие О-дигидроксильной структуры в В-кольце обеспечивает высокий уровень стабильности флавоноидных феноксильных радикалов, участвующих в электронной делокализации и, таким образом, вносящих большой вклад в АОА [14].

Как известно, основу эфирных масел мяты составляют вещества фенольной природы – ментол, пиперитон, пулегон, линалоол, цинеол и др. [2]. Основными компонентами эфирных масел ромашки признаны хамазулен, другие монотерпены и сесквитерпены (матрицин и матрикарин) [8], тысячелистника – хамазулен, сесквитерпеновые лактоны, тритерпеновые спирты, α-пинен, β-пинен, камфора, туйон, борнеол, цинеол и др. [7]. Об АОА компонентов эфирных масел есть разрозненные данные [12,13]. Так, значения АОА *in vitro* таких распространенных компонентов эфирных масел, как камфора, борнеол составляет  $3,0 \times 10^{-3}$  М/л, что на 4 порядка ниже, чем АОА рутина –  $0,9 \times 10^{-7}$  М/л [13].

Вопрос, какие именно компоненты в эфирных маслах являются антиоксидантами или же прооксидантами, остается для каждого случая открытым. К примеру, при изучении АОА экстракта ромашки, полученного методом сверхкритической флюидной экстракции и содержащего эфирные масла, период индукции регистрировался ниже нулевой линии, нарушалась концентрационная зависимость. Авторы сделали предположение, что в ходе окисления эфирных масел ромашки образуются продукты, которые являются сильными ингибиторами процессов ПОЛ. Липофильный экстракт тысячелистника, полученный по той же технологии и, содержащий кроме эфирных масел хлорофиллы и другие вещества, показал высокие значения АОА [12], хотя в нашем случае отвар тысячелистника уступает по эффективности остальным компонентам сбора.

**Количественное содержание биологически активных веществ и антиоксидантная активность отваров противовоспалительного сбора и его компонентов**

Таблица 1

Наименование отваров (1:10)	C <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (г/л) <sup>-1</sup>	Содержание БАВ*, мг/мл				
		дубильные в-ва	флавоноиды	аскорбиновая кислота	тритерпеновые сапонины	полисахариды
Сбор	17,5	4,48	0,03	1,42	0,16	3,57
Листья бадана	45,0	9,81	0,39	-	-	-
Листья мяты	20,0	1,27	1,86	0,20	0,04	3,00
Трава тысячелистника	3,5	1,42	0,85	0,12	0,68	1,50
Цветы ромашки	6,7	1,05	0,45	0,07		2,78

Примечание: \* - среднее из трех определений; прочерк означает, что вещества не обнаружены; C<sub>s</sub> (г/л)<sup>-1</sup> – концентрация извлечений, необходимая для ингибирования образования МДА на 50%.

Экспериментальная кривая ингибирования МДА под влиянием отваров мяты и черных листьев бадана имеет линейный характер, чего не наблюдается у тысячелистника и ромашки. В диапазоне малых доз (0,01-0,04 мг/мл) на экспериментальной кривой ингибирования МДА извлечений ромашки и тысячелистника наблюдается небольшое плато, указывающее на замедление процессов ингибирования перекисного окисления липидов (ПОЛ). Такое влияние указанных видов на экспериментальную кривую может быть обусловлено действием эфирных масел этих растений, в которых содержатся азуленовые и сесквитерпеновые соедине-

ния. АОА отвара изучаемого сбора составляет 17,5 (г/л)<sup>-1</sup>, экспериментальная кривая ингибирования МДА схожа с таковой отваров из черных листьев бадана и мяты.

Таким образом, экстрагируемые водой биологически активные вещества черных листьев бадана и мяты вносят значительный вклад в суммарную АОА отвара противовоспалительного сбора. Высокие значения АОА их отваров обусловлены участием в окислительных процессах фенольных соединений – галлотаннинов и флавоноидов, а в отваре мяты, возможно, еще и компонентов эфирного масла.

В случаях растительных объектов, содержащих водорастворимые и липофильные вещества, уместно предполагать об их синергическом действии. Известно, что рутин в комбинации с аскорбиновой кислотой и γ-терпином проявлял на разных моделях окисления пролонгированную

## ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ANTI-INFLAMMATORY PLANT DRUG-MIXTURE IN VITRO

P.B. Lubsandorzheva, T.A. Azhunova, K.S. Sibanov

(The Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude)

The antioxidant activity of components of the anti-inflammatory plant mixture decoctions decreased in sequence black folia bergeniae > folia menthae piperitae > plant mixture > flores chamomillae > herba millefolii. Folia bergeniae and menthae piperitae play a major role in the antioxidant activity of anti-inflammatory plant mixture displayed by polyphenolic compounds containing them.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. XI изд. — М., 1987. — Вып. 2. — 340 с.
2. Доля В.С., Мозуль В.И., Карпенко В.В. Исследование эфирных масел растений рода мята // Вісн. Фармації. — 1999. — № 2. — С.158-159.
3. Драник Л.И., Долганенко Л.Г. Фенольные соединения *Matricaria recutita* L. // Растит. ресурсы. — 1987. — Т.23, вып. 1. — С.144-149.
4. Захарова О.И., Захаров А.М., Смирнова Л.П. Флавоны *Mentha piperita* сортов Селена и серебристая // Химия природ. соединений. — 1986. — № 6. — С.781.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. — М., 2001. — 343 с.
6. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкина Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лабораторное дело. — 1988. — № 5. — С.59-62.
7. Коновалов Д.А., Коновалова О.А., Челомбитко В.А. Биологически активные вещества *Achillea millefolium* L.s.L. // Растит. ресурсы. — 1990. — Т.26, вып. 4. — С.598-608.
8. Коновалова О.А., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества ромашки аптечной // Растит. ресурсы. — 1982. — Т.18, вып. 1. — С.116-127.
9. Лубсандоржиева П.Б. Бадан толстолистный. Серия. Лекарственные растения тибетской медицины. — Улан-Удэ, 2003. — С.27-31.
10. Муравьев И.А., Шатило В.В., Семенченко В.Ф. Спектрофотометрический метод количественного определения урсоловой кислоты // Химия природ. соед. — 1972. — № 6. — С.738.
11. Приступа Е.А., Попов Д.М. Совершенствование технологии приготовления и контроля качества витаминных чаев // Актуальные проблемы фармацевтической технологии: Науч. труды ВНИИФ. — Т. 22. — М., 1994. — С.151-159.
12. Сизова Н.В., Попова И.Ю. Содержание антиоксидантов в экстрактах растительного сырья, полученных методом сверхкритической экстракции // Химико-фармацевтический журнал. — 2006. — № 4. — С.29-33.
13. Шаркина Е.И. Изучение антиоксидантных свойств препаратов на основе лекарственного растительного сырья: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — М., 2001. — 28 с.
14. Arora A., Nair M.G., Strasburg G.M. Structure-activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system // Free Radical Biology and Medicine. — 1998. — Vol.24, № 9. — P.1355-1363.
15. Milde J., Elstner E.F., Gräbmann J. Synergistic inhibition of low-density lipoprotein oxidation by rutin,  $\gamma$ -terpinene, and ascorbic acid // Phytomedicine. — 2004. — Vol. 11, № 2-3. — P.105-113.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© СИЛИН А.П., ЗАЗНОВОВ М.Е., КАПОРСКАЯ Т.С., ЧЕРНЫХ С.Ю. — 2006

## БИЛИНЕЙНЫЙ ЛЕЙКОЗ

А.П. Силин, М.Е. Зазновов, Т.С. Капорская, С.Ю. Черных

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова; ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин)

**Резюме.** Статья дает описание редкого сочетания лимфопролиферативного и миелолинейного заболевания у одного и того же больного.

**Ключевые слова.** Билинейный лейкоз, диагностика, клиническое наблюдение

Билинейный лейкоз — это одновременное наличие 2-х клонов опухолевых клеток гемопоэза. При острых лейкозах билинейность может достигать 10% [3]. При других гемобластозах билинейность у одного больного — случай в медицинской практике нечастый, а в научной литературе — вопрос не решенный [1,2].

Приводим собственное наблюдение, когда у одного нашего пациента была выявлено лимфопролиферативное заболевание, а позднее — миелолинейное.

Больной Ш., 72 лет, поступил в гематологическое отделение ГУЗ ИОКБ 2.10.2002 с жалобами на головные боли, шум в голове, лихорадку, похудание на 8 кг за полгода.

Объективно: состояние средней степени тяжести, кожа бледная, периферические лимфоузлы (левый шейный, подмышечные, левые паховые) увеличены до 3 х 3 см, плотно-эластической консистенции. ЧСС 96 в

мин. Печень выступает на 8 см из-под края реберной дуги, селезенка — на 3 см.

В анализе крови: Hb - 100 г/л, лейкоц. -  $22,0 \times 10^9$  /л, бл.кл.-1%, прмц.-2%, мц.-4%, п/я-1%, с/я-48%, э-1%, б-2%, лф-33%, мон.-8%, СОЭ - 30 мм/ч.

Рентгенография грудной клетки: без особенностей. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, в воротах печени, селезенки, в забрюшинном пространстве конгломераты лимфоузлов от 0,8 до 9 см; в левой почке камень диаметром 1,4 см.

В миелограмме: костный мозг умеренно клеточный; красный росток несколько сужен, тип кроветворения нормобластический; в гранулоцитарном ростке небольшая задержка созревания; количество зрелых лимфоцитов 14%; мегакариоцитарный росток количественно в норме, с умеренной отшнуровкой тромбоцитов.

Цитологическое исследование лимфоузла из правой подмышечной области: сплошь элементы опухоли типа крупноклеточной лимфомы бластного типа.

В трепанобиоптате: гиперплазия клеток кроветворного костного мозга; преимущественно очаговая, а также диффузная пролиферация клеток лимфоидного ряда типа малых лимфоцитов (округлые клетки с глыбчатым хроматином, скудной цитоплазмой); гранулоцитарный, эритроидный и мегакариоцитарный ростки представлены. Возможности провести иммунофенотипирование не имелось.

Больному на основании выявленных данных был выставлен диагноз: Диффузная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности в лимфоузлах подмышечной области справа, начинающаяся лейкомизация.

Проведено 2 курса ПХТ по схеме СНОР. После 1-го курса у больного развились гиперурикемия, острый обструктивный пиелонефрит, двусторонняя пневмония, анемия, сепсис. По поводу осложнений проведена нефростомия и полный объем терапии; больной выписался в удовлетворительном состоянии. После 2-го курса СНОР, перенесенного вполне удовлетворительно, нормализовалась температура тела, уменьшились периферические лимфоузлы.

В июле 2003 г. периферические лимфоузлы нормальных размеров, печень уменьшилась до +3 см; селезенка до +2 см ниже уровня пупка. В анализе крови: лейкоц. - 36 х 10<sup>9</sup>/л, из них бл.кл.-30%. В миелограмме: пролиферация миелоидного ростка, бл.кл.-7%, при цитохимическом исследовании – положительная реакция на пероксидазу. В ноябре 2003 г. при исследовании кариотипа на культуре костного мозга обнаружена Ph-хромосома (t 9;22).

Учитывая новые данные, сложилось впечатление о двух опухолях разных линий: 1) Диффузная крупноклеточная лимфома; и 2) Хронический миелолейкоз (ХМЛ), Ph-положительный, фаза бластного криза, миелобластный вариант. Поскольку проявления ХМЛ вышли на первый план, было проведено 5 курсов ПХТ по схеме «7+3», 5 курсов – «5+2» в редуцированных дозах. Все курсы больной перенес удовлетворительно,

в результате заметно уменьшались размеры селезенки, снизилось количество лейкоцитов и бластов. Однако, эффект был непродолжительный, не более 1 месяца. В сентябре 2004 г. зарегистрирована резистентность к ПХТ: фебрильная лихорадка, гигантские размеры селезенки, боль в ее проекции. При всем том периферические лимфоузлы не пальпируются. В анализе крови: Hb - 58 г/л, лейкоц. - 54×10<sup>9</sup>/л, бл.кл.-72%, прмц.-1%, мц.-2%, п/я-2%, с/я-8%, эоз-2%, баз-6%, лф-6%, тромб.-54×10<sup>9</sup>/л, СОЭ - 45 мм/ч.

Рентгенография грудной клетки: признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. В мазках плеврального пунктата: элементы опухолевых клеток гемопоэтического ряда. Последнее указывает на лейкозное поражение плевры. При УЗИ органов брюшной полости: селезенка 27 x 12 см, площадь 324 см<sup>2</sup>, по диафрагмальной поверхности – гипозоногенное поле с волнистыми контурами размерами 4 x 3,1 см. После курса ПХТ «малыми» дозами цитозара (14 дней), антибактериальной, заместительной терапии у больного в анализе крови: лейкоц. = 146 x 10<sup>9</sup>/л, анемия, бл. кл.-21%, на рентгенограмме грудной клетки – отрицательная динамика, гидроторакс слева, при УЗИ – отрицательная динамика (поле 5,6 x 3,4 см - инфаркт селезенки). Констатирована терминальная стадия хронического миелолейкоза. Больной выписан на симптоматическое лечение по месту жительства. Дальнейшая судьба пациента неизвестна.

Описанный случай в нашей практике встретился впервые. По-видимому, у нашего больного имелось повреждение генома на ранних стадиях созревания родоначальников кроветворения, до начала дифференцировки на лимфоидную и миелоидную линию. Нельзя исключить также и озлокачествления лимфопрлиферативного процесса – вследствие повышенной мутабельности – с вовлечением миелоидной линии гемопоэза.

## BILINEAR LEUCOSIS

A.P. Silin, M.E. Zaznovov, T.S. Kaporskaja, S.JU. Chernikh  
(Irkutsk State Medical University)

The article gives the description of a rare combination of lymphoproliferative and myeloproliferative disease in one patient.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов В.И., Бочарникова О.В., Лишута А.С. Случай биллинейного лейкоза (трудности диагностики и лечения) // Клини. мед. – 2003. – №2. – С.68-71.
2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С.159.
3. Schichman S.A., Canaani E., Grace C.M. Self-fusion of the ALL 1 gene // J.A.M.A. – 1995. – Vol. 273. – P.571-576.

© АСНЕР Т.В., РОЖАНСКИЙ А.А., КАЗАКОВА Р.В. – 2006

## СЛУЧАЙ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С НЕОБЫЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Т.В. Аснер, А.А. Рожанский, Р.В. Казакова

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

**Резюме.** Описывается случай перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с формированием обширного воспалительного инфильтрата в области ворот печени, забрюшинном пространстве и исходом в гигантскую кисту. Перфорация протекла атипично, без четкого болевого синдрома на фоне снижения резистентности организма у больного длительно злоупотреблявшего алкоголем. Отсутствие «язвенного» анамнеза, признаков перитонита, а в последующем возникновение асцита в результате сдавления воротной вены, затрудняло постановку правильного диагноза, что привело в конечном итоге к летальному исходу.

**Ключевые слова.**

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является широко распространенным заболеванием [3]. Заболевание это хорошо изучено, разработаны его диагностика и лечение [2,4,5,6]. И, несмотря на это, и в настоящее время возникают случаи, когда поставить правильный диагноз и своевременно разработать тактику ведения больного представляет большие трудности. Обусловлено это тем, что течение язвенной болезни очень индивидуальное. Особую сложность представляет диагностика осложнений [1], о чем свидетельствует представленный нами случай.

Больной Н., 31 г. поступил в гастроэнтерологическое отделение 15 ноября 2005 г. с жалобами на увеличение живота, боли в нижних отделах его, общую слабость, похудание. Из анамнеза выяснено, что в июне 2005 г. поступал в приемное отделение по поводу болей в животе, где проведено обследование (ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, общие анализы крови и мочи, биохимические исследования крови), осмотрен хирургом; больной расценен как страдающий хроническим панкреатитом. Болевой синдром купирован и больной направлен на лечение и наблюдение по месту жительства.

