

АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

Научно-практический медицинский журнал

ТОМ 5  
№ 3

АСТРАХАНЬ – 2010

ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

**ASTRAKHAN  
MEDICAL  
JOURNAL**

Scientific and practical medical journal

VOLUME 5  
№ 3

ASTRAKHAN – 2010

# АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2010

Том 5

№ 3

## Редакционная коллегия

### Главный редактор

В.М. МИРОШНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор

### Заместители главного редактора

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор

А.А. ПАНОВ – доктор медицинских наук, профессор

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор

### Члены редакционной коллегии

А.В. БУРКИН – доктор медицинских наук

В.И. ГРИГАНОВ – доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. ДУБИНА – доктор медицинских наук

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор

Б.Т. КУРТУСУНОВ – кандидат медицинских наук, доцент

А.Г. СЕРДЮКОВ – доктор медицинских наук, профессор

Д.Л. ТЕПЛЬИЙ – доктор биологических наук, профессор

Н.Н. ТРИЗНО – доктор медицинских наук, профессор

А.Р. УМЕРОВА – кандидат медицинских наук, доцент

А.А. ЮЩЕНКО – доктор медицинских наук, профессор

### Редакционный совет

Т.М. АГАЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Азербайджан)

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Ю.Т. АХТЕМИЙЧУК – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.Л. БАБАК – доктор медицинских наук (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

Б.С. БЕЛОВ – доктор медицинских наук (Москва)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

Н.Н. КАЛАДЗЕ – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

О.В. КАЛМИН – доктор медицинских наук, профессор (Пенза)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

Л.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

В.М. ПИСАРЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Канада)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

В.М. ЧУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Ижевск)

В.Н. ШВАЛЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Казань)

Ю.Г. ШВАРЦ – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Материалы представленных статей рецензируются согласно  
требованиям к публикациям, регламентированным ВАК

Всю корреспонденцию направлять по адресу: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121 Редакция журнала «Астраханский медицинский журнал» E-mail: astrakhan_medical_journal@mail.ru	Технический редактор – Р.М. Яфаров Корректор – М.А. Сердюкова Компьютерный набор – Е.Ю. Языковская Подписан в печать -29.09.2010 Усл. печ. лист. – 9,13 Заказ № 2894 Тираж 500 экз.
---	---

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-26040 от 10 ноября 2006 г.  
ISSN 1992-6499

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство «ГОУ ВПО АГМА», 2010

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

## The Editorial board

### Editor-in-Chief

V.M. MIROSHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

### Deputy Editor-in-Chief

H.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A. PANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor

### Members of editorial board

A.V. BURKIN – Doctor of Medical Sciences

V.I. GRIGANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor

V. A. ZURNADZHYANC – Doctor of Medical Sciences, Professor

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor

B.T. KURTUSUNOV – Candidate of Medical Sciences, Reader

A.G. SERDYUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor

N.N. TRIZNO – Doctor of Medical Sciences, Professor

A.R. UMEROVA – Candidate of Medical Sciences, Reader

A.A. YUSCHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor

### Editorial board

T.M. AGAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbaijan)

S.S. AFANASYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

YU.T. AHTEMIYCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.L. BABAK – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

B.S. BELOV – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

N.N. KALADZE – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

O.V. KALMIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Penza)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)

V.M. PISAREV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Canada)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czechia)

V.M. CHUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ijevsk)

V.N. SHVALEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)

YU.G. SHVARC – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)

The material of the presented articles are reviewed according to requirements to publications recommended by HAC

The Whole correspondence should be sent to:  
414000, Astrakhan, Bakinskaya Str.121,  
Publishing house "Astrakhan medical journal"  
E-mail: astrakhan\_medical\_journal@mail.ru

Technical editor – R.M. Yafarov  
Corrector – M.A. Serdyukova  
Computer set – E.Yu. Yazykovskaya  
Signed to press -29.09 .2010  
Cond. Printed sh.- 9,13  
Order № 2894  
Circulation 500 copies

Certificate of mass media registration PI №FS 77 – 26040 on November 10, 2006

ISSN 1992-6499

Subscription index in catalogue agency Rospechat "Newspapers. Journals" 33281

© Publisher "SEI HPE ASMA", 2010

All rights are protected. No one part of this publication can be transformed into electronic type or reproduced by any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- В.А. Алешкин, Х.М. Галимзянов, С.С. Афанасьев, А.В. Караулов, О.В. Рубальский, Ю.В. Несвижский, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев**  
Нарушения микробиоценозов у детей: многоцентровое исследование.  
Сообщение I. Микробиоценоз и дисбактериоз ротоглотки у детей 9
- V.A. Aleshkin, H.M. Galimzyanov, S.S. Afanasyev, A.V. Karaulov, O.V. Rubalskiy, Yu.V. Nesvijskiy, E.A. Voropaeva, M.S. Afanasyev**  
The deviation of microbiocynosis in children: multicentral investigation.  
Report I. microbiocynosis and dysbacteriosis of stomatopharynx in children

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- А.К. Сарсенгалиева, Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, Д.А. Лунев**  
Хронический миелолейкоз – современный взгляд на патогенетические механизмы, диагностику, лечение и мониторинг терапии 14
- А.К. Sarsengalieva, L.V. Zaklyakova, E.G. Ovsyannikova, D.A. Lunev**  
Chronic myeloid leukemia – modern view on pathogenetic mechanisms, diagnostics, treatment and therapeutic monitoring
- С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев**  
Перспективы использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в акушерстве и гинекологии 19
- S.P. Sinchihin, O.B. Mamiev**  
The perspectives of usage of omega-3 polyunsaturated fatty acids in obstetrics and gynecology

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.Е. Андреева, Б.А. Шамгунова, Е.А. Попов, Л.В. Заклякова**  
Иммуногенетические маркеры поллинозов из числа аллельных вариантов генов HLA-DRB1 и DQB1 25
- Е.Е. Andreeva, B.A. Shamgunova, E.A. Popov, L.V. Zaklyakova**  
HLA-genes DRB1 and DQB1 as immunogenetic markers of pollinosis
- М.И. Гурьянов**  
Неусвоение ритма на терминальной стадии фибрилляции желудочков сердца собаки 30
- M.I. Guryanov**  
Rhythm non-assimilation during terminal phase of canine heart ventricular fibrillation
- Г.А. Дроздова, В.Ф. Мустяца, Ю.А. Белоус, И.А. Комаревцева, Е.В. Комаревцева**  
Влияние даларгина на активность супероксиддисмутазы и лактатдегидрогеназы в условиях гиперпродукции оксида азота 33
- G.A. Drozdova, V.F. Mustyatsa, Yu.A. Belous, I.A. Komarevtseva, E.V. Komarevtseva**  
The influence of dalarginum on the activity of a SOD and LDG in conditions of high production of nitric oxide
- О.Н. Кошелева, Т.С. Кириллова, И.Р. Одишелашвили**  
Некоторые сведения из истории развития русской медицинской терминологии 35
- O.N. Kosheleva, T.S. Kirillova, I.R. Odishelashvili**  
Some aspects from the history of russian medical terminology development
- Б.Т. Куртусунов**  
Вариантная анатомия изгибов позвоночных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии 38
- B.T. Kurtusunov**  
Variant anatomy of flexures in the vertebral arteries according to data of multispiral computer tomography

<b>Г.Б. Левитан, А.В. Астахин, Н.Н. Ларина, Б.Н. Левитан</b> Растворимые рецепторы фактора некроза опухолей типа II и этиология хрониче- ских гепатитов и циррозов печени	40	<b>G.B. Levitan, A.V. Astakhin, N.N. Larina, B.N. Levitan</b> Soluble receptors of tumour necrosis factor type II and etiology of chronic hepatitis and liver cirrhosis
<b>А.А. Молдавская, А.В. Савищев</b> Онтогенетические закономерности фор- мирования поджелудочной железы чело- века	43	<b>A.A. Moldavskaja, A.V. Savichev</b> Ontogenetic peculiarities of human pancreas formation
<b>Р.А. Садретдинов, Х.М. Галимзянов, Д.Н. Рассказов</b> Особенности микроциркуляции в коже при инфекционных лихорадках	46	<b>R.A. Sadretdinov, H.M. Galimzyanov, D.N. Rasskazov</b> The peculiarities of microcirculation in the skin in infectious fevers
<b>Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, Н.А. Белопасова</b> Особенности клинических проявлений муковисцидоза у детей	48	<b>D.F. Sergienko, O.A. Bashkina, H.M. Galimzyanov, N.A. Belopasova</b> The peculiarities of clinical manifestations of mucoviscidosis in children
<b>М.А. Топчиев, Н.Ю. Шапошников, Э.А. Кчибеков, И.В. Срибный</b> Особенности цитокинемии и острофаз- ного ответа при перфоративной гастро- дуоденальной язве, осложненной раз- личными формами перитонита	52	<b>M.A. Topchiev, N.Yu. Shaposhnikov, E.A. Kchibekov, I.V. Sribnyi</b> The peculiarities of cytokinemia and acute phase response in perforative gastro- duodenal ulcer complicated by different forms of peritonitis
<b>ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ</b>		
<b>Ф.Р. Асфандияров</b> Вариантная анатомия системы почечной артерии при нефрогенной гипертонии по данным спиральной компьютерной томографии	56	<b>F.R. Asfandyarov</b> Alternative anatomy of renal artery system in nephrogenal hypertension according to spiral computer tomography
<b>А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Р.Н. Коновалов, Е.И. Кремнева</b> Значение функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в определении механизмов восстановления и прогноза постинсульт- ных речевых расстройств	58	<b>A.V. Belopasova, A.S. Kadyukov, R.N. Kononov, E.I. Kremneva</b> The significance of functional magnet-resonance tomography (fMRT) in determination of mechanisms of restoring and prognosis of post-insult articulating damages
<b>А.В. Быков, И.А. Куликов, В.М. Мирошников, А.С. Чугунов</b> Возможности применения трансурет- ральных операций при неотложной па- тологии нижних мочевыводящих путей	63	<b>A.V. Bykov, I.A. Kulikov, V.M. Miroshnikov, A.S. Chugunov</b> The possibilities of application of transure- thral operations in urgent pathology of the lower urinary tract

- Л.А. Гончарова, Р.М. Махмудов,  
А.А. Арапов**  
Прогнозирование врожденных пороков скелета в экологически неблагоприятном регионе 70
- Е.М. Добренькая, А.М. Добренький,  
М.Н. Добренький**  
Клиническое значение некоторых тканевых маркеров в прогнозе рака молочной железы 73
- И.Н. Демичева, А.Н. Чуканов**  
Об опыте использования психолого-психотерапевтических методов восстановления информации у лиц, перенесших стресс и проходящих в качестве свидетелей и потерпевших в следственном процессе 77
- Е.А. Дербенцева, М.Л. Максимов,  
О.В. Дралова, Т.А. Эсаулова,  
Д.Ш. Дубина, А.К. Стародубцев**  
Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан и селективный ингибитор ренина алискирен в лечении больных с артериальной гипертензией 80
- И.З. Китиашвили, А.С. Власов,  
А.С. Пушкарев, Л.Л. Парфенов,  
Ю.Л. Гладченко, В.Д. Миньковецкий**  
Особенности проведения анестезии в оперативной гинекологии у пациенток с экстрагенитальной патологией 84
- Э.А. Кчибеков**  
Современные аспекты оценки степени тяжести состояния больных перитонитом 90
- Б.Н. Левитан, А.Р. Умерова,  
Д.М. Абжалилова, А.К. Аюпова**  
Типы структурной организации сыворотки крови при хронических гепатитах и циррозах печени 92
- Е.Г. Овсянникова, И.С. Ковалинская,  
З.М. Исрапилова, Д.А. Лунев,  
Э.Б. Накстхоева, Л.В. Заклякова,  
А.К. Сарсенгалиева**  
Анализ цитогенетического ответа больных хроническим миелолейкозом в Астраханской области 96
- L.A. Goncharova, R.M. Mahmudov,  
A.A. Arapov**  
Prognosis of congenital skeletal defects in ecologically unfavorable region
- E.M. Dobrenkaya, A.M. Dobrenkiy,  
M.N. Dobrenkiy**  
Clinical meaning of some tissue markers in prognosis of mammary gland cancer
- I.N. Demicheva, A.N. Chukanov**  
The experience of usage of psychological-psychotherapeutic methods of informational rehabilitation in persons endured stress and undergoing investigatory process as witnesses and victims
- E.A. Derbentseva, M.L. Maksimov,  
O.V. Dralova, T.A. Esaulova,  
D.Sh. Dubina, A.K. Starodubtsev**  
Blocker of the AT1-receptors valsartan and selective inhibitor of renin aliskiren in treatment of patients with arterial hypertension
- I.Z. Kitiashvili, A.S. Vlasov,  
A.S. Pushkarev, L.L. Parfyenov,  
Yu.L. Gladchenko, V.D. Minkovetskyi**  
The peculiarities of realization of anesthesia in operative gynecology in patients with extragenital pathology
- E.A. Kchibekov**  
Modern aspects of estimation of severity level condition of patients with peritonitis
- B.N. Levitan, A.R. Umerova,  
D.M. Abjalilova, A.K. Ayupova**  
The types of blood serum structural organization in chronic hepatitis and liver cirrhosis
- E.G. Ovsyannikova, I.S. Kovalinskay,  
Z.M. Israpilova, D.A. Lunyov,  
E.B. Naksthoeva, L.V. Zaklyakova,  
A.K. Sarsengalieva**  
Analysis of cytogenetic response of patients with chronic myeloid leukemia in the Astrakhanian region

<b>К.А. Саркисов, О.С. Полунина, Е.А. Брагин, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова</b> Состояние базального кровотока у больных хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы	98	<b>К.А. Sarkisov, O.S. Polunina, E.A. Bragin, L.P. Voronina, I.V. Nurjanova</b> The condition of basal blood stream in patients with chronic parodontitis on the phone of bronchial asthma
<b>Е.Н. Стрельцова, Н.А. Степанова</b> Клинико-рентгенологическая характеристика больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы М. Tuberculosis	101	<b>E.N. Streltsova, N.A. Stepanova</b> Clinical x-ray characteristic of patients with pulmonary tuberculosis secreting drug resistant strains of m.tuberculosis
<b>Г.А. Харченко, О.В. Назарочкина, О.Г. Кимирилова</b> Влияние циклоферона на содержание некоторых цитокинов и интерфероновый статус больных с вирусными менингитами	104	<b>G.A. Harchenko, O.V. Nazarochkina, O.G. Kimirilova</b> The cyclopheron influence on the content of some cytokines and interferon status of the patients with viral meningitis
<b>Д.А. Чернухин, Ю.В. Назарочкин, А.А. Чернухин</b> Использование лазерной доплеровской флоуметрии при изучении особенностей кровообращения пересаживаемых тканей параситовидных желез в эксперименте	109	<b>D.A. Chernuhin, Yu.V. Nazarochkin, A.A. Chernuhin</b> The usage of lazer doppler flowmetry in studying the peculiarities of circulation in transplanted tissues of parathyroid glands in experiment
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>		
<b>А.А. Эюбова, Н.Г. Султанова</b> Клинико-иммунологическая эффективность небулайзерной терапии ронколейкином при atopической бронхиальной астме у детей	114	<b>A.A. Ayubova, N.G. Sultanova</b> Clinico-immunological effectiveness of aerosol therapy by ronkoleikin in atopical bronchial asthma in children
<b>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</b>		
<b>Р.В. Бисалиев</b> Клинические особенности созависимости (матери аддиктивных больных) в сочетании с суицидальным поведением	118	<b>R.V. Bisaliev</b> The clinical features of codependence (mothers of addictive patients) in combination with suicidal behaviour
<b>Х.М. Галимзянов, Ю.В. Ишков</b> Особенности профилактики ВИЧ-инфекции среди лиц, содержащихся в пенитенциарных учреждениях России и зарубежных стран	122	<b>H.M. Galimzyanov, Yu.V. Ishkov</b> The peculiarities of HIV-infection prophylaxis among persons being kept in the corrective establishments of Russia and foreign countries
<b>П.Г. Джувалыков, Д.С. Кадочников</b> Микрофлора трупной крови	127	<b>P.G. Djuvalyakov, D.S. Kadochnikov</b> The microflora of cadaverous blood
<b>М.П. Иноземцева, П.В. Иноземцев</b> Клиническое наблюдение больной с lupus-нефритом на многолетнем программном гемодиализе	129	<b>M.P. Inozemtseva, P.V. Inozemtsev</b> Clinical observation of the patient with lupus-nephritis using perennial program hemodialysis