В октябре 2005 г. начал замечать увеличение живота; обследуется в ОКБ, где повторно проводятся: ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, рентгеноскопия желудка, исследования общих анализов крови и мочи, биохимических показателей крови, осмотр гастрохирурга. С диагнозом «Хронический алкогольный гепатит» направлен на лечение по месту жительства.

Больной в течение ряда лет злоупотребляет алкоголем. В последние 2 года выпивал около литра водки в день. Заболеваниями желудочно-кишечного тракта никогда не страдал, в детстве перенес гепатит А. В настоящее время не работает.

При осмотре: состояние средней тяжести, выраженное общее похудание (кахексия), асцит. Кожные покровы гиперпигментированы, гиперемия ладоней («пестрые»), единичные сосудистые звездочки на коже груди, конъюнктивы бледные, тургор кожи снижен; атрофия всех групп мышц. В легких справа ослабленное дыхание, побочных дыхательных шумов нет. В сердце – тахикардия 84 уд. в мин., короткий поздний систолический шум на верхушке. Живот увеличен за счет асцита, печень определяется на 3 см. ниже реберной дуги. В общем анализе крови выявлены: увеличение тромбоцитов до  $615 \cdot 10^9$  /л, СОЭ до 41 мм /час, остальные показатели без отклонений от нормы. В общем анализе мочи: снижение относительной плотности до 1012, белок не обнаружен, единичные лейкоциты в поле зрения. Биохимические исследования крови: увеличение щелочной фосфатазы до 303 ед/л (N – 96-260) и амилазы до 122 г/ч л (N – 12-32); признаков цитолитического синдрома и нарушения билирубинового обмена не выявлено. По УЗИ органов брюшной полости определялись: увеличенная печень (КВР 185 мм), однородная, гиперэхогенная, протоки не расширены, V. portae 14 мм, селезенка не увеличена, поджелудочная железа не визуализируется. По ФГДС (проведена в ОКБ): Рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит. Расширения вен пищевода нет. Рентгенография органов грудной клетки: дополнительных инфильтративных и очаговых теней нет. Легочный рисунок обогащен за счет интерстициального компонента. Корни уплотнены, тяжистые. Синусы свободные. Электрокардиографическое исследование: синусовая тахикардия, диффузные мышечные изменения.

Учитывая анамнез и клинические проявления, больному был выставлен диагноз: Алкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, декомпенсированный; портальная гипертензия, отечно-асцитический синдром, печеночная недостаточность I.

В ходе проводимой терапии состояние не улучшалось. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, прогрессирующей кахексией, а также на осно-

вании того, что отсутствовали такие диагностически важные признаки цирроза, как спленомегалия, расширение вен пищевода, были заподозрены: абдоминальный туберкулез и, возможно, раковое поражение брюшины.

Была проведена лапароскопия 25.11.2005 г.: в брюшной полости большое количество серозной жидкости, коричневого цвета, удалено 8 литров. На серозном покрове петель тонкой кишки единичные белесоватого цвета образования диаметром до 0,2-0,3 мм, возвышающиеся над серозным покровом. Печень не выходит из-под края правой реберной дуги, серо-бурого цвета, край закруглен, глиссонова капсула с фиброзом. Со стороны желчного пузыря, передней стенки желудка, толстой кишки, большого сальника каких-либо патологических изменений найдено не было. На париетальной брюшине определялись множественные белесоватого цвета образования размерами 0,2-0,3 мм, возвышающиеся над серозным покровом.

Заключение: Туберкулез париетальной и висцеральной брюшины. Туберкулезный серозный перитонит. Признаки хронического гепатита.

Исследована асцитическая жидкость: коричневого цвета, мутная; уд. вес – 1009, белок – 12 г/л; реакция Ривальта – положительная; эритроциты – в значительном количестве; макрофаги – в небольшом количестве.

Больной консультирован фтизиатром, диагноз был подтвержден, после чего больной выписан и направлен на дообследование в противотуберкулезный диспансер.

Больной консультирован в городском противотуберкулезном диспансере в декабре 2005 г., проведена флюорография легких и выявлены метатуберкулезные изменения в обоих легких. Рекомендовано дообследование по месту жительства для исключения онкопатологии брюшины.

3 января 2006 г. больной вновь обследован в приемном покое, куда поступил по поводу возникшей накануне рвоты с примесью крови на фоне болей в животе. Проведено обследование: ФГДС выявила диффузный эрозивный рефлюкс-эзофагит без признаков кровотечения, рефлюкс желчи из двенадцатиперстной кишки, небольшую гиперемию слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки без следов крови. Изменения, определенные с помощью УЗИ органов брюшной полости, расценены как проявления цирроза. В анализах крови определены: лейкоцитоз, увеличение амилазы, других изменений не выявлено. Больной обследован хирургом rectum: «кал обычной формы, новообразований нет». В связи с тем, что острой хирургической патологии выявлено не было, больной направлен в поликлинику по месту жительства для дальнейшего лечения и наблюдения.

В гастроэнтерологическое отделение вновь поступает 5 января 2006 г. (обратился сам) с жалобами на головокружение, слабость, тошноту, рвоту с прожилками крови, отсутствие аппетита, боли по всему животу. При осмотре: состояние тяжелое, положение пассивное (больной лежит), кахексия; кожные покровы бледные, резко снижен тургор кожи, отеки на стопах; увеличены подмышечные, паховые лимфоузлы, безболезненные, кожа над ними не спаяна; атрофия всех групп мышц. Дыхание ослабленное с обеих сторон. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 97 в 1 мин. АД – 100/65 мм рт.ст. Выражен асцит, печень не выходит из-под реберной дуги.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови появилась анемия легкой степени (Hb-114 г/л; Эр.  $3,5 \cdot 10^{12}$  /л), сохранялась увеличенная СОЭ до 52 мм/ч; амилаза 70 г/час л; снижен общий белок до 50 г/л, другие биохимические показатели крови без изменений. С помощью люминесцентной микроскопии БК в мокроте не обнаружены.

При поступлении назначены антибиотики широкого спектра действия (с учетом вероятного туберкулезного процесса в брюшине), мочегонные средства, витаминотерапия, белковые препараты, проводится кор-

рекция нарушений водно-электролитного обмена. Состояние остается тяжелым, нарастают слабость и боли в животе, чувство распирания, вздутия в нем.

10 января 2006 г. проведена повторная лапароскопия, заключение: серозно-фибринозно-геморрагический асцит неясного генеза. Подозрение на туберкулез брюшины.

Исследование асцитической жидкости: уд. вес 1010; белок — 12 г/л; реакция Ривальта — отрицательная; эр. в большом количестве; скопления лейкоцитов в небольшом количестве. БК — не обнаружено. Бактериоскопия — аэробной флоры не обнаружено. Атипичные клетки не обнаружены.

С 11 января 2006 г. состояние ухудшается: постепенно снижается АД, нарастает тахикардия, усиливаются боли в животе, из операционной раны сохраняется кровотечение. В общих анализах крови прогрессивно снижается Нв: 79-70-49 г/л; гематокрит: 19-20-21; увеличивается СОЭ: 60-79 мм/ч. Нарастают боли в животе, иррадиирующие в спину, требующие применения наркотических анальгетиков. Переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Повторно консультирован Центральной врачебной контрольной комиссией Иркутского областного противотуберкулезного диспансера, высказано мнение, что данных за специфическое (туберкулезное) поражение брюшины, туберкулезный перитонит нет; рекомендовано дообследование.

Проведена компьютерная томография грудной и брюшной полостей. Заключение: Туберкулома верхушки правого легкого с распадом и бронхогенным обсеменением. В брюшной полости выявлено большое количество жидкости; в печени и селезенке патологических изменений не выявлено, поджелудочная железа не определяется.

Состояние больного ухудшается: усиливаются боли в брюшной полости, беспокоят тошнота, рвота с примесью желчи; больной адинамичен, безучастен; выражены одышка, тахикардия. 22 января 2006 г. наступает смерть.

Патолого-анатомический диагноз: Язвенная болезнь. Хроническая язва задней стенки двенадцатипер-

стной кишки с перфорацией и формированием обширного воспалительного инфильтрата в области ворот печени, забрюшинном пространстве и исходом в гигантскую кисту, содержащую остатки пищевых масс, тканевый детрит, кровь.

Осложнения: Снижение питания. Сдавление воротной вены. Асцит-перитонит (14000 мл трансудата смешанного с кровью). Лейкоцитарно-фибринозный экссудат на серозном покрове висцеральной и париетальной брюшине. Гнойно-некротическое воспаление забрюшинной клетчатки. Массивные межкишечные спайки с формированием конгломерата из петель кишечника в виде кокона с непроходимостью (резкая эктазия петель кишечника со скоплением огромного количества кишечного содержимого в просвете на момент вскрытия). Мелко-очаговая двухсторонняя бронхопневмония. Гиповолемия. Грубые белковые и водно-электролитные нарушения. Смешанная анемия. Сердечно-сосудистая недостаточность. Отек головного мозга с вклиниванием ствола в большое затылочное отверстие.

Сопутствующий: Туберкулома верхушки правого легкого. Хронический панкреатит. Киста хвоста поджелудочной железы. Злоупотребление алкоголем.

Данный случай продемонстрирован нами как редко возникающее течение осложнений перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. Интерес представляет и то, что перфорация протекала атипично, отсутствовали характерные: острая «кинжальная» боль в эпигастрии, напряжение мышц передней брюшной стенки с последующим перитонитом и быстро нарастающим ухудшением состояния больного [1]. Вероятнее всего, это было обусловлено тем, что больной систематически злоупотреблял алкоголем, что привело к снижению реактивности организма. У больного также отсутствовал «язвенный анамнез»: характерные для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки поздние, голодные боли, сезонность обострений, что также затрудняло диагностический поиск.

## CASE OF PERFORATIVE ULCER OF A DUODENAL GUT WITH UNUSUAL COURSE

T.V. Asner, A.A. Rozhansky, R.V. Kazakova  
(Irkutsk State Medical University)

The case of perforative ulcer of duodenal gut with formation of extensive inflammatory infiltrate in the field of a gate of a liver, retroperitoneal space and outcome in huge cyst is described. Punching proceeded atypic, without a precise painful syndrome on a background of decrease(reduction) of resistance of an organism in the patient is long abusing with alcohol. Absence of the «ulcer» anamnesis, attributes to a peritonitis, and in the subsequent occurrence of ascites in result of pressing portal vein, complicated statement of the correct diagnosis that has resulted finally in lethal outcome.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров Ф.И., Калинин А.В. Язвенная болезнь // Руководство по гастроэнтерологии в 3-х томах / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медицина, 1995. — Т.1: Болезни пищевода и желудка. — С.456-534.
2. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии // Consilium medicum. — 2004. — Vol. 6, № 1. — P.18-21.
3. Страчунский Л.С., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования // РЖГГК. — 2005. — № 6. — С.16-21.
4. Шентулин А.А., Киприанов В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Ма-астрихт - 3» // РЖГГК. — 2006. — № 2. — С.88-91.
5. Arkkila P.E., Seppala K., Kosunen T.U., et al. Helicobacter pylori eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. — 2005. — № 1. — С.93-101.
6. Candelli M., Nista E.C., Carloni E., et al. Treatment of *H. pylori* infection: a review // Curr. Med. Chem. — 2005. — Vol. 12, № 4. — P.375-84.

## ЛЕКЦИИ

© КАЛЯГИН А.Н. – 2006

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ (СООБЩЕНИЕ 4)

А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев, МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк)

**Резюме.** В научном обзоре рассмотрены современные представления о методах диагностики хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова.** Хроническая сердечная недостаточность, диагностика.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по определению, данному в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2005), может быть диагностирована по наличию трёх ключевых признаков [10]:

I. Симптомы сердечной недостаточности (в покое или при физической нагрузке).

II. Объективные признаки (свидетельства) (предпочтительно полученные при эхокардиографии) дисфункции сердца (систолической или диастолической).

III. Ответ на терапию, направленную на сердечную недостаточность.

Критерии I и II должны быть выполнены всегда, в то время как критерий III, клинический ответ на лечение, направленное на ХСН, не достаточен для диагноза, хотя у больных обычно должно происходить некоторое улучшение симптомов в ответ на те виды лечения, при которых может ожидаться быстрая реакция (например, применение диуретика или нитрата). Необходимо подчеркнуть, что ХСН — это не самостоятельная нозологическая форма, а состояние, обусловленное каким-то иным заболеванием.

Наряду с этими методами диагностики применяют Фремингемские критерии ХСН и критерии, разработанные Обществом специалистов по сердечной недостаточности (табл. 1 и 2) [2].

Таким образом, диагностика ХСН должна базироваться на выявлении клинических симптомов заболевания, подробно описанных нами ранее [5], на определении реакции больного на нагрузку (например, в тесте 6-минутной ходьбы), на данных инструментальных и лабораторных методов исследования больного, а так-

же в оценке ответа на лечение.

Для диагностики ХСН очень важно использовать принципы формирования оптимального диагностического алгоритма, который должен быть направлен на: 1) выяснения природы ХСН, 2) уточнения морфо-функционального типа нарушения гемодинамики, 3) выяснения толерантности к физической нагрузке (функционального класса ХСН), 4) определения сопутствующей патологии, влияющей на течение ХСН, 5) оценка ответа организма больного на лечение. Один из вариантов примерного набора исследований, позволяющих на первом этапе решить эти задачи, является приведённый в таблице 3.

В клиническом плане значимым является выявление реакции больного на физическую нагрузку, что определяется при проведении теста 6-минутной ходьбы [9]. Для этого инструктор лечебной физкультуры, медицинская сестра или врач просят больного пройти по размеченной площадке максимальное расстояние за 6 мин. В этот временной интервал включаются периоды отдыха больного, если возникает необходимость прервать физическую нагрузку. Для диагностики ХСН важно выявить, что больной проходит расстояние менее 550 м (эквивалентно потреблению кислорода менее 22 мл/мин/м<sup>2</sup>). Более тонкая градация позволяет определить дополнительно функциональный класс ХСН. Тест с 6-минутной ходьбой нельзя считать объективным тестом оценки толерантности к физической нагрузке. Он позволяет оценить уровень повседневной активности больных, его результаты хорошо коррелируют с показателями качества жизни и могут быть использованы

как дополнительный критерий оценки эффективности лечения и реабилитации больных [11], его результаты совпадают с классами NYHA, пиком потребления кислорода и прогнозированием выживаемости больных [8]. В то же время тест с 6-минутной ходьбы применяется и для диагностики переносимости физической нагрузки у больных храни-

Таблица 1

### Критерии диагностики ХСН

[Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2003]

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Наличие одышки.</li> <li>2. Фракция выброса левого желудочка &lt; 50% (или % <math>\Delta\Sigma &lt; 30</math>).</li> <li>3. Назначение диуретиков по любой причине.</li> <li>4. Данные, подтверждающие поражение миокарда по результатам любого инструментального исследования.</li> <li>5. Диагноз ХСН в анамнезе (в течение последних 3-х лет)</li> </ol>
<p><i>Диагностическое правило.</i> Диагноз ХСН возможен при наличии одышки (пункт 1) в сочетании с любым из признаков, соответствующим пунктам 2-5.</p>

**Фремингемские критерии диагностики ХСН**

<p><b>Большие критерии:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приступы ночной одышки или ортопноэ.</li> <li>2. Расширение шейных вен.</li> <li>3. Хрипы в лёгких.</li> <li>4. Кардиомегалия.</li> <li>5. Острый отёк лёгких.</li> <li>6. Ритм галопа.</li> <li>7. Увеличение венозного давления &gt; 160 мм вод.ст.</li> <li>8. Время циркуляции ≥25 сек.</li> <li>9. Гепатоюгулярный рефлекс.</li> </ol>	<p><b>Малые критерии:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отёк лодыжек.</li> <li>2. Ночной кашель.</li> <li>3. Одышка при нагрузке.</li> <li>4. Увеличение печени.</li> <li>5. Плевральный выпот.</li> <li>6. Снижение ЖЕЛ на 1/3 от должного значения.</li> <li>7. Тахикардия (&gt; 120 мин).</li> <li>8. Потеря массы тела на ≥ 4,5 кг за 5 дней в ответ на лечение.</li> </ol>
<p><i>Диагностическое правило.</i> Диагноз ХСН возможен при сочетании либо любых двух больших критериев, либо одного большого и двух малых критериев.</p>	

ческой обструктивной болезнью лёгких и приводится в ключевых документах по этому вопросу. В связи с этим важно различать проявления поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также возможную сочетанную патологию.