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

- |  |     |   |
|--|-----|---|
| <p><b>Г.Н. Афанасьева, Т.Н. Панова</b><br/>Сезонные колебания смертности от осложнений артериальной гипертонии в г. Астрахани</p>  | 133 | <p><b>G.N. Afanasyeva, T.N. Panova</b><br/>Seasonal changes of death rate because of the arterial hypertension complications in Astrakhan</p>   |
| <p><b>Ю.Л. Гладченко, А.Г. Сердюков, А.Ю. Гладченко</b><br/>Острые химические отравления в Астраханской области – актуальная медико-социальная проблема</p>  | 136 | <p><b>Yu.L. Gladchenko, A.G. Serdyukov, A.Yu. Gladchenko</b><br/>Acute chemical intoxications in the Astrakhanian region – actual medico-social problem</p>   |
| <p><b>Е.С. Кучкина, А.Г. Сердюков, А.П. Нестеров</b><br/>Медико-социологическое обследование больных с челюстно-лицевой травмой</p>  | 143 | <p><b>E.S. Kuchkina, A.G. Serdyukov, A.P. Nesterov</b><br/>Medico-sociological observation of the patients with maxillofacial trauma</p>  |
| <p><b>И.И. Таджиева, А.Г. Сердюков</b><br/>Проблема профессиональной компетентности будущего врача в вопросах взаимодействия с ВИЧ-инфицированными пациентами</p>  | 148 | <p><b>I.I. Tadjieva, A.G. Serdyukov</b><br/>The problem of professional competence among future doctors in questions of correlation with HIV-infected patients</p>  |
| <p><b>А.Р. Умерова, Л.В. Комарова, В.В. Дементьева, О.А. Каштанова, Т.В. Новосельцева</b><br/>Анализ данных мониторинга цен на лекарственные средства за 2009 год на территории Астраханской области</p> | 154 | <p><b>A.R. Umerova, L.V. Komarova, V.V. Dementyeva, O.A. Kashtanova, T.V. Novocelsceva</b><br/>The analysis of monitoring data on medicinal means prices for 2009 on the territory of the Astrakhanian region</p> |



**В.А. Алешкин<sup>1</sup>, Х.М. Галимзянов<sup>2</sup>, С.С. Афанасьев<sup>1</sup>, А.В. Караулов<sup>3</sup>, О.В. Рубальский<sup>2</sup>,  
Ю.В. Несвижский<sup>3</sup>, Е.А. Воропаева<sup>1</sup>, М.С. Афанасьев<sup>3</sup>**

### **НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ У ДЕТЕЙ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. СООБЩЕНИЕ I. МИКРОБИОЦЕНОЗ И ДИСБАКТЕРИОЗ РОТОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ**

<sup>1</sup>ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>3</sup>ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Росздрава»

В статье рассмотрены особенности микробиоценоза ротоглотки у детей различного возраста, а также комплексные подходы к оценке состояния микробиоценоза полости рта, основанные на принципе кооперативного взаимодействия нормофлоры и иммунитета.

**Ключевые слова:** микробиоценоз, дисбактериоз, ротоглотка, детский возраст.

V.A. Aleshkin, H.M. Galimzyanov, S.S. Afanasyev, A.V. Karaulov, O.V. Rubalskiy, Yu.V. Nesvijskiy,  
E.A. Voropaeva, M.S. Afanasyev

### **THE DEVIATION OF MICROBIOCYNOSIS IN CHILDREN: MULTICENTRAL INVESTIGATION. REPORT I. MICROBIOCYNOSIS AND DYSBACTERIOSIS OF STOMATOPHARYNX IN CHILDREN**

The article gives the features of the microbiocynosis of the stomatopharynx in children of various age and also complex approaches to the assessment of a state of the oral cavity microbiocynosis based on the principle of cooperative interaction of normal microflora and immunity.

**Key words:** microbiocynosis, dysbacteriosis, stomatopharynx, children's age.

Организм человека и его микрофлора составляют сложную экосистему, равновесие которой служит в качестве удивительного примера взаимной адаптации. Микрофлора человека составляет основу его микроэкологии, заселяет все поверхности, соприкасающиеся с внешней средой, и составляет своеобразный «экстракорпоральный» орган. Этот «орган», как и любой орган человека, имеет свои функции, критерии и показатели функционального состояния. Микрофлора является важным звеном в системе защиты организма и сохранения постоянства его внутренней среды. Представляет собой высокочувствительную индикаторную систему, которая реагирует количественными и качественными сдвигами на нарушения гомеостаза макроорганизма.

Слизистые содержат форменные элементы биотопа (эпителиальные клетки, лейкоциты), являющиеся элементами конституциональной рецепторной системы организма, и в комплексе с другими гуморальными и клеточными факторами мукозального иммунитета определяют эффективность колонизационной резистентности слизистых макроорганизма (один из важных интегральных компонентов местного иммунитета). Способность микрофлоры данного биотопа и макроорганизма, кооперативно взаимодействуя, защищать экосистему от патогенной микрофлоры, обозначают как «колонизационную резистентность».

Дисбактериоз рассматривается как срыв адаптационных возможностей организма, на фоне которого ослаблена защита организма от инфекционных и других неблагоприятных факторов. Он, как правило, сопряжен с нарушениями в состоянии иммунной системы. Очевидно, нарушение нормофлоры, состояние иммунного статуса и проявление болезни следует рассматривать в единстве, причем роль пускового механизма в каждом конкретном случае может принадлежать любому из этих компонентов триады.

Нами обобщены важные для практических врачей результаты многоцентрового исследования нарушений микробиоценозов у детей, полученные при выполнении отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Эпидемиология и микробиология».

В первом сообщении приводятся данные о состоянии у детей микробиоценоза и дисбактериозах ротоглотки.

В полости рта, при общем количестве более 300 видов выявленных микроорганизмов, наличие нескольких разных экологических ниш определяет различия в качественном и количественном составе микрофлоры, в том числе в соотношении анаэробов и аэробов. В слюне это соотношение составляет 10:1, тогда как в соскобах с гингивы оно приближается к 1000:1 при нарастании концентрации от 9 lg КОЕ/г до 12 lg КОЕ/г. Состав микрофлоры полости рта представлен разными видами стрептококков, лактобациллами, пропионибактериями,

нейссериями, вейлонеллами, фузобактериями, бактериоидами, бифидобактериями, стафилококками, грибами, простейшими и другими микроорганизмами.

Микробная колонизация у новорожденных сопровождается характерным распределением видов по биотопам и появлением резидентных экологических доминант. На слизистой зева новорожденных в первые сутки их жизни сравнительно часто и в высоком количестве изолируются стрептококки альфа-группы (62,5% и 5,3 lg КОЕ/тампон), *Str. salivarius* (42,5% и 4,1 lg КОЕ/тампон), *Str. mitis* (47,5% и 4,9 lg КОЕ/тампон). Принимая во внимание роль этих стрептококков в интерференции с условно-патогенными видами, наблюдаемое явление можно рассматривать как положительное. Значительно меньше и в меньшем количестве из зева ребенка первых суток жизни выделялись условно-патогенные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (7,5% и 2,6 lg КОЕ/тампон), клебселлы, энтеробактеры, цитробактеры (КЭЦ) (5,5% и 3,6 lg КОЕ/тампон), а также бактерии в норме редко выделяемые из этого биотопа: *Escherichia coli* (7,5% и 4,4 lg КОЕ/тампон) и *Enterococcus spp.* (2,2% и 4,6 lg КОЕ/тампон). Вместе с тем, колонизация зева двумя последними видами почти совпала с показателями для стрептококков.

При изучении состояния микрофлоры новорожденных отмечается отсутствие в ряде локусов видов, характерных для взрослых людей. Так, в зева не встречаются нейссерии, гемофилы и коринебактерии. На 5 сутки из зева новорожденных выявлялись анаэробные бактерии, представленные преимущественно лактобациллами с анаэробным метаболизмом (15,9%).

Анализ и сопоставление динамики колонизации детей различными видами микроорганизмов выявил ее волнообразный характер. По-видимому, эти особенности, вместе с ранее описанным появлением анаэробов в кишечнике и в зева новорожденных на фоне имплантировавшихся аэробов, могут свидетельствовать о происходящей в организме ребенка смене микробных сообществ – сукцессии. Видовая специализация симбионтов по локусам усиливалась с увеличением возраста обследованных детей, что выражалось в росте показателей частоты выделения и количества микроорганизмов, обычно резидентных для изучаемых локусов.