Спектр методов инструментальной диагностики

ЭКГ, которая позволяет выявить признаки рубцового поражения миокарда, блокаду левой ножки пучка Гиса при ИБС (предикторы низкой сократимости левого желудочка), признаки перегрузки левого предсердия и левого желудочка (показатели как систолической, так и диастолической дисфункции), аритмии (особенно

Таблица 3

**План первичного обследования больного с ХСН**

<p><i>Клиническое исследование:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Расспрос и объективное исследование.</li> <li>2. Тест 6-минутной ходьбы, шкала оценки клинического состояния больного с ХСН, опросники качества жизни.</li> </ol>
<p><i>Лабораторное обследование:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Общие анализы крови и мочи.</li> <li>2. Биохимическое исследование: электролиты, азот мочевины, креатинин, уровень сахара, фосфора, кальция, магния, альбумина, мозговой натрийуретический пептид, ультрачувствительный С-РБ.</li> <li>3. Определение Т3, Т4, ТТГ у больных с мерцательной аритмией и неясной этиологией ХСН.</li> <li>4. Определение тропонина и КФК-МВ при резком ухудшении состояния.</li> </ol>
<p><i>Инструментальное исследование:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Электрокардиография (при необходимости с нагрузочными тестами).</li> <li>2. Рентгенография грудной клетки.</li> <li>3. Эхокардиография с доплеровским картированием.</li> <li>4. Спирография или интегральная бодиплетизмография при симптомах ХСН у больных с патологией лёгких.</li> </ol>

мерцательную аритмию – частую причину декомпенсации сердечной деятельности), признаки электролитных расстройств и медикаментозного влияния. Ценность метода возрастает при наличии клинических симптомов ХСН. Нормальная ЭКГ позволяет усомниться в правомочности диагноза ХСН.

Холтеровский мониторинг ЭКГ не относится к традиционно используемым методикам, его применение ограничивается случаями обнаружения сердечных аритмий, которые могут усугублять течение ХСН.

ЭхоКГ является одним из наиболее информативных неинвазивных методов диагностики [1,2,4,6,7,10]. По ЭхоКГ определяют фракцию выброса (ФВ) левого желудочка, расширение его полости, увеличение конечно-диастолического и конечно-

ХСН довольно широк, это:

1. Электрокардиографические методы: рутинная электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, тредмил.

2. Лучевые (визуализирующие) методы:

а. Неинвазивные: эхокардиография (ЭхоКГ) (в том числе стресс-ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ и др.), магнитно-резонансная томография (МРТ);

б. Малоинвазивные: рентгенография грудной клетки, компьютерная томография;

с. Инвазивные: катетеризация полостей сердца и коронарных сосудов.

3. Радионуклидные методы: радиокардиография, скинтиграфия миокарда.

4. Функциональные методы: оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), фармако-функциональные тесты, спироэргометрия.

Самым простым и доступным методом является

но-систолического размеров, уменьшение передне-заднего укорочения [3].

Ключевым параметром, который должен заинтересовать врача, является ФВ, позволяющая оценить сократительную способность миокарда левого желудочка. По данным различных авторов нормальное значение ФВ колеблется выше 35-50%, что зависит от жёсткости предъявляемых к определению ХСН требований, особенностей аппаратуры ит.д. В соответствии с «Национальными рекомендациями» (2003) в качестве «усредненного» показателя можно рекомендовать «нормальный» уровень ФВ >45%, подсчитанный методом 2-х мерной ЭхоКГ по Simpson. Уменьшение ФВ ЛЖ является признаком систолической формы ХСН. По снижению этого параметра оценивается эффективность терапии, прогноз больных [2].

Использование ЭхоКГ с доплеровским картированием трансмитрального диастолического потока и по-

тока из легочных вен позволяет получить сведения о характере заполнения левого желудочка и его диастолических свойствах. Анализируются отношение пиков скоростей раннего диастолического наполнения и систолы предсердий (Е/А), тип выброса (табл. 4) [4].

Выявление нарушений диастолического наполне-

новения и служить объективным признаком эффективности терапии. Результаты рентгенологического исследования грудной клетки всегда трактуются в контексте клиники ХСН и данных ЭКГ [2]. Использование других визуализирующих методов, в частности мультиспиральной компьютерной томографии и МРТ-

Таблица 4

Морфо-функциональные типы ХСН [4]

Признаки	Систолическая (гипосистолическая) ХСН	Диастолическая (гиподиастолическая) ХСН
Важнейшие причины	Миокардиты, дилатационная кардиомиопатия, обширный постинфарктный кардиосклероз, финал митральной и аортальной недостаточности, ИБС, артериальная гипертония	Артериальная гипертония, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз, ИБС, инфаркт миокарда, начальный период постинфарктного кардиосклероза
Клинические особенности	Медленное развитие симптомов ХСН в малом, а затем большом кругах кровообращения	Дебют в виде эпизодов сердечной астмы, отёка лёгких
Допплер-ЭхоКГ	Гипертрофический или промежуточный тип наполнения (Е/А>1,0 или 1,0-1,49); нормальный (0,9-1,1 м/с) или гиперкинетический (> 1,1 м/с) тип выброса	Дилатационный тип наполнения (Е/А>2,0); гипокинетический тип выброса (< 0,9 м/с)

ния сердца важно не только для определения патогенеза ХСН: доказано, что расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния больных, степенью снижения толерантности к нагрузкам, с качеством жизни. Динамика диастолических параметров может служить критерием эффективности лечения и маркером прогноза больных ХСН. При неинформативности обычной ЭхоКГ может использоваться чреспищеводный доступ, который наиболее информативен для визуализации внутрисердечных тромбов, осложненном клапанном поражении, подозрении на неисправность протеза митрального клапана [2].

Имеется возможность применения стресс-ЭхоКГ для диагностики ХСН. Преимущественно она используется для уточнения ишемической или неишемической природы ХСН, а также выяснения сократительной способности левого желудочка. Методика выполняется в нагрузочном (больному даётся физическая нагрузка определённой степени) или фармакологическом (чаще с добутамином) вариантах [6]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность этой методики для выявления жизнеспособного миокарда у больных с ИБС и систолической ХСН, она не может быть рекомендована в качестве метода рутинной диагностики [2].

Наряду с ЭхоКГ очень точно ФВ позволяет оценить радиоизотопное исследование, которое также информативно при оценке диастолического наполнения и ряда иных параметров. В целом точность метода превышает возможности ЭхоКГ.

Рентгенография грудной клетки позволяет, прежде всего, выявлять кардиомегалию и застойные изменения в лёгких, наиболее типичные для систолической формы ХСН. Кардиомегалия диагностируется по увеличению кардио-торакального индекса более 50% и говорит о вовлеченности сердца в патологический процесс. Наличие венозного застоя в лёгких и его динамика могут быть использованы для характеристики тяжести за-

болевания и служить объективным признаком эффективности терапии. Результаты рентгенологического исследования грудной клетки всегда трактуются в контексте клиники ХСН и данных ЭКГ [2]. Использование других визуализирующих методов, в частности мультиспиральной компьютерной томографии и МРТ-

исследования позволяет добиться превосходной визуализации всех структурных элементов сердца, включая коронарные артерии. Однако в рутинной практике эти методы не используются в связи с высокой стоимостью, их применение нужно признать обоснованным при неинформативности более простых методов. Аналогично нужно подходить к назначению инвазивных методов визуализации. Коронарография имеет высокую ценность при выявлении ишемических причин ХСН и за рубежом уже давно используется в качестве стандартного подхода к диагностике ИБС, хотя в последнее время сдает свои позиции перед внутрикоронарным ультразвуковым исследованием.

Лабораторные методы диагностики позволяют выявить снижение гемоглобина и эритроцитов, характерное для развития анемии хронического заболевания на фоне ХСН, или, наоборот, увеличение гемоглобина, типичное для эритроцитоза на фоне заболевания лёгких, цианотических пороков сердца, лёгочной артерио-венозной фистулы. Анализ мочи позволяет обнаружить протеинурию, свойственную для застойной нефропатии или сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертония и др.). Повышение уровня креатинина и/или мочевины, снижение клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта у больного ХСН может быть: 1) связано с первичной патологией почек; 2) быть следствием сопутствующего заболевания или состояния (артериальная гипертония, сахарный диабет, пожилой возраст); 3) быть следствием ХСН (гипоперфузия почки, застойная почка); 4) связано с избыточным приемом диуретиков и/или ингибиторов АПФ. Печёночные ферменты повышаются при формировании застойной печени, а также при лекарственном гепатите, возникшем на фоне нерациональной фармакотерапии. По мере необходимости возможно определение уровня С-реактивного белка (С-РБ) (исключение воспалительной этиологии заболевания сердца), Т3, Т4, тиреотропного гормона (исключение поражения щитовидной железы). При резком ухудшении состоя-

ния больного целесообразно оценить содержание тропонина и КФК-МВ с целью исключения инфаркта миокарда [2,6].

В связи с наличием тесной взаимосвязи между тяжестью дисфункции левого желудочка и содержанием натрийуретических пептидов в плазме тест оценки уровня натрийуретических пептидов должен рассматриваться как рутинный. Выделяют N-концевой предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП) и его предшественник, N-концевой МНП (N-МНП). Наиболее широко применяется определение МНП, который позволяет проводить эффективный скрининг среди ранее нелеченных больных, подозрительных в плане наличия дисфункции левого желудочка, проводить дифференциальную диагностику сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической), точно оценивать выраженность

систолической дисфункции левого желудочка, определять показания к терапии ХСН и оценивать её эффективность, оценивать долгосрочный прогноз ХСН. Тест в рутинном его применении (например, в условиях поликлиники) позволяет чётко выделить людей без ХСН, т.е. при нормальном уровне МНП вероятность ХСН близка к нулевой отметке. Стоит подчеркнуть, что этот показатель может иметь низкую информативность при использовании у больных с тяжёлой ХСН, но при отсутствии вовлечения левого желудочка, что наблюдается, например, при митральном стенозе [2,6,10].

Таким образом, современная диагностика ХСН базируется не только на определении клинических симптомов заболевания при расспросе и физикальном исследовании, но и на применении современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов.

## CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. DIAGNOSIS METHODS (THE MESSAGE 4)

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

In the lecture the modern methods of diagnosis of chronic heart failure are presented.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аминева Н. В., Сальцева М. Т., Боровков Н. Н. и др. Информативность разных методов ранней диагностики хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией // Материалы 1-го Национального конгресса терапевтов. — М., 2006. — С.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П., Агеев Ф. Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4, № 6. — С.276-297.
3. Гуревич М. А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2005. — 280 с.
4. Дзизинский А. А., Фукс А. Р. Хроническая сердечная недостаточность. — Иркутск, 1995. — 202 с.
5. Калыгин А. Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Клиника (сообщение 3) // Сибирский медицинский журнал. — 2006. — №5. — С.94-98.
6. Малая Л. Т., Горб Ю. Г. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Эксмо, 2004. — 960 с.
7. Международное руководство по сердечной недостаточности / Под ред. С. Дж. Бола, Р. В. Ф. Кемпбелла, Г. С. Френсиса. — Пер. с англ. — М.: Медиа-сфера, 1997. — 90 с.
8. Сидоренко Г. И., Фролов А. В., Станкевич В. И., Воробьев А. П. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности // Кардиология. — 2002. — №3. — Интернет: <http://www.mediasphera.ru/cardio/2002/3/r3-02ref.htm>.
9. ATS Statement: Guidelines for the Six — Minute Walk Test // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P.111-117.
10. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. — 2005. — 45 p.
11. Solway S., Brooks D., Lacasse Yu., Thomas S. Qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests in the cardiorespiratory domain // Chest. — 2001. — Vol. 119, № 1. — P.256-270.

© ДАВЫДОВА А. В. — 2006

## НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

А. В. Давыдова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И. В. Малов; кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г. М. Орлова)

**Резюме.** Представлены данные о распространенности, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях неалкогольного стеатогепатита. Изложены современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и терапии этого заболевания.

**Ключевые слова.** Неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность, клиника, диагностика, лечение.

Неалкогольный стеатогепатит до настоящего времени остается относительно новой и малознакомой неспециалистам патологией, хотя впервые изменения, происходящие в печени у больных «сахарной болезнью», были изучены М. Fregichs еще в 1884 г. В 1957 г. Н. Thaler выявил морфологические изменения, сходные с картиной алкогольного гепатита, у больной сахарным диабетом. В 70-х гг. XX века обсуждался факт возможной трансформации жировой дистрофии печени в цирроз, но лишь в 1980 г. J. Ludwig опубликовал

свои наблюдения за больными, в анамнезе которых отсутствовали указания на злоупотребление алкоголем, но морфологическая картина при исследовании биоптатов печени была неотличима от картины алкогольного гепатита [42]. Сочетание двух основных диагностических критериев (признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма) дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ).

Поначалу к наблюдениям J. Ludwig медицинский

мир отнесся скептически, но за последние 20–25 лет количество сообщений о НАСГ увеличилось, и в настоящее время существование этой самостоятельной нозологической формы уже ни у кого не вызывает сомнений. Со второй половины 90-х годов минувшего столетия НАСГ — диагноз, прочно занявший место в ряду основных причин поражения печени и позволивший существенно снизить долю так называемых «криптогенных» гепатитов. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение, что в 60–80% случаев криптогенный цирроз печени формируется на фоне нераспознанного НАСГ [4].

Подобно алкогольному гепатиту, рассматриваемому в рамках алкогольной болезни печени (АБП), НАСГ рассматривается в рамках неалкогольной жировой болезни печени и, как и алкогольный гепатит, НАСГ претерпевает в ходе своего развития ряд стадий с возможным исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [10,13,17,28,31].

Распространенность НАСГ точно не известна, однако он описан во всем мире. Среди больных, которым проводилась биопсия печени, частота встречаемости НАСГ составляет приблизительно 7–9% в западных странах [16] и 1,2% в Японии [53], при этом алкогольный гепатит встречается в 10–15 раз чаще, чем НАСГ [22]. Частота встречаемости НАСГ у больных с хроническим цитоллизом неясного генеза составляет 20–32% [25].

Однако эти показатели не отражают распространенности НАСГ в популяции в целом, и истинная распространенность этого заболевания неизвестна. Практически все опубликованные данные основываются на результатах исследований в специализированных клиниках, причем в них, зачастую, не указываются стадии болезни, нет четких дифференциальных критериев между жировой дистрофией печени и НАСГ [48]. В связи с этим интересны секционные данные жертв авткатастроф в США: стеатогепатит был обнаружен у 1–2% людей с нормальным весом, не имевших указаний на злоупотребление алкоголем, и у 20% страдавших ожирением [59].