Индигенная микрофлора задней стенки глотки клинически здоровых детей представлена двумя родами *Streptococcus spp.* и *Neisseria spp.*, которые высеваются у 100% обследованных. Видовой спектр стрептококков включает *Str. salivarius* (21%), *Str. oralis* и *Str. suis* (20% и 18,4%, соответственно), *Str. anginosus* и *Str. pneumoniae* (11,5% и 14,3%, соответственно), а такие виды как *Str. mutans*, *Str. bovis*, *Str. faecium* (2,7%, 3,7% и 3,6%, соответственно). Видовой спектр нейссерий включает *N. subflava* (35,1%), *N. lactamica* (26,5%), *N. sicca* (23,1%) и *N. mucosa* (15,3%). Показатели высеваемости условно-патогенной микрофлоры составляют для *E. coli* 7,4%, *S. aureus* 29,6%,  $\gamma$ -гемолитического стрептококка 3,7%, грибов рода *Candida* 22,2%, *Klebsiella pneumoniae* 3,7%. В микробиоценозе удельный вес составляет для *Streptococcus spp.* 37,5%, для *Neisseria spp.* 37,5%, для *S. aureus* 11,1%, для грибов рода *Candida* 8,3%, для *E. coli* 2,8%, для  $\gamma$ -гемолитического стрептококка 1,4%, для *K. pneumoniae* 1,4%. У 46,6% клинически здоровых детей выявляется 1 вид из перечисленных представителей условно-патогенной микрофлоры, у 10% детей определяются ассоциации из 2 видов.

У клинически здоровых детей бактерионосительство *S. aureus* составляет 37,4%. Выделение *S. aureus* больше у носителей *Corynebacterium diphtheriae* (62,5%), чем в ассоциациях с другими стафилококками, стрептококками непатогенными коринебактериями при ангинах (27,3%). *S. aureus* может подавлять ряд факторов колонизационной резистентности, которые препятствуют заселению хламидиями тройного эпителия. *S. aureus* способствует формированию и поддержанию носительства других микроорганизмов.

У клинически-здоровых детей второго полугодия жизни определяется низкая интерфероновая активность слюны –  $1,25 \pm 0,70$  МЕ/мл, а у детей от 3 до 6 лет – 8 МЕ/мл. Установлено, что уровень интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) в слюне у детей данной возрастной группы связан с их половой принадлежностью. Уровень ИФН- $\alpha$  в биологических жидкостях девочек выше, чем у мальчиков. Естественный тип вскармливания способствует снижению уровня ИФН- $\alpha$  в слюне. Это обусловлено незрелостью интерфероновой системы ребенка и ее относительным «спокойствием» на первом году жизни, поскольку с молоком матери ребенок получает функционально полноценный ИФН. Уровень ИФН в слюне ребенка связан с состоянием микрофлоры кишечника (наличие гемолизующего энтерококка и повышенное количество эпидермального стафилококка и энтерококка у клинически здоровых грудных детей способствует повышению выработки ИФН- $\alpha$  в слюне).

Уровни иммуноглобулинов в секретах значительно ниже, чем в сыворотке крови человека. При изучении становления местного иммунитета учитывается то, что слизистые оболочки разных органов имеют неодинаковую антигенную нагрузку и в процессе развития органов и систем ребенка существуют определенные ритмы. Наибольшей нагрузке экзогенным антигенам подвержены дыхательная и пищеварительная системы. Ребенок рождается с незадействованной системой местного иммунитета – о чем свидетельствует отсутствие sIgA в секретах новорожденных (следы этого белка появляются лишь на 5-7 день). В возрасте 1 месяца уже обнаруживаются иммуноглобулины (IgA и IgG) в назальном секрете и слюне. Становление секреторной системы в онтогенезе характеризуется определенными подъемами и понижениями концентраций иммуноглобулинов в отдельные возрастные периоды (1-3 месяца, 9-12 месяцев, 3-4 года, 7-8 лет, 11-13 лет). Это обусловлено биологическими (гормональная перестройка организма в пубертатный период; нагрузка на фильтрующие и на выводящие органы; биологические ритмы, определяющие неравномерное развитие системы организма в период его становления) и социально-бытовыми факторами.

Ряд защитных механизмов полости рта закладывается еще в течение внутриутробного развития. У новорожденных детей до прикладывания их к груди матери в слюне определяется свободный секреторный компонент (sc) и высокая концентрация IgG. Наиболее высокое содержание sc выявлено в слезе и минимальное в слюне. В указанных секретах определяется IgA. Нет корреляции между содержанием sc и IgA в различных секретах у детей. Следовательно, синтез sc и IgA на слизистых оболочках различных органов новорожденных относительно независим. Основной компонент секретов IgA, обеспечивающий защиту слизистых оболочек, в первый день жизни в слюне новорожденных не выявляется. Физиологический дефицит IgA в некоторой степени компенсируется антителами, относящимися к IgG, полученными ребенком трансплацентарно. Уровень IgG в секретах новорожденных и их матерей не отличается. Установлена достоверная положительная корреляция между содержанием IgG в крови и секретах детей. Следовательно, IgG, переданный ребенку трансплацентарно от матери, может принимать участие в защите слизистых новорожденных. IgA начинает определяться со 2-3-го дня жизни лишь у 27% детей и приложенных к груди матери. Частота выявления IgA увеличивается от 2-3-го дня (8%) к 5-6-му дню жизни (в 35%) также как его концентрация и концентрация sc. IgA в 1 месяц жизни выявляется во всех образцах слюны, что свидетельствует о начале синтеза собственных антител. В этот период жизни концентрация его резко увеличивается, снижаясь к 2-4 месяцам, а с 5-7 месяцев и до года практически остается на одном уровне. В 2-3 года концентрация IgA несколько повышается. Иммуноциты, синтезирующие IgA, первоначально заселяют слизистые, а затем периферические лимфоидные органы, что приводит к системной продукции IgA, обеспечивающей уровень IgA в крови. Нормальное содержание IgA в крови устанавливается к 9-10 годам, тогда как в секретах – к концу 1 года жизни. К механизмам, обеспечивающим приоритетное развитие местного иммунитета в периоде новорожденности, относятся высокая активность хелперных факторов на слизистых и отсутствие в секретах новорожденных иммуносупрессорного агента внутриутробного периода  $\alpha$ -фетопротейна. У новорожденных относительный дефицит осуществляемых на слизистых механизмов защиты, sIgA компенсируется зрелой системой синтеза C3 компонента комплемента и sc. В динамике sc отмечается снижение его уровня от 5-6-го дня жизни к 2-4 месяцам. Далее его концентрация с возрастом колеблется незначительно. Концентрация IgG резко снижается к 1 месяцу жизни. Отмечено 2 пика повышения: в 2-4 месяца и 2-3 года жизни. Выявляемые колебания в содержании sc и IgG связаны с колонизацией новорожденных микроорганизмами, так как известно, что наибольшая выраженность этого процесса приходится на 3-4 сутки после рождения. Предполагается, что высокое содержание sc в секретах новорожденных является фактором, обеспечивающим более высокие темпы созревания локальной иммунной системы по сравнению с системным иммунитетом. Повышение IgG является ответной реакцией на антигенные нагрузки. IgM выявляется лишь у 17% детей в возрасте 5-7 месяцев. Определяются прямая корреляционная связь между содержанием sIgA и IgG в слюне и прямая корреляционная зависимость между содержанием IgA в сыворотке крови и sIgA в слюне. В большинстве возрастных групп детей соотношение IgG/IgA в слюне меньше единицы, исключением являются: группа новорожденных, дети в возрасте 2-4 месяца и 3-х лет. У новорожденных высокий индекс IgG/IgA обусловлен физиологической незрелостью собственной секреторной системы и высоким уровнем IgG, полученным от матери. Сниженный уровень IgA в слюне в группе детей с аллергическими заболеваниями определяется в 3 раза чаще, чем у здоровых. Низкая концентрация IgG в слюне чаще определяется у клинически здоровых детей. У подавляющего большинства клинически здоровых детей концентрация IgA в слюне значительно превышает концентрацию IgG и соотношение IgG/IgA находится в пределах 0-0,59. У детей же с аллергическими заболеваниями IgG/IgA – выше 0,6. IgE в слюне выявляется с первых дней жизни ребенка до прикладывания его к груди матери, что, вероятно, связано с синтезом IgE у плода. В последующем к 5-6 дню и 1 месяцу жизни уровень этих антител снижается, а в возрасте 2-4 месяцев снова отмечается их повышение, с последующим снижением в течение года. Концентрация IgE от 0,7 ед./мл до 63 ед./мл и более обнаружена только у детей с клинически выраженными признаками пищевой аллергии. В период ремиссии аллергии и у детей контрольной группы уровень IgE не превышает 0,69 ед./мл. Секрет ротовой полости в отличие от сыворотки крови не обладает опсонической активностью, несмотря на присутствие в слюне антител к пептидогликану золотистого стафилококка. Это связано с тем, что уровень IgG в цельной слюне не достигает пороговой концентрации (1 мкг/мл), обеспечивающей опсонический эффект. С sIgA связана антиадгезивная активность секретов. Одной из защитных функций секретов является десорбция гликопротеидами уже прикрепившихся бактерий к эпителиальным клеткам. Sc-компонент – гликопротеид и осуществляет противомикробную защиту на фоне физиологического дефицита секреторных антител. Слюна новорожденных, несмотря на отсутствие IgA, обладает антиадгезивными свойствами, хотя и в меньшей степени, чем в других возрастных группах. Далее этот показатель повышается постепенно и в 2-3 года он остается на одном уровне. Показатель антиадгезивной активности у 70% детей со склонностью к аллергическим и частым простудным заболеваниям ниже 0,7, в то время как у здоровых детей уровень его значительно выше.