В большинстве работ, посвященных этой теме, средний возраст развития НАСГ составил 40–60 лет, хотя в последнее десятилетие появилось немало сообщений о значительном росте заболеваемости НАСГ у подростков с ожирением [30,52]. Причиной тому служит чрезмерное употребление жирной и высокоуглеводной пищи, которую любят многие дети («fast food»).

Согласно результатам большинства крупных клинических исследований, чаще НАСГ развивается у женщин (63–83%), однако на сегодняшний день неясно, что этому способствует в большей степени — гормональный фон или более высокая частота ожирения у женщин [24].

Все больше сторонников находит теория, рассматривающая НАСГ в рамках метаболического синдрома, так как 69–100% больных НАСГ страдают также ожирением, инсулиннезависимый сахарный диабет и увеличение содержания глюкозы в крови отмечены у 34–75% больных НАСГ, гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) наблюдается у 20–81% больных [5,23,26,32,43].

В настоящее время выделяют НАСГ первичный и

вторичный. Первичный НАСГ, как правило, ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Наиболее высок риск развития стеатоза печени у лиц с ожирением, инсулиннезависимым сахарным диабетом, гипертриглицеридемией [5,9,14]. Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается на фоне некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции, быстром снижении массы тела и т.д. [27]. Примерно у 42% больных не удается выявить факторов риска развития заболевания. Пристальное внимание к роли генетических факторов в развитии НАСГ привлекло сообщение I.R. Willnet и соавт. о выявлении стеатоза печени у 18% ближайших родственников больных [60].

*Патогенез НАСГ* по современным представлениям укладывается в так называемую «теорию двух ударов» [4]. Первым ударом является стеатоз печени, развивающийся, как правило, на фоне ожирения и инсулинорезистентности. Вторым ударом является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Будучи высокоректогенными соединениями, свободные жирные кислоты, накапливающиеся в избыточном количестве в гепатоцитах, служат субстратом ПОЛ, в процессе которого образуются активные формы кислорода (АФК) и другие реактогенные вещества. Эти соединения могут, как непосредственно вызывать гибель гепатоцитов (через повреждение митохондрий, лизосом, клеточных мембран), так и индуцировать цитотоксические иммунные реакции, вызывать формирование телец Мэллори (агрегатов мономеров цитокератина), фиброгенез и хемотаксис полиморфно-ядерных нейтрофилов, что приводит к переходу стеатоза в стеатогепатит. Кроме того, АФК способствуют секреции мононуклеарами цитокинов (ФНО- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , ИЛ-8), которые усиливают патологические процессы [3,43,45].

Продукцию ФНО- $\alpha$  и некоторых ФНО-индуцибельных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) активированными клетками Купфера может усиливать также избыточное поступление эндотоксина с портальной кровью, что наблюдается, в частности, при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. При НАСГ, по данным водородного дыхательного теста, он выявляется в 70–75% случаев и также требует медикаментозной коррекции [3,4].

*Клиника.* Главная клиническая особенность НАСГ — это его бессимптомность. Чаще всего болезнь выявляется случайно — на основании лабораторных или инструментальных тестов, выполняемых больным с метаболическим синдромом. Нередко повышение активности трансаминаз или «бессимптомная» гепатомегалия выявляются у больных сахарным диабетом 2 типа или с нарушением толерантности к глюкозе (30–50%), при желчнокаменной болезни (10–15%), у лиц, получающих гипополипидемическую терапию (5–13%) [9,15,16].

Симптомы НАСГ неспецифичны и отражают сам факт поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести. Астения — наиболее частый симптом, выявляемый у больных с НАСГ; реже отмечается не связанный с чем-либо дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Появление жалоб на кожный зуд, анорексию, диспептический синдром, наряду с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии, свидетельствует о далеко зашедшей стадии НАСГ

(трансформации в цирроз печени) [24,37].

При осмотре у 30-100% больных обнаруживается ожирение (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) или повышенный трофологический статус, коррелирующие со степенью стеатоза печени [51]. Гепатомегалия выявляется более чем у половины (50-75%) больных. Гораздо реже у больных с НАСГ отмечаются такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема. Снижение мышечной массы имеет место у 15-30% больных, однако трудно диагностируется из-за ожирения.

*Диагностика. Лабораторные данные.* Наиболее часто выявляется повышение активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2-10 раз по сравнению с нормой. При анализе лабораторных данных, полученных в специализированных клиниках, цитолиз описывается у 50-90% больных НАСГ. Чаше активность АЛТ выше, нежели АСТ, но иногда, особенно у больных с трансформацией в цирроз печени, активность АСТ преобладает. При этом в отличие от алкогольного гепатита, соотношение АСТ/АЛТ редко превышает 2. Оценка соотношения АСТ/АЛТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСТ/АЛТ, превышающее «3», обнаруживается примерно у 32% больных с НАСГ, свыше «1» – у 40%. Нормальная активность аминотрансфераз не исключает наличия стеатоза печени и НАСГ. Степень гипертрансаминаземии не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени [25].

Незначительная гипербилирубинемия имеет место в 12-17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) умеренно повышена у 40-60% больных (синдром холестаза). У 10-40% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела в титре 1:40 - 1:320, значение которых неясно. Антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют. Гиперлипидемия выявляется у 20-80% больных НАСГ. Характерно, что при гипертриглицеридемии НАСГ развивается чаще, чем при гиперхолестеринемии [20,24,37].

Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ встречается у больных с диабетической нефропатией. До развития гиперспленизма при циррозе печени гематологические нарушения для НАСГ не характерны [56].

*Инструментальные методы исследования.* По данным ультразвукового исследования может выявляться лишь значительная степень накопления жира (гиперэхогенная «яркая» печень, «большая белая печень»). УЗС подтверждает диагноз НАСГ с чувствительностью 83% и специфичностью 100% [14].

При компьютерной томографии обнаруживается снижение плотности паренхимы печени («большая серая печень»). С помощью инструментальных визуализирующих методов не представляется возможным провести различия между стеатозом печени без воспаления и НАСГ. Надежные неинвазивные методы диагностики НАСГ отсутствуют. Точно различить стеатоз, стеатогепатит и фиброз без биопсии представляется проблематичным [18,48].

И все же по поводу целесообразности биопсии печени для диагностики НАСГ в клинической практике однозначного мнения нет. Аргументами против биопсии являются в целом хороший прогноз заболевания у большинства больных с НАСГ, отсутствие методов эффективного лечения, риск и стоимость биопсии. Биопсия печени не показана в тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме [28].

Тем не менее, морфологическое исследование печени остается наиболее точным методом диагностики НАСГ. А. Sanyal и соавторы показали, что совпадение клинического и гистологического диагнозов при НАСГ до проведения биопсии наблюдалось всего в 56% случаев [55].

Морфологическая картина НАСГ характеризуется крупнокапельным стеатозом преимущественно в зоне 3 ацинуса в сочетании с отсутствием или минимальным количеством телец Маллори (меньшим, чем при алкогольном стеатогепатите), повреждением (баллонная дистрофия) гепатоцитов и лобулярным воспалением (более выраженным, чем портальное), представленным полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами [20,21,38,54].

Частота обнаружения гиалиновых телец Маллори в значительной степени варьирует (по разным данным, они выявляются в 9-90% случаев НАСГ). S. Iton и соавт. сравнили ультраструктуру телец Маллори при НАСГ и алкогольном гепатите и не выявили каких-либо различий [36].

При постановке диагноза НАСГ важно исключить злоупотребление алкоголем. Сделать это достаточно трудно, так как многие больные, употребляющие алкоголь в чрезмерных количествах, недооценивают или отрицают данный факт. В настоящее время существует ряд маркеров чрезмерного употребления алкоголя. Два из них, наличие трансферрина, частично лишеного сиаловых кислот (углеводедефицитный трансферрин) [49], и митохондриального изофермента АСТ [46], оказались более чувствительными и специфичными, чем обычно используемые маркеры, например,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза, средний эритроцитарный объем, активность АСТ и АЛТ. L. Fletcher и соавт. показали, что при выявлении продолжающегося употребления алкоголя чувствительность и специфичность метода определения соотношения трансферрина, частично лишеного сиаловых кислот, и общего трансферрина, превышающего 0,013, составляют соответственно 81 и 98%. Если большой воздерживался от приема алкоголя более 7 дней, это соотношение снижалось в среднем на 28% [29].

Такие распространенные маркеры, как средний эритроцитарный объем, уровень  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и соотношение активности АСТ и АЛТ, превышающее 2, не позволяют отличить больных с НАСГ от лиц, злоупотребляющих алкоголем [29].

Клинико-биохимические маркеры НАСГ недостаточно специфичны, в связи с чем программа обследования больного направлена на исключение других заболеваний печени: вирусных (маркеры гепатитов В, С и G); болезни Вильсона-Коновалова (уровень церулоплазмينا крови); врожденной недостаточности альфа-1-антитрипсина; идиопатического гемохроматоза (феррокинетика); аутоиммунного гепатита (титры печеночноспецифических и неспецифических аутоантител)

[21,37,56].

Представления о дифференциальной диагностике НАСГ в последнее время претерпевают значительные изменения. Ранее существовавшие критерии исключения НАСГ (HBV- и HCV-инфекции, генотип HFE, наличие аутоантител) не признаются абсолютными: возможно сочетание HBV-, HCV-инфекции и НАСГ, аутоантитела в 10-25% случаев определяются у больных НАСГ, нередко выявление среди больных НАСГ гетерозигот по HFE. По-прежнему принципиальное значение имеет оценка употребления большого алкоголя, что требует тщательного сбора анамнеза, в т.ч. семейного, с применением специальных опросников [35,51,56].

Иными словами, диагноз НАСГ является наиболее вероятным при исключении других причин заболевания и наличии метаболического синдрома в сочетании с криптогенным поражением печени.

*Прогноз.* В целом, прогноз для жизни у больных НАСГ благоприятный, и он улучшается при коррекции факторов риска. Ожидаемая продолжительность жизни у больных с НАСГ не ниже, чем у здоровых лиц соответствующего возраста и пола [28,35,37,41]. Установлены факторы риска прогрессирования и развития тяжелого фиброза и цирроза, к которым относятся: возраст >45 лет, ожирение (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), АСТ/АЛТ >1, сахарный диабет II типа [14,15]. Больным, имеющим эти факторы риска, наиболее целесообразно проводить этиопсию печени для оценки активности процесса и принятия решения о рациональной терапии.

К неблагоприятным прогностическим критериям тяжелого фиброза и цирроза печени относятся: выраженные нарушения функциональных проб печени; признаки холестаза; существенные иммунологические нарушения; синдром портальной гипертензии, некрозы гепатоцитов и нарушение процессов регенерации [12,22].

*Лечение.* НАСГ, как правило, протекает бессимптомно, что создает маску «безобидного» заболевания, которое не нуждается в лечении. Однако приблизительно у половины больных с НАСГ развивается прогрессирующий фиброз и у 1/6 – цирроз печени [35,41]. В настоящее время не выявлены какие-либо клинические, лабораторные и гистологические критерии, которые позволили бы точно предсказать вероятность прогрессирования поражения печени или выделить больных со стабильным течением НАСГ.

Общепринятой схемы лечения НАСГ также не существует. Поскольку он чаще всего сочетается с ожирением, необходимо, прежде всего, снижать массу тела. Однако оценить значение этого мероприятия трудно, поскольку таким больным редко удается снизить вес и особенно поддерживать его сниженным достаточно долго. Более того, влияние снижения веса на течение болезни неоднозначно: при быстром падении массы тела гистологические повреждения, характерные для стеатогепатита, прогрессируют, однако при постепенном снижении наблюдается улучшение морфологической картины. Необходимо отметить, что активность трансаминаз на фоне голода и быстрой потери веса нередко снижается или даже становится нормальной, но гистологически при этом отмечается резкое ухудшение состояния печени (центральные некрозы, портальное

воспаление, перипеллюлярный фиброз), за исключением, может быть, степени жировой дистрофии [6,11].

К сожалению, большая часть данных, свидетельствующих об улучшении биохимических показателей у больных НАСГ, снижавших массу тела более чем на 10% от исходной, не подкреплена гистологическим исследованием печени, а активность трансаминаз – слишком недостоверный индикатор состояния печени. Тем не менее, признается, что безопасным и эффективным является снижение веса не более чем на 1,6 кг/нед., достигаемое при суточном калораже 25 ккал/кг идеальной массы тела, и активных физических упражнениях [19].

По данным многоцентровых исследований, в настоящее время нет лекарственных препаратов с научно доказанным влиянием на метаболизм и выведение липидов из гепатоцитов. Однако медикаментозная терапия может существенно повлиять на последствия стеатоза, а именно снизить уровень ПОЛ; связать и инактивировать токсические субстраты в гепатоците, прервать каскад мезенхимально-воспалительных реакций; замедлить прогрессирование фиброза [15,51].

Так как инсулинорезистентность доминирует в патогенезе большинства случаев НАСГ, предпринимались и предпринимаются попытки ее фармакологической коррекции. В частности, накопленный опыт применения бигуанидов при инсулинорезистентном сахарном диабете дает основание для применения препаратов этой группы при НАСГ. Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, уменьшением инсулинорезистентности, центральным аноректическим действием.

Применение метформина сначала в экспериментах на животных, а затем и у больных НАСГ, приводило к регрессу гепатомегалии, уменьшению стеатоза печени, исчезновению цитолиза. Нормализация биохимических показателей сопровождалась уменьшением гистологической активности НАСГ и степени стеатоза печени [44,57,58].

В 2004 г. в РГМУ и НИИ им. М.Ф. Владимирского изучалась эффективность метформина в лечении больных НАСГ, не страдающих сахарным диабетом II типа или нарушенной толерантностью к глюкозе. Метформин назначали в стандартной дозе 1750-2000 мг/сут в течение года. Оценивали динамику клинических и биохимических проявлений, а также гистологических изменений в печени. Через 12 месяцев после начала терапии степень инсулинорезистентности уменьшилась у 86,6% больных, статистически значимо уменьшилась масса тела и уровень АД, показатели АЛТ и АСТ (80% больных), коррекция дислипидемии была достигнута в 46,6% случаев. В биоптате печени значимо уменьшилась выраженность стеатоза, некроевоспалительных изменений печени и баллонной дистрофии гепатоцитов, однако влияния метформина на степень выраженности фиброза не было отмечено [1].

Тиазолидиндионы (глитазоны) – недавно открытый класс лекарственных средств, селективно улучшающих инсулиночувствительность (т.н. инсулиновые сенситайзеры). Применение глитазонов второго поколения (пиоглитазон, росиглитазон) у больных НАСГ в течение 12 месяцев приводило к достоверному улучшению биохимических показателей крови, уменьшению стеатоза и выраженности некроевоспалительных изменений

в печени [47,50]. Необходимо помнить, что положительная биохимическая динамика на фоне применения глицерофосфатов развивается только после коррекции гиперинсулинемии, то есть на 3-4 месяце терапии. Назначение пиоглиита в дозе 30 мг/сут в течение 6 месяцев сопровождалось повышением усвоения глюкозы периферическими тканями, снижением глюконеогенеза в печени, а также падением содержания свободных жирных кислот и ФНО- $\alpha$  в крови [33].

Патогенетически оправдано при НАСГ использование антиоксидантов, но для оценки их реальных перспектив при НАСГ требуется продолжение исследований, так как положительное влияние этих препаратов на биохимические показатели не сопровождается очевидным гистологическим улучшением при проведении повторных гепатобиопсий. Назначение в течение 12 месяцев больным НАСГ бетаина (20 г/сут), повышающего содержание S-аденозилметионина в гепатоцитах, приводит к улучшению биохимических показателей, но не влияет на гистологические характеристики НАСГ [12]. Аналогичные результаты получены при применении в течение 3 месяцев предшественника глутатиона – N-ацетилцистеина (1 г/сут) и 12-месячном назначении витамина E (300 мг/сут) [33].