Дисбактериоз ротоглотки регистрируется при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. При оценке выраженности дисбиотических нарушений в ротоглотке целесообразно выделять 4 микробиологических типа биоценоза задней стенки глотки: 1) нормоценоз, характеризующийся отсутствием микробиологических нарушений, присутствием индигенной микрофлоры: *Streptococcus* spp. в количестве 5-6 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 4-6 lg КОЕ/г, при концентрации в слюне IgA < 20 мкг/мл, sIgA < 20 мкг/мл, IgM – 0 мкг/мл, IgG < 50 мкг/мл, свободного секреторного компонента (sc) < 50 мкг/мл; 2) промежуточный тип (I степень дисбиотических нарушений), характеризующийся нарастанием нормофлоры: *Streptococcus* spp. – до 6-7 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 6-7 lg КОЕ/г

и появлением УПМ в количестве до 3-4 lg КОЕ/г, при концентрации в слюне IgA – 20-50 мкг/мл, sIgA – 20-50 мкг/мл, IgM < 10 мкг/мл, IgG - 50-100 мкг/мл, sc 50-100 мкг/мл; 3) дисбиоз (II степень дисбиотических нарушений) ротоглотки, при котором наблюдается повышение количества нормофлоры: *Streptococcus* spp. – 6-7 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 6-7 lg КОЕ/г, повышение уровня факультативно-анаэробной УПМ до 4-5 lg КОЕ/мл, появление вирулентных вариантов УПМ, характеризующихся выраженными факторами патогенности, при концентрации в слюне IgA - 50-100 мкг/мл, sIgA - 50-100 мкг/мл, IgM - 10-30 мкг/мл, IgG - 100-200 мкг/мл, sc - 100-200 мкг/мл; 4) выраженный воспалительный процесс (III степень дисбиотических нарушений), характеризующийся значительным повышением содержания *Streptococcus* spp. – 7-8 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. – 7-8 lg КОЕ/г, УПМ и количества вирулентных микроорганизмов до 6-8 lg КОЕ/мл при концентрации в слюне IgA > 100 мкг/мл, sIgA > 100 мкг/мл, IgM > 30 мкг/мл, IgG > 200 мкг/мл, sc > 200 мкг/мл.

В качестве инфекционных агентов, вызывающих воспалительный процесс в лимфаденоидном кольце глотки, чаще всего называют кокковую флору (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. viridians*), *K. pneumoniae*, *E. coli*, грибы рода *Candida* с преобладанием *Candida albicans*, вирусы, микоплазмы и ассоциации различных возбудителей. Из всех представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ), колонизирующих носоглотку, в настоящее время особое место отводится хламидиям и *S. aureus*. Это связано с их более выраженными (по сравнению со многими другими условно-патогенными микроорганизмами) патогенными свойствами и частым инфицированием носоглотки, наблюдаемым с момента рождения ребенка. *S. aureus* является одним из наиболее устойчивых вариантов гетерогенной, динамичной популяции условно-патогенных микроорганизмов в биотопе, более резистентным к изменению внешней среды. Поэтому его можно считать одним из наиболее достоверных микробиологических показателей эффективности лечения заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Инфицирование верхних дыхательных путей хламидиями у детей выявляется в 17-50% случаев, а *S. aureus* – в 20-75% случаев и зависит от наличия или отсутствия признаков воспалительного процесса. Абсолютным патогеном микрофлоры глотки является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А – его серовариант *Str. pyogenes*, с которым сопряжены такие гетероиммунные заболевания, как ревматизм, гломерулонефрит, инфекционный артрит, приводящие к детской инвалидности, связанной с пороками сердца, полиартритом и летальным исходом, обусловленным почечной недостаточностью. Этиологическими факторами развития хронического тонзиллита остаются также стрептококки групп С и G, стафилококки, гемофильная палочка, пневмококк, моракселла. В последние годы возрастает значение полимикробного инфицирования. Бронхиальная астма в 1/3 случаев ассоциируется с хламидийной инфекцией. Обнаружение на миндалинах и задней стенке глотки золотистого стафилококка или ассоциаций золотистого стафилококка с микрофлорой, выделенной из бронхов, являются частой находкой при хронических воспалительных процессах в образованиях лимфаденоидного кольца глотки.

Наряду с увеличением количества традиционно выделяемых при патологиях верхних дыхательных путей условно-патогенных микроорганизмов глоточного происхождения: отдельных видов стрептококков (*Str. pneumoniae*, *Str. sanguis*, *Str. anginosus*, *Str. pyogenes*), нейссерий (*Branhamella catarrhalis*), гемофилов (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*), стафилококков и грибов рода *Candida*, для больных бронхиальной астмой в острый период заболевания характерно выделение со слизистой задней стенки глотки бактерий, которые в этой области практически не присутствуют или обнаруживаются в единичных случаях: энтеробактерии, псевдомонады, ацинетобактерии. Частота выделения грамотрицательных неферментирующих бактерий составляет 1,50-3,08%, энтеробактерий – 38,5%. У детей в острый период заболевания на слизистой задней стенки глотки наблюдалось расширение видового спектра этих микроорганизмов. На фоне снижения частоты обнаружения характеристических (присущих здоровым детям) видов наблюдалось возрастание на 2-5 порядков количества грамотрицательных неферментирующих бактерий и энтеробактерий следующих видов: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter haemolyticus*. В отдельных случаях, при обследовании детей с тяжелыми клиническими формами бронхиальной астмы доминирующим становился один, реже два из перечисленных видов микроорганизмов.

При ОРВИ пусковым фактором в развитии бактериальных осложнений являются патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, персистирующие в лимфоидной ткани миндалин, из-за ослабленного антигенспецифического иммунного ответа организма. Хотя признанным ведущим патогеном остается бета-гемолитический стрептококк группы А, многие другие аэробные и анаэробные микроорганизмы могут быть причиной воспалительного процесса. Наиболее часто его связывают с наличием других видов стрептококков, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также анаэробами и вирусами.

Из вариантов патологии местного иммунитета при рецидивирующих и хронических заболеваниях лимфаденоидного кольца глотки чаще всего описывается снижение концентрации sIgA. Отмечаются также повышение или уменьшение концентрации IgG, увеличение содержания IgM.

При инфекционном мононуклеозе более низкое содержание sIgA в слюне по сравнению с копрофильтра- тами указывает на более выраженное снижение барьерной функции ротовой полости, являясь одним из факторов риска развития тяжелых форм болезни. Это обусловлено тропностью вируса Эпштейн-Бар к тканям рото- и носоглотки и выраженностью нарушений в них.

**Алешкин** Владимир Андрианович, заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор, директор ФГУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»

**Галимзянов** Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Афанасьев** Станислав Степанович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»

**Караулов** Александр Викторович, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФППО ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава России»

**Рубальский** Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 38-50-66, e-mail: rubalsky6@mail.ru

**Несвижский** Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава России»

**Воропаева** Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией ФГУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»

**Афанасьев** Максим Станиславович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФППО ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава России»

**А.К. Сарсенгалиева, Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, Д.А. Лунев**

## **ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИКУ, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Обзорная статья знакомит с литературными данными по патогенезу, современными аспектами диагностики, лечения и мониторинга терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Первый успешный опыт проведения эффективной таргетной терапии был достигнут при применении иматиниба (гливек) в лечении ХМЛ. Заболевание, ранее считавшееся практически некурабельным, в настоящее время поддается вполне успешному контролю с помощью малотоксичной консервативной терапии. На фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ у большинства пациентов с ХМЛ возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии, а у части из них лейкозные клетки не удается обнаружить и с помощью самых чувствительных молекулярных методов исследования.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, диагностика, гливек, мониторинг лечения.

A.K. Sarsengalieva, L.V. Zaklyakova, E.G. Ovsyannikova, D.A. Lunev

## **CHRONIC MYELOID LEUKEMIA – MODERN VIEW ON PATHOGENETIC MECHANISMS, DIAGNOSTICS, TREATMENT AND THERAPEUTIC MONITORING**

The review article deals with literature data in pathogenesis, modern aspects of diagnostics, treatment and therapy monitoring of chronic myeloid leukemia (CML). The first successful experience in conducting target therapy was made in usage of glivek in treatment of CML. The disease was considered to be incurable, but in our days the usage of few toxic conservative therapy gave the possibility to control it. The usage of inhibitory treatment with tirozin kinase among patients with CML gave the result of stable clinical hematologic and cytogenetic remission, but in some cases the leukemic cells can't be detected even with the help of the most sensitive molecular methods of investigation.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, diagnostics, glivek, monitoring of treatment.

Современный уровень развития гематологии характеризуется большими успехами в диагностике гемобластозов. Благодаря достижениям цитогенетики и молекулярной диагностики совершенствуются классификации, расшифровываются патогенетические механизмы, совершенствуется диагностика и методы лечения ХМЛ. Появление препаратов, уничтожающих опухолевые клетки на молекулярном уровне, позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов на лечение.

ХМЛ – клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках, с неизвестной этиологией [1, 8, 10].

ХМЛ – первый из описанных лейкозов и первое онкологическое заболевание человека, при котором в 1960 году Nowell P.C., Hungerford D.A. была обнаружена специфическая хромосомная аномалия – делетированная хромосома, названная Ph по начальным буквам города Филадельфии, где ее впервые обнаружили. Только с введением в цитогенетическую практику дифференциальной окраски хромосом было показано, что на самом деле эта аномалия является реципроктной транслокацией – t(9; 22)(q34; q11), в результате которой и появляется Ph хромосома – хромосома 22 с укороченным длинным плечом [8, 11, 20, 26].

На молекулярном уровне Ph-транслокация приводит к активации онкогена ABL, она связана с перемещением основной части протоонкогена ABL из 9-й хромосомы в локус 22-й хромосомы, прилегающей к регуляторной или 5'-области гена BCR (break-point cluster region). Это открытие стало отправной точкой изучения патогенеза ХМЛ и через 60 лет привело к созданию первого препарата патогенетического действия при этом заболевании [6, 18].

Транслокация возникает в результате соматической мутации в стволовой кроветворной клетке, что доказано обнаружением Ph хромосомы в предшественниках нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, макрофагов, эритробластов, мегакариоцитов, В-лимфоцитов при отсутствии в фибробластах костного мозга и кожи.

В норме на длинном плече хромосомы 9 (9q34) находится протоонкоген ABL, который является клеточным гомологом v-ABL, онкогена вируса лейкоза мышей Абельсона (A-MuLV). Он широко распространен в природе, встречается не только у всех позвоночных и человека, но даже у дрожжей [21].

Нормальный ген ABL кодирует образование белка с молекулярной массой 145 кД – p145<sup>ABL</sup>, который играет важную роль в регуляции нормального клеточного цикла. Домен SH1 этого белка имеет функцию тирозинкиназы. Физиологическое действие ABL-тирозинкиназы заключается в связывании с аденозинтрифосфатом

(АТФ) и в последующем переносе фосфата от АТФ к тирозину соответствующих белков, т.е. в осуществлении фосфорилирования, которое является внутриклеточным механизмом передачи сигналов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки. Соединение ABL-тирозинкиназы с АТФ происходит в строго определенном месте молекулы ABL-тирозинкиназы, называемом АТФ-карманом. Домены SH2 и SH3 белка p145<sup>ABL</sup> позволяют взаимодействовать с другими белками, в частности, с интегрином и актином, благодаря чему клетка получает сигналы от микроокружения. За счет связей домен SH3 выполняет функцию естественного блокатора активности тирозинкиназы в нормальных условиях, его удаление из клетки или перемещение в другую позицию вызывает активацию тирозинкиназы. В результате ABL-белок способен регулировать как процессы клеточной пролиферации, так и апоптоз [21, 24].

На участке хромосомы 22 (22q11) расположен ген BCR, представляющий собой сегмент ДНК протяженностью около 5,8 килобазы. В нормальных клетках ген BCR кодирует образование белка p160<sup>BCR</sup>, он обнаруживается в большинстве тканей на протяжении всего эмбриогенеза. Один из его доменов обладает тирозинкиназной активностью, активация которой в конечном итоге приводит к последовательной активации факторов транскрипции, определяющих пролиферативную активность клетки [21].

При t (9; 22)(q34; q11) часть гена ABL оказывается перемещенной с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22 в локус расположения гена BCR [25].

Продукт химерного гена BCR-ABL обладает высокой тирозинкиназной активностью, благодаря увеличению числа остатков фосфотирозина, возникающих в результате аутофосфорилирования. В результате этого увеличивается количество участков для связывания с SH2-доменами других протеинов [24, 25].

Таким образом, в патогенезе ХМЛ существенную роль играет постоянная активность митогенов, нарушение межклеточных взаимодействий и подавление апоптоза. Ингибирование апоптоза происходит за счет активации тирозинкиназой белков анти-апоптотического Jak-Stat-пути, P13 и Akt-пути, а также снижения чувствительности клеток к проапоптотическим стимулам (гены p53, BAD, TRAIL) [8, 10, 11].

В конечном счете, повышенная пролиферативная способность патологических клеток в сочетании с подавлением апоптоза приводит к неконтролируемому клеточному росту и замещению нормального гемопоэза.

В клинической картине ХМЛ выделяют 3 фазы: хроническую, акселерации и терминальную (бластная трансформация или бластный криз). Впервые заболевание может быть выявлено на любой стадии, но наиболее часто (в 85% случаев) диагноз устанавливается в хронической фазе. Хроническая фаза ХМЛ характеризуется массивной экспансией клеток миелоидного ряда на всех стадиях созревания [1, 8, 11].

Мышьяк оставался единственным средством лечения ХМЛ до начала XX столетия.

Позже делались попытки использования бензола, уретана, радиоактивного фосфора, но все эти средства давали незначительный и кратковременный эффект при очень плохой переносимости.

С начала 90-х годов прошлого столетия, когда стало очевидным, что активация ABL-тирозинкиназы является пусковым механизмом развития ХМЛ, началась разработка препарата, обладающего ингибирующим тирозинкиназу эффектом. В результате В. Druker (США) создал препарат STI 571 (Signal Transduction Inhibitor), получивший название иматиниба мезилат или гливек (glivec, gleevec). Появление препарата строго направленного патогенетического действия ознаменовало начало новой эры в терапии ХМЛ [17, 18].

Механизм действия гливека блокирующего активность ABL-тирозинкиназы сводится к встраиванию молекулы препарата в то место в молекуле ABL-тирозинкиназы, куда обычно встраивается АТФ при фосфорилировании белков, то есть, так называемый АТФ-карман. Встраивание гливека блокирует возможность связывания тирозинкиназы с АТФ и, тем самым, прекращает фосфорилирование белка, продуцируемого BCR-ABL геном. Это приводит к блоку сигнала пролиферации в BCR-ABL-позитивных клетках, в результате чего они подвергаются апоптозу [17, 18].

В настоящее время при лечении гливекем гематологическая ремиссия достигается в хронической стадии болезни у 90-95% больных (у всех полная), у 70% больных в стадии акселерации (у половины полная) и у 30% – при бластном кризе (у половины с возвратом в хроническую стадию болезни). При назначении гливека больным, которые ранее получали терапию интерфероном в течение 12 месяцев без цитогенетического ответа, большой цитогенетический ответ достигается в хронической стадии у 55% больных, в стадии акселерации – у 25% и у 16% пациентов при бластном кризе [12, 13, 17, 18, 19, 21, 27].

Таким образом, очевидно, что гливек превосходит по эффективности все когда-либо применявшиеся средства терапии ХМЛ: при лечении гливекем большинство больных ХМЛ имеют шанс прожить 10 и более лет. Все чаще появляются сообщения, в которых, высказывается мысль об излечении больных ХМЛ.

Внедрение в клиническую практику гливека потребовало постоянного мониторинга эффективности проводимой терапии для своевременного выбора наиболее оптимального и потенциально эффективного подхода к терапии ХМЛ в каждом конкретном случае.

Провести достоверную диагностику и мониторинг лечения ХМЛ позволяет стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток костного мозга. СЦИ является единственным методом, с помощью которого можно анализировать весь хромосомный набор клеток. Это позволяет обнаружить дополнительные хромосомные aberrации, которые в ряде случаев свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания или наличии у больного фазы акселерации. При этом необходимо понимать, что даже при максимальном разрешении этот метод способен выявить только сравнительно крупные нарушения хромосом и что анализируются только клет-

ки, находящиеся в митозе. Филадельфийская хромосома с помощью стандартной цитогенетики выявляется почти у 90% вновь диагностированных нелеченных больных ХМЛ [1, 3, 7].