Так как бактериальный эндотоксин вызывает избыточную активацию клеток Купфера, а они, в свою очередь, избыточно продуцируют ФНО- $\alpha$ , усиливающий проявления инсулинорезистентности, при лечении НАСГ необходима коррекция эндотоксемии, которая чаще проводится лактулозой. Лактулоза способствует улучшению клинического состояния больных с НАСГ и оказывает положительное влияние на гистологические характеристики печени. Применяют лактулозу по 20 мл/сут в течение 1-2 месяцев [2].

Одним из наиболее эффективных препаратов «гепатопротекторной» направленности в лечении НАСГ, на сегодняшний день, считается урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Первое исследование по эффективности применения УДХК у больных НАСГ было проведено в 1996 году. Оно показало, что прием УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут в течение года приводит к значительному снижению активности АЛТ, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в крови и уменьшению стеатоза печени [40].

Имеются данные о положительном эффекте длительного применения эссенциальных фосфолипидов в больших дозах при АБП. Учитывая схожесть патогенеза АБП и НАСГ, ряд авторов считают целесообразным назначение эссенциале Н. Однако оценить эффект этого препарата не представляется возможным из-за отсутствия крупномасштабных клинических испытаний [9].

Неплохие результаты получены при использовании у больных НАСГ высокодозной  $\alpha$ -липовоевой кислоты (Берлитион®), обладающей мощным антиоксидантным эффектом и действующей на одно из основных звеньев патогенеза НАСГ. На фоне лечения значительно уменьшилась выраженность астеновегетативного и диспептического синдромов, снизились показатели цитолиза и холестаза [8].

Хотя гипертриглицеридемия часто ассоциируется с НАСГ, однако препараты, снижающие уровень липидов в крови, в лечении гепатита не эффективны и не применяются. У части больных с атерогенной дислипидемией лечение статинами на фоне стеатогепатита может приводить к развитию лекарственного поражения печени – статиновому гепатиту. Наличие стеатогепатита требует дифференцированного подхода к назначению гиполипидемических препаратов или поиска альтернативных методов лечения [7].

*Хирургические методы.* Как показали специальные исследования, у больных с массой тела 175% от идеальной, до проведения гастропластики по поводу ожирения НАСГ выявлялся в 73% случаев; спустя год после операции – в 40%. Уменьшалась выраженность воспалительных изменений в печени. Снижение веса в течение года после операций подобного рода наблюдается у 12-42% больных [45]. В условиях прогрессирования печеночной недостаточности может потребоваться проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП). При наблюдении за 30 больными с НАСГ-индуцированным циррозом после трансплантации стеатоз в течение 5 лет развивался у всех больных (особенно в случае сохранения факторов риска), однако только у 3 больных был стеатогепатит, у одного из них с прогрессирующим фиброзом. Таким образом, в целом ОТП остается эффективным методом лечения печеночной недостаточности при НАСГ, но ее отдаленные результаты требуют уточнения [39].

## NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS: THE MODERN DATA

A.V. Davydova

(Irkutsk State Medical University)

In the article the data on prevalence, aetiology, pathogenesis, clinical manifestations of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is presented. Modern approaches to diagnosis, differential diagnosis and therapy NASH are shown.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В. и др. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 6. – С.11-14.
2. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 3. – С.20-27.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С.21-25.
4. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 3. – С.2-7.
5. Зиллов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – № 5. – С.14-19.
6. Ильченко Л.Ю. Принципы лечения неалкогольного стеатогепатита // Фарматека. – 2005. – Т. 109, № 14. – С.21-24.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // Тер. арх. – 2003. – № 8. – С.12-15.
8. Подымова С.Д., Давлетшина И.В., Морозова Н.Ю. Клиническое применение  $\alpha$ -липовоевой кислоты (Берлитион®) у больных хроническими заболеваниями пече-

- ни // Клин. фармакол. и терапия. — 2004. — № 1. — С. 12-15.
9. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожак Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. — 2004. — № 6. — С. 401-404.
  10. Хазанов А.И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. — 2005. — № 2. — С. 26-32.
  11. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонов Н.А. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 47-52.
  12. Abdelmalek M., Angulo P., Jorgensen R.A. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2711-2717.
  13. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver St.J. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population based cohort study // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 113-121.
  14. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 1702-1704.
  15. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 16. — P. 1221-1231.
  16. Belentani S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 112-117.
  17. Bencheqroun R., Duvoux C., Luciani A. et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in a patient with nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2004. — Vol. 28, № 5. — P. 497-499.
  18. Bookman I.D., Guindi M., Heathcote E.J. Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins // Liver Int. — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 561-571.
  19. Brown A.J., Tendler D.A., McMurray R.G. et al. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings // Endocr. Pract. — 2005. — Vol. 11, № 5. — P. 319-324.
  20. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis // Semin. Diagn. Pathol. — 2005. — Vol. 22, № 4. — P. 330-338.
  21. Brunt E.M., Ramrakhiani S., Cordes B.G. et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease // Mod. Pathol. — 2003. — Vol. 16. — P. 49-56.
  22. Charlton M., Kasparova P., Weston S. et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease // Liver Transpl. — 2001. — Vol. 7. — P. 608-614.
  23. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrell G.C. et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — P. 373-379.
  24. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1649-1657.
  25. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 960-967.
  26. Collantes R. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 71, № 8. — P. 657-664.
  27. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis // Semin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 22. — P. 185-194.
  28. Fassio E., Alvarez E., Dominguez N. et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies // Hepatology. — 2004. — Vol. 40, № 4. — P. 820-826.
  29. Fletcher L.M., Kwok-Gain I., Powell E.E. et al. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis // Hepatology. — 1991. — Vol. 13. — P. 455-459.
  30. Fu J.F., Liang L., Wang C.L. et al. Nonalcoholic steatohepatitis in obese children: the prevalence and possible mechanism // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2006. — Vol. 35, № 1. — P. 64-68.
  31. Hai S., Kubo S., Shuto T. et al. Hepatocellular carcinoma arising from nonalcoholic steatohepatitis: report of two cases // Surg. Today. — 2006. — Vol. 36, № 4. — P. 390-394.
  32. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128 (suppl 2). — A-542.
  33. Hanefeld M. Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone // Int. J. of Clinical Practice. — 2001. — Vol. 121. — P. 19-27.
  34. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K. et al. Plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 level and efficacy of  $\alpha$ -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1667-1672.
  35. Hui J.M., Kench J.G., Chitturi S. et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C // Hepatology. — 2003. — Vol. 38, № 2. — P. 420-427.
  36. Iton S., Matsuo S., Ichinoe A. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis with Mallory's hyalin with ultrastructural study of one case // Dig. Dis. Sci. — 1982. — Vol. 27. — P. 341-346.
  37. Jansen P.L. Nonalcoholic steatohepatitis: diagnosis, pathogenesis, treatment and prognosis // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2005. — Vol. 149, № 6. — P. 289-294.
  38. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, № 6. — P. 1313-1321.
  39. Kotlyar D.S., Campbell M.S., Reddy K.R. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, № 6. — P. 1370-1378.
  40. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // Hepatology. — 1996. — Vol. 23. — P. 1464-1467.
  41. Lypcz Diiguez Puerta M., Casal Esteban V., Barbado Hernández F.J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis, the enigma of bad progression // An. Med. Interna. — 2005. — Vol. 22, № 2. — P. 85-87.
  42. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unrecognized disease // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434-438.
  43. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 917-923.
  44. Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 893-894.
  45. Medina J., Fernandez-Salazar L.I., Garcia-Buey L. et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 8. — P. 2057-2066.
  46. Nalpas B., Vassault A., Charpin S. et al. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit // Hepatology. — 1986. — № 6. — P. 608-614.
  47. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmer K.R. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis following 48 weeks of treatment with the PPAR- $\gamma$  ligand rosiglitazone // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 1008-1017.
  48. Palekar N.A., Naus R., Larson S.P. et al. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Liver Int. — 2006. — Vol. 26, № 2. — P. 151-156.
  49. Poupon R.E., Schellenberg F., Nalpas B., Weill J. Assessment of the transferrin index in screening heavy drinkers from a general practice // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1989. — № 13. — P. 549-553.
  50. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al. A Pilot Study of Pioglitazone Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis // Hepatology. — 2004. — Vol. 39, № 1. — P. 188-196.
  51. Roberts E.A., Yap J. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): approach in the adolescent patient // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2006. — Vol. 9, № 5. — P. 423-431.
  52. Roberts E.A. Steatohepatitis in children // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 16. — P. 749-765.
  53. Saibara T. Nonalcoholic steatohepatitis in Asia-Oceania // Hepatol. Res. — 2005. — Vol. 33, № 2. — P. 64-67.
  54. Sakhuja P., Malhotra V. Nonalcoholic steatohepatitis — a histological perspective // Indian J. Pathol. Microbiol. — 2006. — Vol. 49, № 2. — P. 163-172.
  55. Sanyal A.J. The intrahepatic and extrahepatic metabolic abnormalities associated with nonalcoholic steatohepatitis. // In: Leuschner U., James O., Dancygier H. (eds.): Steatohepatitis (NASH and ASH). — Boston, London: Kluwer Academic Publishers Dordrecht, 2001. — P. 172-181.
  56. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C // Hepatology. — 2006. — Vol. 43, № 4. — P. 682-689.
  57. Urso R. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 355-356.
  58. Uygun A., Kadayifci A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 537-544.
  59. Wanless I.R. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // Hepatology. — 1990. — Vol. 11. — P. 74-80.
  60. Willner I.R. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2957-2961.

# ПЕДАГОГИКА

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. – 2006

## «МЕЧЕННЫЕ» АТОМЫ В МЕДИЦИНЕ СЕРЕДИНЫ XX СТОЛЕТИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

*Е.В. Шевченко, А.В. Коржуев*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав. – д.б.н., проф. Е.В. Шевченко)

**Резюме.** В статье представлена история «меченых» атомов в медицине.  
**Ключевые слова.** «Меченые» атомы, медицина, физика.

После обоснования теории атомного ядра стало возможным обдуманно подходить к изучению расщепления ядер различных веществ элементарными частицами. До 30-х гг. XX-го века для этой цели использовали альфа-частицы (ядра атомов гелия), а позднее – нейтроны. Применение нейтронов для расщепления ядер привело к резкому повышению вероятности их попаданий в ядра «обстреливаемых» атомов, а следовательно – к повышению «выхода» искусственных элементов. Проведение нейтронных превращений ядер дало возможность ставить вопрос об изучении и использовании получаемых элементов в различных областях науки и техники, и родилась химия «меченых» атомов.

Наличие радиоактивности отмечает их («метит») от других изотопов; добавленное к другим изотопам какого-либо вещества, «меченые» атомы дают последовательно возможность наблюдать за различными превращениями, претерпеваемыми частицами исследуемого вещества.

Уже к середине XX столетия меченые атомы нашли применение в медицине: тогда стало ясно, что если человек принимает радиоактивный препарат, количество радиоактивного вещества должно раз в 10 превышать наименьшее его количество, которое может быть зарегистрировано приборами, так как видимый препарат подвергается разбавлению в организме. Однако введение большого количества «меченых» атомов может привести также и к целому ряду неприятных последствий. Именно поэтому уже в то время проводится большая совместная работа физиков и врачей по выяснению оптимального количества различных радиоактивных веществ, вводимых в организм.

Первая задача, которая была решена отечественной медициной, заключалась в изучении механизма обмена веществ в организме. Если вводить в организм с пищей азотистые соединения, меченные изотопом  $N^{15}$ , то постепенно соответствующие вещества в организме будут заменяться введенным изотопом, и через некоторое время между ними установится равновесие. При этом часть вводимого азота будет выходить из организма, а часть оседать в различных тканях. Если теперь провести изотопный анализ тканей, то можно составить представление об азотистом обмене организма. Оказалось, что обмен азота в белке многих тканей (печени, почек, крови) на «меченый» азот проходит на протяжении 3-4 суток. В других тканях (мышцах, сердце, селезенке) замещение заканчивается через 1-2 недели.

Если поставить опыт таким образом, чтобы в организме сохранилось постоянное количество жиров, то вместо отложившегося в тканях жира с «мечеными» атомами в процессе обмена веществ начинает участвовать жир, поступающий из запасов организма. Эти наблюдения доказали, что жировые запасы непрерывно расходуются и также непрерывно пополняются.

Совершенно то же явление происходит и в костях, которые также участвуют в обмене веществ. Было показано, что если с организм вводит препарат, содержащий радиоактивный фосфор  $P_i$ , то в зубах и костях первые количества «меченого» фосфора появятся через несколько часов, но равновесие установится только через 3 месяца. В тех же тканях, в которых фосфор активно участвует в химических процессах (печени, почках, плазме крови), равновесие устанавливается через несколько десятков минут, а в нервной ткани и в мозге – через несколько суток. Весьма интересен непрерывно происходящий в организме обмен железа, который удалось изучить только при помощи атомов радиоактивного железа. Оказалось, что железо, в окисной форме поступающее в желудочно-кишечный тракт, восстанавливается в закисную форму, которая всасывается клетками двенадцатиперстной и подвздошной кишки. Железо накапливается в организме в виде фермента ферритина, которым особенно богаты печень, селезенка и костный мозг. Если в результате каких-либо причин происходит выделение железа из организма, то недостаток его в большей степени восполняется не за счет вновь поступающего железа пищи, а за счет использования запаса железа, освобождаемого распадающимся клетками.

В 40-е гг. XX века было показано, что в обмене веществ участвуют также такие элементы, как марганец, кобальт, медь, цинк, мышьяк, серебро, золото, ртуть. Было доказано, что марганец является активатором ферментов, в частности, таких как аргиназа, фосфоглюкомутаза, карбоксилаза, пептидаза. Потребность организма в марганце чрезвычайно мала; ещё меньше потребность организма в кобальте, но вместе с тем его недостаток может привести к некоторым расстройствам.

Изотопным анализом было показано, что вводимый в организм марганец выводится через почки, а кобальт – через желудочно-кишечный тракт.

Также низка и потребность организма в меди. Использование радиоактивной меди дало возможность показать, что недостаток меди ведет к торможению ро-

ста и образования гемоглобина. Аналогично сказывается и недостаток цинка в организме.

Относительно изучения обмена других упомянутых элементов было известно еще очень мало, и работа в этом направлении только начинала широко развиваться.

Методом «меченых» атомов были получены весьма интересные результаты при изучении образования некоторых органических соединений в организме. Было показано, что уксусная кислота должна обязательно присутствовать в организме при синтезе жиров. «Меченые» атомы, поступающие в организм с пищей, попадали в жиры лишь в том случае, если одновременно вводилась уксусная кислота. Оказалось также, что некоторые органические группы никогда не образуются в организме. В частности, в человеческом организме никогда не образуется метиловая группа. Аминокислоты, являющиеся промежуточными продуктами при синтезе белков, можно подразделить на заменимые и незаменимые. Первые их синтезируют друг из друга в организме и нахождение их в пище не обязательно. Вторые обязательно должны вводиться с пищей.

Было также выяснено, что «меченые» атомы могут играть роль не только индикаторов, указывающих на течение тех или иных процессов в организме, но и оказывать терапевтическое действие, как на это впервые указал советский ученый Е.С. Лондон. Избирательное распределение элементов в организме представляло широкие возможности при разработке методов лечения. В идеальном случае можно было подобрать вещества, которые, локализуясь в больной ткани, облучают ее в течение необходимого времени, после чего их радиоактивность уменьшается и они выводятся из организма. Облучение в избранном месте, глубоко в организме, без ненужной поверхностной дозы являлось большим преимуществом по сравнению с рентгеновским облучением от внешнего источника.

Различные формы радиационной терапии «мечеными» атомами были основаны на том, что злокачественная ткань обладает более интенсивным обменом веществ, чем нормальная ткань, с которой она связана. Терапевтическое и диагностическое значение «меченых» атомов было основано на их избирательном накоплении в тех или иных тканях и органах в зависимости от химических свойств используемого радиоактивного вещества.

Было установлено, что рентгеновские лучи и нейтроны имеют сходную локализацию своего действия, но вызывают разные физико-химические и структурные изменения в тканях. Радиоактивные вещества по механизму физико-химического действия сходны с рентгеновыми лучами, но обладают избирательным действием. Были также и показания о том, что раковые клетки более чувствительны к нейтронам, чем к рентгеновским лучам, и, следовательно, при раке надо проводить нейтронотерапию.

Разберем далее подробно терапевтическое действие отдельных радиоактивных элементов так, как это представлялось в середине XX века.

**Фосфор.** Радиоактивный фосфор с успехом применяется при лечении болезни крови — лейкемии (белокровия), появляющейся в результате заболевания костного мозга, вырабатывающего лейкоциты.

Вначале эту болезнь лечили облучением рентгено-

вскими лучами. Рентгеновское излучение вызывало резкое уменьшение лимфоцитов в крови. Однако относительное уменьшение числа лейкоцитов после короткого промежутка времени прекращалось, и наступало увеличение их количества. Наоборот, излучение радиоактивного фосфора, введенного внутрь организма и концентрирующегося в костном мозге, не оказывало никакого существенного влияния на лимфоциты, а вызывало сильное и стойкое уменьшение лейкоцитов. Достаточно было трех инъекций препарата радиоактивного фосфора, чтобы через 1-2 месяца число лейкоцитов упало с 200 000 до нормальных цифр. За 2 года у больных, леченных таким способом, не наблюдалось рецидива лейкемии.

**Йод.** Были поставлены очень простые опыты по определению концентрирования радиоактивного йода в щитовидной железе. Для этого человеку давали принять внутрь определенное количество «меченого» йода, а затем на шею в области щитовидной железы прикрепляли счетчик Гейгера. Таким образом, удалось изучить динамику обмена йода в теле. Оказалось, что вводимый йод или оседает в щитовидной железе, или выводится с мочой.

При тиреотоксикозе были установлено, что в щитовидной железе концентрируется от 30 до 70% вводимого йода, который, облучая железу изнутри, приводит к ее излечению. В случае злокачественной опухоли железы йод в нее не попадает, а собирается только в нормальной ткани. Таким образом, радиоактивный йод служил также индикатором заболеваний щитовидной железы.

**Стронций.** Рядом опытов было показано, что стронций может заменить кальций в костях. Поэтому при наличии саркомы костей в организм вводился радиоактивный стронций, который действительно собирался в костях. При этом кость, пораженная саркомой, оказалась, как и следовало ожидать, наиболее восприимчивой по отношению к радиоактивному стронцию. Ясных лечебных результатов в этом наблюдении еще не достигнуто, но имеются обнадеживающие результаты.

**Радий.** Уже в 30-е гг. СССР было предложено лечить раковые опухоли радием. Далее этот метод стал широко распространенным.

В медицинской практике обычно использовали соль радия — бромистый радий или советский препарат радий — мезаторий.

В том случае, когда болезненный процесс протекал в поверхностном слое кожи, использовали контактный метод лечения. Для этого радиевую соль, распределенную в виде тончайшего слоя на тонкой свинцовой пластинке, накладывали на больной участок кожи.

Для лечения злокачественных новообразований уже в середине XX века использовали метод, называемый радиопунктурой. При этом тысячные доли грамма радиевой соли помещали в тончайшие стеклянные капилляры, запаянные с обеих сторон. Капилляр вкладывали в трубочку из латуни, золота или платины, в зависимости от стремления использовать то или иное конкретное излучение. Платиновая оболочка, например, задерживала все  $\alpha$  и  $\beta$ -частицы и пропускала в окружающую ткань только  $\gamma$ -излучения.

Такая трубка с радиевой солью вставлялась в опухоль и облучала её изнутри. В отдельных случаях для

мощного воздействия на больного использовали радиовую пушку — прибор, в котором содержалось несколько граммов радиевой соли. В качестве фильтров не

пользовали пластины из платины, золота, свинца, алюминия, серебра — для защиты больного от радиоактивности.

## «MARKING» ATOMS IN MEDICINE OF MIDDLE OF XX CENTURY: HISTORICAL ASPECT

E.V. Shevchenko, A.V. Korguev  
(Irkutsk State Medical University)

The radioactive isotopes usage in medical diagnosis and therapy in the middle of XX century is discussed in the article.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Ю.Н., Дзюбенко М.С. Физика в современной медицине. — М.: Медгиз, 1953.

2. Бреслер С.Е. Радиоактивные элементы. — М.: Гостехиздат, 1949.

3. Корсунский М.Н. Атомное ядро. — М.: Гостехиздат, 1950.

# ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ЩУКО В.А., ВОРОПАЕВА И.В., ВОРОПАЕВ А.В., ИСАЕВ Ю.С. — 2006

## ГРАЖДАНСКО-ПРАВОВАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ЗА НЕКАЧЕСТВЕННОЕ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ПЛАТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

В.А. Щуко, И.В. Воропаева, А.В. Воропаев, Ю.С. Исаев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Исаев, Медико-правовой центр, руководитель — юрист, к.м.н. А.В. Воропаев)

**Резюме.** Авторами рассмотрены некоторые особенности гражданско-правовой ответственности лечебно-профилактических учреждений и медицинских работников за некачественное предоставление платных медицинских услуг.  
**Ключевые слова.** Гражданско-правовая ответственность, права пациента, платные медицинские услуги.

При оказании платных медицинских услуг лечебное учреждение, независимо от формы собственности, сталкивается со значительным количеством претензий пациентов по поводу некачественного платного лечения, часть из которых закономерно перерастает в судебные разбирательства. Это сказывается на рентабельности предпринимательской деятельности, поскольку лечебное учреждение несет как прямые финансовые, так и имиджевые потери в связи с такого рода конфликтами. Основа данного феномена состоит в правовой неурегулированности правового статуса платной медицинской услуги в РФ, что приводит к значительному преобладанию прав пациента при платном лечении над возможностью медицины гарантировать требуемый законом 100% результат платной медицинской услуги. Это обусловлено различным подходом отечественного законодателя к ответственности за оказание платной и бесплатной медицинской помощи, т.е. существованием двойного стандарта ответственности за реализацию так называемого медицинского риска.

Медицинский риск — это вероятность наступления неблагоприятного исхода в процессе оказания врачом и подконтрольным ему медицинским персоналом медицинской помощи, при выполнении всех необходимых в интересах пациента действий с целью диагностики, лечения и профилактики заболеваний, внима-

тельном и разумном их выполнении в соответствии с современными данными медицинской науки [14]. Любые акты медицинской помощи несут неустраняемый риск нежелательных последствий или невыздоровления, поэтому медицинский риск является составной частью медицинских манипуляций. По данным Национального института здоровья и медицинских исследований Франции (INSERM) 2289 человек умерло в результате несчастных случаев или осложнений вследствие медицинских манипуляций в течение 1995 г. [4], а согласно сведениям Института медицины США (IOM), это число составляет ежегодно от 44000 до 98000 человек [7]. В то же время нельзя преувеличивать медицинский риск, так как, по сравнению с общим количеством медицинских вмешательств возникновение несчастного случая является исключением.

Примером реализации медицинского риска служит известный науке риск анестезии, проводимой даже при несложном медицинском вмешательстве у пациента с удовлетворительным общим состоянием, которая может вызвать летальный исход, или вероятность побочного действия наркотических препаратов. Либо отсутствие или неполный ожидаемый эффект от различного рода косметологических либо пластических манипуляций. Избежать реализации медицинского риска невозможно из-за индивидуального реагирования каждого боль-

ного на медицинские манипуляции. Принятые в медицине лечебно-диагностические стандарты основаны на научных исследованиях, понятии нормы и нормально-го протекания патологического процесса, а медицинский риск, не укладываясь в эти рамки статистически значимого большинства, является известным маловероятным, случайным событием, предотвратить которое не представляется возможным. Поэтому представляется разумным не требовать от врача гарантии успешного результата лечения, так называемого обязательства результату, а лишь обязательство метода, согласно которому врач обязуется сделать все возможное для лучшего лечения больного, разумно применяя все технические и интеллектуально доступные врачу методы лечения в соответствии с известными медицинской науке данными [5]. С другой стороны, врач не обязан гарантировать пациенту его субъективное право на охрану здоровья и медицинскую помощь, которое каждый гражданин имеет согласно статье 41 Конституции Российской Федерации. Иными словами, врач обязан лечить, а не вылечивать.

Тем не менее, отечественный законодатель имеет свою точку зрения по данному вопросу. В отличие от невыполнения или некачественного выполнения врачебных обязанностей, где вина врача и (или) лечебно-профилактического учреждения очевидна, при соблюдении всех необходимых мер предосторожности и следовании принятому медицинской наукой лечебно-диагностическому стандарту, и, несмотря на это, возникновении несчастного случая (реализации медицинского риска), согласно российскому законодательству, лечебно-профилактическое учреждение или частнопрактикующий врач не обязаны компенсировать вред, причиненный здоровью пациента только при бесплатном лечении. Так как п. 2 ст. 1064 ГК РФ и говорит о том, что законом может быть предусмотрено возмещение вреда и при отсутствии вины причинителя вреда (безвиновная ответственность = обязательство результата лечения).

Вред, нанесенный здоровью пациента в рамках ОМС при реализации медицинского риска, не подпадает под ведение гражданской ответственности, и на практике эти пациенты не могут претендовать на возмещение вреда [1]. Поэтому к врачу в данном случае применимо обязательство метода лечения – деликтная (виновная) ответственность, согласно которому он обязан сделать все возможное для наилучшего лечения пациента.

Пациент при оказании ему платной медицинской помощи в рамках добровольного медицинского страхования (ДМС) и собственно платных услуг за счет пациента защищен законом Российской Федерации «О защите прав потребителей» (ЗоЗПП), который применяет обязательство результата лечения – договорную (безвиновную) ответственности.

Существование безвиновной ответственности не удовлетворяет требованиям как врачей, так и пациентов. Со стороны врачей, согласно американскому опыту, 52% хирургов и 68% акушеров-гинекологов имели в течение профессиональной карьеры преследования со стороны пациентов, страховые отчисления при страховании профессиональной ответственности некоторых врачей в США доходят до четверти их годового дохода. Некоторые специальности высокого медицинского

риска не пользуются спросом, уменьшается количество студентов медиков, врачи предпочитают в некоторых случаях не оказывать помощь [2]. Во Франции ситуация не такая напряженная, так как на сегодняшний день, после реформы французского законодательства в области качества лечения и прав пациента от 4 марта 2002 г. [6], в случае реализации медицинского риска (несчастный случай, ятрогенная или нозокомиальная инфекции) компенсирование вреда здоровью пациента происходит в рамках национальной солидарности из Национального офиса компенсаций медицинских несчастных случаев [8]. При медицинском риске юрисдикцией не может быть привлечен к ответственности ни врач, ни лечебно-профилактическое учреждение, за исключением совершения ими виновных действий, повлекших за собой несчастный случай. Потерпевший может обратиться в примирительную комиссию, которая в течение 6 месяцев вынесет решение. В случае положительного решения, Национальный офис компенсаций обязан не позднее 4 месяцев предложить сумму для выплаты и, при согласии пациента, выплатить ее в течение одного месяца. Если пациента не удовлетворяет сумма выплаты, то он в праве оспорить ее в судебном порядке. Таким образом, при отсутствии вины медицинского учреждения или врача, пациент получает компенсацию из фондов национальной солидарности, а не за счет лечебного учреждения.

В Российской Федерации с введением в действие части II Гражданского Кодекса договор возмездного оказания медицинских услуг и порождаемые им отношения включены в сферу гражданско-правового регулирования. Практика показывает, что нецелесообразно подводить правовую регламентацию существенно отличающихся друг от друга отношений с участием потребителей под действие одних и тех же норм закона Российской Федерации «О защите прав потребителей». Проблема заключается в существовании двойного стандарта привлечения к ответственности медицинских учреждений.

Субъектами гражданско-правовой ответственности являются лечебно-профилактические учреждения либо частнопрактикующий врач, с которым заключен договор возмездного оказания медицинских услуг, а также медицинские работники, состоящие в трудовых отношениях с учреждением здравоохранения (в случаях предъявления регрессного иска). Особенности возмещения вреда здоровью пациента, причиненного при оказании ему медицинской помощи, зависят от того, получал ли он бесплатную медицинскую помощь (неотложную или по ОМС) или платные медицинские услуги (медицинская помощь, оказываемая за счет личных средств граждан, средств предприятий и ДМС).

По общему правилу, в рамках бесплатной медицинской помощи, вред возмещается только за виновное неоказание либо ненадлежащее оказание медицинской помощи, причем в рамках гражданского законодательства действует презумпция вины (лицо освобождается от возмещения вреда, только если докажет отсутствие его вины в причинении вреда), т.е. к ЛПУ применима деликтная ответственность, т.е. ответственность за причинение вреда вследствие виновных деяний (ст. 1064 ГК РФ). Условиями наступления деликтной ответственности являются:

1) наличие вреда (физических и/или нравственных страданий);

2) противоправность поведения непосредственно причинителя вреда в форме неисполнения или ненадлежащего исполнения работником профессиональных обязанностей;

3) причинная связь между ненадлежащим оказанием медицинской помощи и причиненным вредом;

4) наличие вины медицинского персонала (учреждения);

5) правовая связь в форме трудовых отношений медицинского работника, причинившего вред, с медицинским учреждением.

Если определение вины медицинского работника (медицинского учреждения) относится к прерогативе правоохранительных органов, то в решении первых трех вопросов ключевое значение имеет заключение судебно-медицинской экспертизы или экспертизы (контроля) качества медицинской помощи.

Особенности же правового регулирования медицинских услуг заключаются в суровых требованиях закона «О защите прав потребителей» в виде договорной (безвиновной) ответственности по отношению к исполнителю услуги – ЛПУ или частнопрактикующему врачу.

В качестве потребителя услуг пациент обладает следующими правами:

1. Право на безопасность услуг (ст. 7 ЗоЗПП).

2. Право на информацию об исполнителе и об услугах (ст. 8-10 ЗоЗПП).

3. Право на соблюдение исполнителем сроков оказания услуги (ст. 27 ЗоЗПП). Применительно к оказанию медицинских услуг сроки их оказания имеют значение, прежде всего, в контексте своевременности.

4. Право на соблюдение исполнителем качества оказываемых услуг и отсутствие недостатков оказанных услуг (ст. 29 по смыслу ст. 4 ЗоЗПП).

5. Право на информацию об обстоятельствах, которые могут повлиять на качество оказываемой услуги (ст. 36 ЗоЗПП).

6. Право не обладать специальными познаниями о свойствах и характеристиках услуг (п. 2 ст. 12 ЗоЗПП).

7. Право на выбор и использование применимых санкций за неисполнение или ненадлежащее исполнение обязательств по договору: безвозмездного устранения недостатков, соответствующего уменьшения цены оказанной услуги, возмещения понесенных расходов по устранению недостатков своими силами или третьими лицами, расторжения договора и полного возмещения убытков.

Например, гиперемия (ожог первой степени) после процедуры фотопилиации, что в принципе является допустимым проявлением нормально проведенной процедуры, приравнивается к нарушению права пациента на безопасность услуги со всеми вытекающими последствиями для ЛПУ.