Метод флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) хромосом является более чувствительным и позволяет обнаружить 1 опухолевую клетку на 200-500 клеток костного мозга. При использовании метода FISH можно определить Ph+клон клеток даже при отсутствии делящихся клеток. Для выявления BCR-ABL слитного гена используют ДНК-зонды, меченные различными флюорохромами [1, 7, 9, 15, 16, 22].

СЦИ и FISH-анализ используются как для диагностики ХМЛ, так и для мониторинга эффективности терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ (см таблицу 1).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика методов диагностики и мониторинга ХМЛ**

Название метода	Анализируемые факторы					
	Материал	Количество анализируемых клеток	Наличие делящихся клеток	Чувствительность	Длительность выявления	Возможность выявления дополнительных изменений
Стандартное цитогенетическое исследование	Костный мозг	15-25	Да	$10^{-1}-10^{-2}$	48-72 часа	Да
Метод FISH (Fluorescence <i>in situ</i> hybridization)	Периферическая кровь / Костный мозг	100-1000	Нет	$10^{-1}-10^{-4}$	6-12 часов	Нет
ПЦР (полимеразная цепная реакция)	Периферическая кровь / Костный мозг	1000-1000000	Нет	$10^{-4}-10^{-6}$	6-8 часов	Нет

В соответствии с рекомендациями European Leukemia Net (2006) контрольные СЦИ или FISH-анализ (в случае отсутствия митозов клеток костного мозга) на фоне терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ проводят 1 раз в 6 мес. до достижения полного цитогенетического ответа, а затем 1 раз в год (табл. 2) [14].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется как для диагностики ХМЛ, так и для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) в процессе терапии. С помощью ПЦР или FISH-анализа диагноз подтверждается в тех 5% случаев, при которых СЦИ Ph-хромосому не выявляет. Для проведения исследования можно использовать образцы как крови, так и костного мозга. Чувствительность этого метода высока и позволяет обнаружить одну единственную клетку со специфической ДНК или РНК среди  $10^4-10^6$  клеток. Более чем у четверти из Ph-негативных пациентов с помощью ПЦР выявляют химерный ген BCR-ABL [1, 7, 9, 15, 16, 22].

Молекулярный мониторинг уровня BCR-ABL-транскрипта при помощи количественной ПЦР в реальном времени все чаще используется в качестве оценки ответа на лечение у пациентов с ХМЛ. Этот метод становится особенно важным в эру терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ, когда резидуальный уровень лейкозных клеток обычно ниже уровня чувствительности цитогенетического исследования [1, 7, 22].

Мониторинг у больных ХМЛ, получающих глиевек, проводится путем определения уровня экспрессии BCR-ABL-транскрипта до начала терапии и затем каждые 3 месяца. Этот подход позволяет оценить динамику терапии и предсказать возможность развития рецидива.

Значимость молекулярного анализа определяется также тем, что уровень молекулярного ответа служит предиктором безрецидивной выживаемости.

Для оценки динамики терапии на первый план в настоящее время выходят количественные ПЦР-исследования и поиск прогностически важных уровней транскрипта BCR-ABL. Для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) применяют методику количественной ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR, RQ-PCR). В основе метода лежат: регистрация накопления продуктов реакции в реальном времени и построение калибровочных кривых по реальным процессам, происходящим в каждой конкретной пробирке [1, 7, 9, 22].

Результат исследования методом ПЦР в реальном времени выражают отношением уровня экспрессии гена BCR-ABL к уровню экспрессии контрольного (housekeeping) гена. В качестве контрольных наиболее часто используют гены ABL, BCR,  $\beta 2$ -M. Полным молекулярным ответом считаются случаи, когда BCR-ABL-транскрипт выявить не удастся. Опыт ведения пациентов с ХМЛ при использовании монотерапии иматинибом показал необходимость регулярного цитогенетического и молекулярно-генетического мониторинга ремиссии [1, 7, 9].

В клиническом исследовании IRIS у вновь выявленных больных ХМЛ, получающих терапию глиевеком в дозе 400 мг/сут, в 4% случаев не удалось достигнуть полной гематологической ремиссии по истечении 3 мес. терапии, в 16% случаев не достигнут большой цитогенетический ответ после 12 мес. терапии и у 23% – после



18 мес. терапии. Таким образом, приблизительно у 20-25% пациентов с только что установленным диагнозом ХМЛ отмечается субоптимальный ответ или резистентность к гливеку в дозе 400 мг/сут. [4, 12, 13, 15, 18, 19, 27].

Таблица 2

**Рекомендации European Leukemia Net (ELN – 2006) по ведению пациентов с хроническим миелолейкозом [14]**

Время	Неудача терапии	Субоптимальный ответ	Оптимальный ответ	Наблюдение с особым вниманием
На момент установления диагноза	Н/П	Н/П	Н/П	Высокий риск; Делеция 9q+ Дополнительные хромосомные аномалии в Ph+клетках
3 месяца после начала терапии	Нет ПГО	Менее чем ПГО; Ph+>95%	ПГО; Ph+≤65%	Н/П
6 месяцев после начала терапии	Менее чем ПГО; Нет ЦО (Ph+>95%)	Менее чем ЧЦО (Ph+>35%)	Как минимум ЧЦО (Ph+<35%)	Н/П
12 месяцев после начала терапии	Менее чем ЧЦО (Ph+>35%)	Менее чем ПЦО (Ph+≤35%)	ПЦО	Менее чем БМО
18 месяцев после начала терапии	Менее чем ПЦО	Менее чем БМО	БМО	Н/П
В любое время	Потеря ПГО* Потеря ПЦО** Дополнительная хромосома к Ph+ Мутации <sup>#</sup>	Дополнительные хромосомные аномалии в Ph+клетках*** Потеря БМО*** Мутации <sup>##</sup>	Стабильный или снижающийся МО	Любой подъем уровня транскрипта; прочие хромосомные аномалии в Ph+клетках

**Примечание:**

1. Н/П – неприменимо; ПГО – полный гематологический ответ; ПЦО – полный цитогенетический ответ; ЧЦО – частичный цитогенетический ответ; БМО – большой молекулярный ответ;
2. \* Должно быть подтверждено в двух повторных анализах, если отсутствует взаимосвязь с прогрессированием в фазу акселерации/бластный криз;
3. \*\* Должно быть подтверждено в двух повторных анализах, если отсутствует взаимосвязь с потерей ПГО или прогрессированием в фазу акселерации/бластный криз.\*\*\* Должно быть подтверждено в двух повторных анализах, если отсутствует взаимосвязь с потерей ПГО или ПЦО;
4. <sup>#</sup> С низким уровнем чувствительности к иматинибу. <sup>##</sup> С высоким уровнем чувствительности к иматинибу;
5. «Неудача терапии» – продолжение терапии иматинибом в существующей дозировке более не подходит данному пациенту;
6. «Субоптимальный ответ» – пациент может получить пользу от продолжения терапии иматинибом, однако, долгосрочный результат может быть не благоприятным;
7. «Наблюдение с особым вниманием» - для данного пациента стандартное дозирование иматиниба может оказаться не лучшим вариантом лечения, требуется пристальное наблюдение.

В большинстве случаев при терапии гливеком достигается восстановление нормального поликлонального кроветворения, однако, с помощью полимеразной цепной реакции все же у некоторых больных удается обнаружить BCR-ABL-позитивные клетки.

Первичная резистентность (или рефрактерность) определяется как отсутствие гематологического ответа через 3 месяца, малого цитогенетического ответа – через 6 месяцев, БЦГО – через 12 месяцев, ПЦГО – через 18 месяцев терапии. Вторичная, или приобретенная, резистентность – это потеря гематологического, цитогенетического или молекулярного ответов либо прогрессия заболевания до фазы акселерации или бластного криза [5, 14].

Изучение причин резистентности к гливеку показало, что у ряда больных с течением времени появляется значительное (до 10 раз) увеличение экспрессии гена BCR-ABL, а в части клеток обнаруживается амплификация гена (иногда определяются 2 гена BCR-ABL, что отражает появление в части клеток второй Ph-хромосомы).

Частой причиной, выявленной почти у трети больных с приобретенным снижением чувствительности к гливеку, являются точечные мутации в тирозинкиназном участке BCR-ABL. Из-за замены одной из аминокислот изменяется конформация белка в том домене, где происходит связывание с АТФ, в результате чего нарушается встраивание гливека. Было выявлено восстановление, подавленной лечением активности BCR-ABL после

появления точечных мутаций. Поскольку мутации не обнаруживаются до начала лечения гливекком, возможно, что гливек может способствовать селекции нечувствительных клеток [5, 14].