Таким образом, если вред здоровью причинен в результате оказания некачественной платной медицинской услуги, то речь идет о договорной ответственности (шире деликтной ответственности, т.к. включает возмещение вреда, причиненного невинными деяниями) – не только о возмещении вреда, причиненного жизни и здоровью пациента, но и:

- уплата неустойки,

- безвозмездное устранение недостатков услуги,

- уменьшение цены услуги,

- безвозмездное повторение оказания услуги,

- возмещение понесенных расходов, связанных с устранением недостатков оказанной услуги,

- полное возмещение причиненных услугой убытков.

Исходя из вышеизложенного, проблемой для частных клиник и ЛПУ, оказывающих платные медицинские услуги, является возможность пациента требовать как минимум возврат денег за лечение (под угрозой судебного разбирательства и выплаты дополнительно неустойки) в случаях, когда медицинская услуга при ее надлежащем исполнении привела, например, к недостижению 100% результата лечения или возникло какое-либо предвиденное осложнение, т.е. реализовался медицинский риск.

Все это, безусловно, снижает рентабельность оказания платных медицинских услуг и способствует появлению, так называемых «потребительских экстремистов», которые зарабатывают деньги на несовершенстве законодательства и правовой незащищенности ЛПУ. В настоящее время без надлежащего оформления юридических отношений с пациентом, предпринимательская деятельность по предоставлению платных медицинских услуг населению становится убыточной, так как создает массу предпосылок, несмотря на качественное оказание медицинских услуг, для возврата стоимости лечения пациенту.

Единственный способ правовой защиты – разработка договоров присоединения на оказание платных медицинских услуг, которые начинают получать все большее распространение среди ЛПУ. Данный способ заключается во включении определенных условий в договор на оказание платных медицинских услуг, к которым пациент добровольно присоединяется. Эти дополнительные условия договора лишают пациента права требования возврата стоимости лечения при реализации медицинского риска в виде недостижения ожидаемого результата лечения. Разработка таких договоров проходит предварительное согласование со специалистами, оценивающими качество оказания данного вида медицинской услуги в рамках гражданского судопроизводства – врачами судебно-медицинскими экспертами и врачами-экспертами. В результате, некоторые предлагаемые ЛПУ изменения, нарушающие права потребителя на безопасность услуги и информированность об услуге, не включаются в договор. Такое дополнение в договор дает гарантию правовой защиты ЛПУ при оказании платных медицинских услуг пациентам, исключая применение безвиновной ответственности (обязательства результата лечения) к лечебному учреждению.

Необходимо заметить, что в случае отказа пациента присоединиться к условиям договора, он все равно имеет право воспользоваться платной медицинской услугой на основании типового договора об оказании платных медицинских услуг в ЛПУ. Опыт показывает, что при грамотном информировании пациента о медицинской услуге для получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, пациент соглашается на условия договора, как вытекающие из самой сущности предлагаемой медицинской услуги.

Открытым вопросом остается дальнейшее развитие системы защиты прав пациентов, особенно при отсутствии закона о правах пациента и закона о профессиональной ответственности врача. В настоящее время

двойной стандарт в привлечении частнопрактикующих врачей и ЛПУ всех форм собственности к гражданско-правовой ответственности является значительным препятствием развития частной медицины в РФ.

## CIVIL RESPONSIBILITY OF HEALTH CARE ESTABLISHMENTS AND MEDICAL WORKERS FOR POOR-QUALITY RENDERING OF PAID MEDICAL SERVICES

V.F. Shuko, I.V. Voropaeva, A.V. Voropaev, J.S. Isaev  
(Irkutsk State Medical University)

Authors have observed some features of civil responsibility of health care establishments and medical workers for poor-quality rendering of paid medical services.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров А.В. К вопросу об обязательствах вследствие причинения вреда здоровью при оказании медицинских услуг // Закон и право. — 2001. — № 8. — С.24-33.
2. Clement J.-M. 1900 — 2000 : la mutation de l'hôpital. Bordeaux Centre: Les études hospitalières. — 2001. — 217 p.
3. Code de la santé publique. Code de l'action sociale et des familles. Dalloz. — 16-e édition. — 2002. — 2112 P.
4. Jerenquel N., Raymond J.-L. Risque et vigilances sanitaires. Organisation et coordination dans les établissements de santé. Les études hospitalières Ed. — 2002. — 335 p.
5. Meteteau G. Cours de droit médical. Bordeaux Centre: Les études hospitalières. — 2001. — 434 p.
6. Sargos P. Les établissements de santé privés et les médecins sont désormais tenus d'une obligation de sécurité de résultat // Med. et droit. — 1999. — № 37. — P.3.
7. Troyen A. Brennan. The Institute of Medicine Report on Medical Errors: Could It Do Harm? // New Eng. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P.1123-1127.
8. Radü C. La réforme de la responsabilité médicale après la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé // R.C. et Ass. — 2002. — № 5. — P.4.
9. Viney G., Jourdain P. L'indemnisation des accidents médicaux: que peut faire le Cour de cassation? // J.C.P. — 1997. — № 1. — P.4016.

# ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© БЛОХИНА Н.Н., ЩЕРБАКОВ Г.И., КАЛЯГИН А.Н. — 2006

## БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ ЧЕЛОВЕКОМ? КАК ОСНОВНОЙ ВОПРОС ФИЛОСОФСКОЙ АНТРОПОЛОГИИ М. ХАЙДЕГГЕРА

Н.Н. Блохина, Г.И. Щербаков, А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра философии, зав. — к.ф.н., доц. Н.Н. Блохина, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

**Резюме.** В статье излагаются взгляды на природу и сущность человека выдающегося мыслителя XX века — М. Хайдеггера.

**Ключевые слова.** Бытие, человек, существование, сущность, М. Хайдеггер.

«...Насколько существо человека не сводится к живой органике, настолько же невозможно устранить или как-то компенсировать недостаточность этого определения человеческого существа, наделяя человека бессмертной душой, или разумностью, или личностными чертами... «сущность» человека — покоится в его экзистенции».

Мартин Хайдеггер

«Такой вещи как человек, являющийся человеком благодаря самому себе, не существует».

Мартин Хайдеггер

На протяжении всей истории философской культуры проблема человека, смысла его бытия в мире, определения им цели и хода собственной жизни является важнейшей проблемой философии. Все другие науки о человеке, — так или иначе, но всегда, — в качестве исходной предпосылки берут ту или иную философскую концепцию. Известно, что создателями так называемого экзистенциального психоанализа были крупные психиатры и психотерапевты XX века. Они опирались на

экзистенциальную философию, и в первую очередь, на концепцию человека, отражающую сущность бытия в законе тождества, принадлежащую одному из выдающихся мыслителей современной эпохи Мартину Хайдеггеру.

Человек как предмет научного анализа — это комплексная проблема. Формирование целостного человека практическая задача всей системы воспитания и образования достигается совокупностью усилий обще-

ственного и индивидуального характера. Достижение этого, практического решения проблемы предполагает создание целостной концепции человека. Данный, т.е. теоретический, уровень решения проблемы возможен как результат диалектического синтеза достижений всех конкретных наук о человеке: антропологии, физиологии высшей нервной деятельности, медицины, психологии, социологии и других наук. Все эти науки участвуют в создании целостной концепции человека, но одна из них в отдельности не в состоянии решить эту задачу. Только на философском уровне, на уровне отношения человек-мир возможно уберечься от односторонних толкований.

В 1927 году вышла книга Хайдеггера «Бытие и время». В ней он разработал свою, так называемую экзистенциальную аналитику или учение о человеческом существовании. Здесь он показал, что душевная жизнь не может быть осмыслена «объективистски», как это представлялось в классической культуре. Каким бы странным не представлялся мир того или иного человека, он всегда может быть понят как осмысленный через осознание нужд и переживаний этого человека. Поскольку человек существует, он сам является бытием, причём особым бытием — *Dasein* («здесь-бытием»), по терминологии Хайдеггера. Бытие человека — это единственное бытие, которое способно «вопросать» о самом себе и бытии вообще, способное «устанавливаться» по отношению к бытию. Это бытие — «экзистенция» или существование. Для тех, кто вопрошает — а это, к сожалению, далеко не каждый человек, — бытие раскрывается через всё, что люди делают и познают. Современное человечество поражено как раз той опасной болезнью, которую называют «забвением бытия». Страдающие этой болезнью «забывают» о высоком предназначении человека — ответить на зов бытия. Они используют других людей и природу как средство, теряя целостность, таким образом, бытия, отвечают на их зов. Подлинное бытие человека в мире «светится» через «делание», а «делание» раскрывается через «заботу». Хайдеггеровская «забота» — это не жизненные тяготы, а некая «метафизическая забота», т.е. обеспокоенность самим бытием, миром. Ни в каких обстоятельствах жизни, человек, желающий быть таковым, не должен забывать об этой заботе, ведь это забота о его человеческой сущности в конечном счёте. Поэтому крушение привычной жизни со сложившимися устоями и даже общепринятыми идеалами не оправдывает забвение человека о целостности бытия, о заботе о самом себе как о бытии, о бытии как таковом.

Возвращаясь к закону тождества Хайдеггера, стоит отметить, что он основывается на следующем убеждении: существование предшествует сущности. А это значит, что вначале человек появляется в мире, начинает путь своего существования. И только лишь затем обретает свою сущность. Но в результате чего? Он должен осмыслить себя, осознать свою цель и реализовать себя. Поэтому Хайдеггер утверждает, что сущность человека есть то, что он сделал из себя сам. Человек является таким, каким творит себя.

Что же есть человек в начале своего существования? Человек есть возможность, такая возможность, которая может и должна быть осмыслена им самим. И это важно. Человек есть проект, который переживается субъек-

тивно. Каким станет человек? Это зависит от его возможностей, и от того, как они будут осмыслены. Что такое возможность? Речь идёт о чём-то ещё «не ставшем», не установившемся, не реализовавшемся. Ставшая же возможность есть «сущее», а «сущее» в его возможности — есть бытие. Следовательно, человек станет таким, каково его бытие. Или, если точнее, каков проект его бытия.

Проблема закона тождества заключена в опосредованности взаимосвязи и взаимозависимости человека и его бытия в мире. Подчёркивается опосредованность связи между объектами, т.е. связь человека (как объекта) с самим собой (его бытием) в контексте проблемы самореализации. Поскольку человек сам определяет сущность своего бытия, то и ответственность за человека возлагается на него самого. Ибо то, каким он станет, зависит от того, как он реализует своё бытие. В этом цельность человеческого существования. Цельность нашего существования проявляется повсюду: в суете, в толчее — и это вызов человеку. В этом вызове звучит необходимость осмысления бытия. Бытие раскрывается и осмысливается через всё, что люди познают и делают. Человек осмысливает мир через призму своего собственного существования. Не смотря на это, мир вечен, а человеческое бытие — временно, конечно. Это противоречие остро переживается личностью.

Так чем же озабочен человек: существованием самим по себе или своим собственным бытием в мире? Не исходит ли призыв от самого бытия к появлению всего сущего? По мнению Хайдеггера, бытие обращает призыв к человеку, но вызывает и человек. В результате всё складывается так, чтобы человек мог обеспечить наличность своих планов и расчётов и вывести их в необозримое, как сущее, к которому он стремится. Ориентация на будущее даёт личности подлинное существование. «Вечное ограничение настоящим» приводит к тому, что мир вещей в их повседневности, заслоняет от личности её конечность. Личность приобретает духовный опыт, уникальность. Хайдеггер сосредотачивается на индивидуальном бытии человека — на личном выборе, ответственности, поисках собственного «Я». При этом экзистенция (существование) ставится в связь с миром в целом.

Это звучит актуально и сегодня не только для России, переживающей свои социальные катаклизмы, но и для всего человечества: сохранение бытия планеты, цивилизации, естественной природной среды. Философия М. Хайдеггера учит мужеству быть людьми в любых условиях бытия в мире. Уже в книге «Бытие и время» Хайдеггер применяет феноменологический метод в анализе человеческого существования для выявления его предпосылок. В годы нацизма в Германии он, используя понятие Фридриха Ницше «воля к власти», говорит о том, к чему может привести забвение разницы между бытием и сущим, а именно — опустошение земли, по мёртвому полю которой обречён блуждать «работающий зверь», т.е. упустивший, потерявший свою истину человек. Примечательно, что, решая вопрос, о том быть или не быть человеку человеком, Хайдеггер обращается к поэзии, в частности, и к искусству в целом, как «хранителям» бытия и союзникам философии. Итак, человек не только может, но и должен ответить на «Зов Бытия» — реализовать человеческую сущ-

ность в самом себе для озарения бытия. Призвание человека — быть «пастухом» бытия, а не его разрушителем.

Доступ к пониманию бытия в целом возможен лишь через так называемое «здесь-бытие», т.е. бытие отдельной личности. Только личность способна поставить вопрос о бытии вообще. «Здесь-бытие» непосредственно открыто нам, ибо оно «суть мы сами». Хайдеггер подчёркивает отличие «здесь-бытия» от традиционного понятия «субъекта»: субъект противоположен объекту (внешнему миру в данном случае). «Здесь-бытие» по сути, представляет собой «заботу», т.е. отношение к конечности «здесь бытия». Забота, страх, вина и другие переживания, выражают духовный опыт личности, чувствующей не только свою уникальность, но и конечность своего существования. Каждый из моментов «заботы» есть определённый из трёх модусов времени: модус прошлого или настоящего, или будущего. Эти модусы взаимопроникают друг в друга. Но подлинное бытие человека связано, прежде всего, с будущим, с трансцендентированием, т.е. выходом за собственные прошлые и настоящие пределы. Это открытость существования будущему. Если она, эта открытость исчезает, то теряется и человек как проект, он падает, обезличивается. Неподлинность бытия нарушает целостность существования и тогда доминирует «заброшенность», а не трансценденция. Человек свободен всегда уже потому, что он обречён на одну-единственную необходимость — всё время выбирать. И в этом отношении и смысле он обречён быть свободным.

Вопрос о подлинности бытия человека (в качестве человека) — центральный вопрос философской антропологии. Человек как «здесь-бытие» — это, прежде всего и в главном есть «бытие-в-возможности», то, что может быть. Хайдеггеру свойственно стремление осмыслить саму природу человека, его сущность, которая

заключается в покинутости, в одиночестве. Человек заброшен в этот мир. Он пребывает в тоске, отчаянии, страхе, оттого, что он есть существо незавершенное, он постоянно находится в поисках нового, лучшего, в поисках самого себя по сути. Он не знает самого себя, но хочет возвыситься над самим собой, преодолеть себя, стать лучше.

Следовательно, бытие или небытие сводится к возможности актуализации, выбору себя — потерять или найти себя, обрести или пропасть. Это выбор, который ставит индивидуум перед самим собой. Но «возможное бытие» всегда проектирование. Поскольку человек проективен, то его экзистенция (существование) есть трансценденция, т.е. «переход за». Человек втянут в вещный мир, меняет его, а тем самым меняет себя. Человек раскрывает себя в вещной озабоченности и заботе о других. Моделью подлинной экзистенции в бытии-с-другими является не освобождение других от их забот, а в том, чтобы помочь ближнему завоевать свободу и взять ответственность на себя. Неподлинное бытие — это второй вариант «способности быть» человека, основой которого является падение человека на уровень вещей, «осадочность». В истоке такого варианта лежит анонимность: «так говорят» или «так делают». Это признак неподлинной экзистенции. И здесь важен голос совести, вызывающей к подлинному существованию на уровне поиска смысла бытия.

Вопрос о значении экзистенциальной аналитики М. Хайдеггера для медицины — это большая и самостоятельная проблема. Нам лишь хотелось привлечь к ней внимание специалистов-медиков, а также к этому автору и его работам. Без целостного понимания человеческого бытия, природы и сущности человека как человека, не может быть ни психологии вообще, ни медицины — в частности.

## «TO BE OR TO NOT BE HUMAN BEING?» — THE BASIC QUESTION OF PHILOSOPHICAL ANTHROPOLOGY OF M. HEIDEGGER'S

N.N. Blochina, G.I. Scherbakov, A.N. Kalyagin  
(Irkutsk State Medical University)

The views on the nature and essence of human being of outstanding thinker of XX century — M. Heidegger's are considered in the article.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Назарова О., Козырева А. Философская эволюция М. Хайдеггера // Логос. — 1999. — № 10. — С.
2. Хайдеггер М. Время и бытие: Статьи и выступления. — М.: Республика, 1993.

# ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОБНИН Ю.В. – 2006

## «URGENCES – 2006 – СКОРАЯ ПОМОЩЬ – 2006». КОНГРЕСС В ПАРИЖЕ

Ю.В. Зобнин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами профпатологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов)

**Резюме.** Информационное сообщение о прошедшем в Париже (Франция) 7-9 июня 2006 г. конгрессе «Urgences – 2006», обсудившем широкий круг проблем оказания неотложной помощи при различных состояниях.

**Ключевые слова.** Неотложная помощь, конгресс.

7-9 июня 2006 г. во Дворце Съездов в Париже состоялся конгресс «URGENCES – 2006 – СКОРАЯ ПОМОЩЬ – 2006». Конгресс организован Франкофонным сообществом неотложной медицины (SFMU) и Службой скорой медицинской помощи Франции (SAMU). В рамках конгресса, объединенные его обширной программой, прошли мероприятия, организованные различными профессиональными общественными объединениями специалистов, так или иначе участвующих в оказании скорой и неотложной помощи: 21-ые Дни SFMU, 18-ый Национальный Конгресс SAMU, 19-ые Дни обучения и повышения квалификации среднего медицинского персонала и среднего медицинского персонала неотложной помощи, 18-ые Дни персонала неотложной помощи, 11-ые Дни обучения и повышения квалификации персонала социальной неотложной помощи, 9-ые Дни неотложной помощи Сообщества клинической токсикологии, а также Дни неотложной педиатрии.

Представляется интересным привести темы фиксированных сообщений, прозвучавших в предусмотренных программой конгресса блоках обсуждаемых проблем.

Обсуждались функциональные обязанности и степень ответственности персонала службы неотложной помощи при принятии вызовов от пациентов, врачей или иных лиц, определение медико-юридических последствий оборванных или не переданных сообщений врачу-регулятору; уточнение уровня применения и границ исполнения распоряжений, отданных по телефону (P. Menhonnex); обязанности службы скорой помощи при переводе пациентов из одного лечебного учреждения в другое, принятие решения о транспортировке больного или отказе от нее, сфере использования фельдшерских транспортных бригад межгоспитальной передачи пациентов (P. Goldstein); действия среднего медицинского персонала приемных отделений неотложной помощи общественных и частных лечебных учреждений (A. Miras); этические и деонтологические проблемы оказания неотложной помощи, использование законодательных актов, позволяющих ограничивать объем или отказывать в помощи в тех или иных условиях (ст. 34 деонтологического кодекса), юридические нормы оказания помощи пациентам-иеговистам (C. Richard); вопросы «разумного срока» и «коллегияльно-го решения» при ограничении помощи, использование

паллиативных мер в медицине неотложных состояний (J.M. Naegy); решение о целесообразности или нецелесообразности реанимационных мероприятий (M. Carrouste).

В проблемном блоке «Правожелудочковая сердечная недостаточность» были представлены следующие сообщения: «Эмболия легочной артерии» (P.M. Roy), в котором приведены факторы, благоприятствующие образованию тромба, объяснены кардио-респираторные последствия обструкции ветвей легочной артерии кровяным сгустком, описаны клиническая картина и специфические диагностические признаки тромбоэмболии, предложен алгоритм действий в зависимости от клинической картины заболевания, обозначены критерии вероятного развития тромбоэмболии, определены принципы неотложной помощи; «Тампонада сердца» (F. Kerbault) – в нем обозначены основные принципы неотложной помощи при этом состоянии; «Инфаркт правого желудочка» – представлены диагностические критерии типичных и атипичных его форм, использование биохимических методов диагностики, меры неотложной помощи в зависимости от выбора стратегии реперфузии (J.M. Juliard).

Острый коронарный синдром без подъема ST обсуждался в трех докладах. Рассмотрены вопросы идентификации и стратификации этого синдрома, определения его клинических, электрокардиографических и иных признаков, дифференциальной диагностики торакалгий (P. Sauval); неотложной помощи, в том числе с применением «терапевтических новинок» (Clopidogrel, НВРМ, anti-GP IIb/IIIa) и «препаратов будущего» (прямого анти тромбина и статинов). Представлен алгоритм действия и взаимоотношений врача скорой помощи и специалиста кардиолога (F. Lapostolle, L. Soulat).

Проблемы неотложной помощи при пневмопатиях (пневмониях) обсуждались в докладах об этиологии, клинических проявлениях, критериях тяжести, принятии решения о госпитализации или оставлении в домашних условиях (E. Roupie); полезных или бесполезных исследованиях в условиях скорой помощи, выборе тактики лечения, определении степени срочности дополнительных исследований (M. Alazia); стратегии лечения (выбор антибиотика, длительность его применения, возможность лечения без антибиотиков), материалы Консенсуса от марта 2006 (C. Chidiac).

Проблемный блок «Почки и скорая помощь» включал рассмотрение вопросов экстренной оценки функции почек, дифференциальной диагностики хронической и острой почечной недостаточности функционального и органического генеза. Особое внимание уделено ятрогенному нарушению функции почек и его предотвращению при оказании неотложной помощи (J. Liotier); клиническим проявлениям и диагностике гиперкалиемии (D. Trewick), неотложным состояниям, возникающим у больных, находящихся на программном диализе (кровотечения, лихорадка и пр.), медицинскими мероприятиям и взаимодействию со специализированными службами (A. Klisnik).

Неотложная помощь при нарушениях сознания метаболического, токсического или неврологического генеза у взрослых обсуждалась в докладах J. Levraut и M.O. Josse. Синдром Бругада (Brugada) и другие причины синкопальных состояний представлены в сообщении (J.E. De la Coussaye).

В отдельном тематическом блоке обсуждались неотложные состояния при нейромышечных заболеваниях: основных миопатиях у детей и взрослых, миастении и родственных синдромах; принципы респираторной поддержки и лечения, медикаменты, противопоказанные для этих пациентов (B. Estournet и F. Bolgert), а также роль службы скорой помощи в лечении больных хроническими формами этих заболеваний (P. De Normandie).

Группой экспертов под руководством A. Ricard-Hibon рассмотрены различные аспекты кардио-васкулярного, респираторного, неврологического и биологического мониторинга на прегоспитальном этапе пострадавших, включая беременных женщин и детей, с тяжелыми травматическими повреждениями.

Проблемы неотложной помощи при травмах черепа и позвоночника с повреждением спинного мозга обсуждались в докладах K. Tazarourte и F.-X. Koch, особое внимание уделено вопросам организации нейротравматологической помощи (M. Freysz).

В блоке «Травматизм руки» обсуждены биомеханика и механизмы прямого и непрямого повреждения костей, суставов, сосудов и нервов верхней конечности (M. Scerpi), клинические ситуации, требующие экстренного вмешательства специалиста с целью максимального сохранения функции органа (J.N. Goubier), применение противостолбнячной сыворотки, антибиотиков, противосудорожных и иных средств (P. Boure).

Особенности оказания неотложной помощи при термических ожогах у грудных детей, детей и взрослых, при поражениях электротоком и молнией обсуждались в докладах O. Gall, H. Carsin, P.Y. Guegniaud.

Вопросы неотложной проктологии освещались в сообщениях: «Анальные боли» (G. Staumont), «Ректоррагии» (D. Pateron), «Аноректальные травмы» (P. Godeberg), в каждом из которых представлены необходимые диагностические и лечебные мероприятия.

Неотложная офтальмология, возможности амбулаторной помощи при нетравматической патологии, роль специалиста при травматических повреждениях глаза и век, необходимые клинические и параклинические исследования обсуждались в ряде сообщений (B.J. Papon, B. Fayet, P. Gain).

По проблеме неотложных состояний у пожилых

людей обсуждались физиологические особенности этой группы пациентов, причины болевого синдрома и пути его купирования (B. Wary), возможность ятрогении, ее выявление и профилактика (J. Bouget), принципы организации помощи больным старшей возрастной группы (J. Schmidt).

Неотложные состояния, обусловленные климатическими факторами, были обсуждены в докладе «Влияние климата на людей пожилого возраста» (F. Nougashemi), в котором представлены распространенность, факторы риска, основные синдромы декомпенсации и алгоритм помощи пациентам старшей возрастной группы. Актуальной для европейских стран можно назвать проблему теплового удара (P. Hausfater) и переохлаждения (J.S. David).

В блоке «Неотложные состояния, связанные с заболеваниями крови у детей», обсуждались острая анемия, ее этиология, критерии тяжести, необходимое диагностическое исследование, начальные меры, правила трансфузионной терапии (M. Benkgrou), геморрагическая пурпура, необходимые исследования, срочные и последующие мероприятия (P. Rohrlich), аденопатии опухолевого генеза, диагностические мероприятия, осуществляемые в течение 24 часов, условия информирования родителей ребенка (C. Thomas).

Лихорадочные состояния у детей обсуждались в сообщениях о причинах повышения температуры у детей менее трехмесячного возраста и старше этого возраста, возможных диагностических исследованиях, необходимости антибиотикотерапии и госпитализации (V. Gajdos, G. Picherot). Особое внимание уделено молниеносной пурпуре и тяжелому сепсису, его этиологии, клиническим проявлениям и неотложной помощи (F. Leclerc).

Обсуждение проблем неотложных состояний у беременных включало рассмотрение клинических проявлений преэклампсии и эклампсии, протоколов лечения этих состояний и профилактики рецидивов (G. Aya), геморрагий третьего триместра беременности, дифференциальной диагностики вторичных кровотечений, предлежания плаценты и ретроплацентарной гематомы (A. Ricard-Hibon), кровотечений в родах, диагностической и лечебной тактики, в том числе на дому (G. Bagou).

Под рубрикой «Противоречия в медицине» обсуждены «За» и «Против» в проблеме использования ультразвуковых методов диагностики, показаний и ограничения их использования в практике врачей скорой помощи (E. Hinglais, Y. Menu).

Психиатрические и соматические аспекты острого психомоторного возбуждения, а также пути его купирования представлены в сообщениях J. Lejeune, J.M. Philippe, G. Brousse. Использованию новых психотропных средств в неотложной медицине были посвящены доклады об антипсихотических препаратах последнего поколения (M. Passamar), их побочных эффектах (V. Danel), острых отравлениях этими препаратами, их диагностике и лечении (P. Hantson). В специальный блок проблем выделено обсуждение соматических аспектов депрессивных расстройств (I. Roy), клинических признаков психосоматических нарушений у подростков (F. Medouze), соматоформных состояний, их дифференциальной диагностики и потенциальной опасности, тактики неотложной помощи (N. Zdanovicz).

Вопросы неотложной помощи наркозависимым об-

суждались в сообщениях, касающихся употребления конопли индийской, симптомов зависимости, экспериментального применения антагонистов каннабиноидов (В.Ж. Парон), химической зависимости (S. Djeddar), уличных наркотиков, создания специальных информационных систем, позволяющих контролировать ситуацию и определять тенденции ее развития (J. Arditti).

Обсуждены действия врача скорой помощи в условиях экстремальных ситуаций, место бригад психиатрической помощи (поддержки) при гуманитарных катастрофах, взаимодействие с другими службами и ассоциациями гуманитарной медицины, значение гуманитарной помощи других стран (Т. Vaubert et al.). Насколько необходимы и полезны планы мероприятий на случай катастроф, соответствуют ли они реальным действиям в условиях реальных катастроф, способны ли предшествующие учения и моделирование ситуаций обеспечить эффективный уровень действия всех служб? «За» и «Против» в выступлениях Р. Carli и F. Adnet.

В блоке «Помощь в опасной среде» обсуждались проблемы спасения на море (J. Souvreur), в горах летом и зимой (D. Savary), в пещерах (P. Poles), включая вопросы взаимодействия медиков и команды спасателей, правила безопасности и специальное оснащение, типичные формы патологии, возможность медикаментозной и иной помощи, способы эвакуации. Особо обсуждалась необходимость специальной подготовки медицинских бригад.

Французское сообщество медицины пожарных обсудило проблемы психологической поддержки пожарных, основные психологические и физические вредные воздействия на них, возможные проявления психологических нарушений, меры профилактики, особенности организации медицинской помощи этой группе специалистов, в том числе в условиях лесных пожаров (M. Weber, J.P. Franchi, J. Blanchard).

На сессии Санитарной службы армии обсуждены вопросы оказания помощи пострадавшим с проникающими ранениями (D. Meugan), поражением холодным оружием, в том числе в условиях ограниченных возможностей выполнения лечебных мероприятий (на примере столицы африканского государства), огнестрельными ранами от оружия разрывного и неразрывного типов, проанализирован опыт медико-хирургических бригад (P. Le Dantec, E. Peytel).

Специальный доклад был посвящен критическому анализу медицинской литературы и по вопросам неотложной помощи, изданной в 2005 г. (P. Plaisance, P.M. Roy).

Кроме того, программой предусматривались свобод-

ные сообщения врачей и среднего медперсонала по проблемам управления и организации скорой помощи, перспективам ее развития, информатизации, аккредитации и сертификации кадров, взаимоотношения государственных и частных структур при оказании неотложной помощи; критерии ее качества; организации повышения квалификации врачей и среднего персонала; судебно-медицинских и этических аспектов смерти на догоспитальном этапе; остановки кровообращения и дыхания, сердечно-легочной реанимации, искусственной вентиляции легких, купирования болевого синдрома; кардиологии (острый коронарный синдром, коронарная реперфузия, нарушения ритма и др., дополнительные диагностические исследования); пульмонологии (бронхиальная астма, спонтанный пневмоторакс и др.); гастроэнтерологии (кровотечения из желудочно-кишечного тракта); неврологии острых нарушений мозгового кровообращения (диагностика с использованием церебрального сканирования, лечение, критерии тромболитика); психиатрии (суицидальные кризисы, показания к экстренной госпитализации и др.); акушерства и гинекологии; педиатрии; гериатрии; клинической токсикологии (алкогольная интоксикация, отравление бупропионом, комплексом леводопа-карбидопа, оксидом углерода и др.); витальной и невитальной травматологии; медицины катастроф; инфекционных болезней (птичий грипп и др.); нарушений кислотно-основного и водно-электролитного баланса; применения лучевых методов диагностики, капнографии; выполнения медицинских манипуляций (интубации, венозного доступа, наложения швов и др.); подготовки наборов медикаментов. Осуществлялись обучающие программы для врачей и среднего медперсонала по перечисленным проблемам, по изучению «тонкостей мастерства» — техники манипуляций, трудностей проведения и т.п., использованию новых лекарственных препаратов (прокальцитонина, антивитамина К и др.). Перечень представленных стендовых докладов включает более пяти сот сообщений врачей, среднего медицинского персонала и других категорий участников.

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что организаторам парижского конгресса удалось охватить в рамках одного научного форума широчайший круг проблем неотложной медицины, каждая из которых, несомненно, привлекла внимание специалистов. Можно отметить не только научный, но и разъясняющий, обучающий характер многих представленных материалов, а также привлечение большого числа профессиональных общественных объединений к участию в организации и проведении конгресса.

## **«URGENCES – 2006» – «URGENT AID – 2006». THE CONGRESS IN PARIS**

Y.V. Zobnin  
(Irkutsk State Medical University)

The report of information about the congress « Urgences–2006 », which was held in Paris (France) on June, 7-9, 2006, discussed the broad range of problems of rendering of the urgent help in various conditions.