Кроме того, в некоторых клетках у больных с развившимся снижением чувствительности к гливекку была обнаружена повышенная экспрессия гена множественной лекарственной устойчивости MDR. Функцией продуцируемого этим геном Р-гликопротеина (Pgp) является связывание и выведение из клетки чужеродных веществ, в том числе лекарств. Высказывается мнение, что опухолевые клетки, несущие патологический ген BCR-ABL, имеют меньшую чувствительность к факторам, вызывающим апоптоз. Это может играть важную роль не только в прогрессировании заболевания, но и в возникновении устойчивости к лечению.

В настоящее время для лечения больных в хронической фазе ХМЛ доза гливека составляет 400 мг/сут. Увеличение дозы препарата до 600-800 мг/сут позволяет преодолеть резистентность у 25-40 % больных в хронической фазе ХМЛ [5, 8, 14].

В результате поисков путей преодоления резистентности к терапии гливекком было создано два препарата: нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария) и дазатиниб (Bristol-Myers Squibb, США). При создании нилотиниба было предпринято изменение структуры иматиниба, которое привело к соединению нилотиниба с «АТФ-карманом» ABL-тирозинкиназы в значительно большем количестве участков, что позволило при исследовании *in vitro* в 20-25 раз успешнее блокировать активность ABL-тирозинкиназы. Дазатиниб в отличие от гливека и нилотиниба блокирует активность ABL-тирозинкиназы не только в ее неактивной конформации, как два первых препарата, но и в активной конформации [2, 23].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А., Абдулкадыров К.М. Диагностика и дифференциальная диагностика хронического миелолейкоза // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 544-551.
2. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 218-225.
3. Домрачева Е.В., Асеева Е.А. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 25-35.
4. Зарицкий А.Ю., Ломаи Э.Г., Виноградова О.Ю. [и др.]. Результаты многоцентрового исследования терапии гливекком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 13-17.
5. Круглов С.С., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. [и др.]. Резистентность при терапии гливекком у больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 17-25.
6. Кузнецов С.В. Новые подходы к лечению хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 41-46.
7. Куцев С.И. Эволюция мониторинга лечения хронического миелоидного лейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 37-44.
8. Ломаи Э.Г., Моторин Д.В., Романова Е.Г. [и др.]. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть I) // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 4-16.
9. Мисюрин А.В., Аксенова Е.В., Крутов А.А. [и др.]. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 35-40.
10. Туркина А.Г. Клиническое значение молекулярно-генетических и иммунофенотипических характеристик хронического миелолейкоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 1998. – 48 с.
11. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: Пособие для врачей. – М.: Тверь, 2008. – 36 с.
12. Baccarani M., Martinelli G., Rosti G. [et al.]. Imatinib and pegylated human recombinant interferonalpha2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 4245-4251.
13. Baccarani M., Rosti G.A. de Vivo [et al.]. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 1527-1535.
14. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. [et al.]. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemiaNet // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 1809-1820.
15. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. [et al.]. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate // Clinical. Cancer Research. – 2005. – Vol. 11. – P. 3425-3432.
16. Dewald G.W., Wyatt W.A., Juneau A.L. [et al.]. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 3357-3365.
17. Druker B.J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies // Adv. Cancer. Res. – 2004. – Vol. 91. – P. 1-30.

18. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. [et al.]. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2408-2417.
19. Gardembas M., Rousset P., Tulliez M. [et al.]. Results of a prospective phase 2 study combining Imatinib Mesylate and Cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 4298-4305.
20. Gunz F.W. The epidemiology and genetics of the chronic leukemias // Clin. Haematol. – 1977. – Vol. 6. – P. 3-20.
21. Heisterkamp N., Stephenson J. R., Groffer J. [et al.]. Localization of the abl oncogen adjacent to traslocation breakpoint in chronic myelocytic leukemia // Nature. – 1983. – Vol. 306. – P. 239-242.
22. Kaeda S.A., Chase A., Goldman J.M. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukemia // Acta Hematol. – 2002. – Vol. 107. – P. 64-75.
23. Kantarjan H.M., Giles F., Wunderle L. [et al.]. Nilotinib (AMN107), a novel, highly active selective tyrosine kinase inhibitor in patients with Philadelphia chromosome (Ph) positive chronic myelogenous leukemia (CML) or acute lymphocytic leukemia (ALL) who resistant to imatinib mesylate therapy // N. Eng. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2542-2551.
24. Mayer B.J., Baltimor D. Mutagenic analysis of the role of SH2 and SH3 domains in regulation of the Abl tyrosinekinases // Mol. Cell. Biol. – 1994. – Vol. 14. – P. 2883-2894.
25. Melo J.V. BCR-ABL gene variants // Ballieres Clin. Hematol. – 1997 – Vol. 10. – P. 203-222.
26. Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia // Science. – 1960. – Vol. 132. – P. 1497-1497.
27. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. [et al.]. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 994-1004.

**Сарсенгалиева** Айнагуль Кабибуллоевна, старший лаборант кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 44-74-96, e-mail: gys22@list.ru

**Заклякова** Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор АГМА, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: zaklagma@mail.ru

**Овсянникова** Елена Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: elenaagma@mail.ru

**Лунев** Дмитрий Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

УДК: 547.58:618.1

© С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев. 2010

**С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев**

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

В статье представлены современные данные о применении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) в медицине. Описан механизм лечебного действия указанного препарата. Показано обоснование терапевтического и профилактического применения омега-3 ПНЖК в различных областях медицины. Отмечены перспективы применения омега-3 ПНЖК в акушерской и гинекологической практике.

**Ключевые слова:** омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, медицинская практика, акушерство и гинекология

S.P. Sinchihin, O.B. Mamiev

## **THE PERSPECTIVES OF USAGE OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

The article deals with modern data of usage of omega-3 polyunsaturated fatty acids in medicine. The mechanism of curative action of this substance is described. The therapeutic and prophylactic usage of it in different spheres of medicine is shown. The perspectives of usage of omega-3 in obstetrics and gynecology is proved.

**Key words:** omega-3 polyunsaturated fatty acids, medical practice, obstetrics and gynecology.

В последние десятилетия усилился интерес практических врачей и исследователей к применению препаратов природного происхождения: витаминов, микро- и макроэлементов, растительных адаптогенов и метаболитов. Наряду с этим, на наш взгляд, акушерами-гинекологами уделяется недостаточное внимание применению в своей практической работе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, к которым относятся эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), а также октадекатриеновая (α-линоленовая) (АЛН). Указанные вещества являются незаменимыми жирными кислотами, поскольку они не могут быть синтезированы в организме человека.

По мнению ряда исследователей, большинство населения потребляет недостаточное количество ненасыщенных жирных кислот, ежедневная потребность в которых равна 10-20% от общего количества получаемых калорий [1, 13-22]. Считается, что недостаток в пищевом рационе данных жирных кислот оказывает неблагоприятное влияние на здоровье и может быть причиной многих заболеваний [15, 17-29]. Промышленная переработка жиров и масел способствует снижению содержания незаменимых эссенциальных жирных кислот в питании. Огромное количество ненатуральных жиров, добавляемых в пищевые продукты в виде трансжирных кислот и частично гидрогенизированных масел, пришли на замену необходимым жирным кислотам. Источниками ненасыщенных жирных кислот могут выступать некоторые растительные продукты, например, соя. Но наиболее богаты омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами морская рыба и морские животные [1, 12-15, 23-26].

В начале 80-х годов прошлого столетия, датские исследователи Dyerberg J. и Bang H. [17] пришли к выводу о том, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у жителей Гренландии объясняется потреблением большого количества морских жиров с высоким содержанием омега-3 ПНЖК. Зарубежные ученые обнаружили, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, определяется высокая концентрация эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой кислот. Эти данные были подтверждены результатами и других исследователей, которые проводили эпидемиологические обследования населения прибрежных районов Японии и Нидерландов [23, 26].

В последующем было установлено, что омега-3 ПНЖК наряду с гипополипидемическим эффектом оказывают гипokoагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [22].

Механизм действия и обоснование терапевтического применения омега-3 ПНЖК частично связан с их влиянием на состояние системы эйкозаноидов. Омега-3 ПНЖК являются конкурентными антагонистами арахидоновой кислоты – основного субстрата синтеза простагландинов (ПГ), тромбоксанов (Тх) и лейкотриенов (ЛТ) в организме в составе фосфолипидов клеточных мембран [30].

Арахидоновая кислота – предшественник ПГ 2 серии и ЛТ 4 серии. В то же время омега-3 ПНЖК – субстрат для синтеза ПГ 3 и ЛТ 5 серии. При поступлении ЭПК и ДГК с пищей (в организме эти кислоты не синтезируются) они частично замещают омега-6 ПНЖК в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток. Конкуренция между арахидоновой кислотой и омега-3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне способствует тому, что уменьшается продукция метаболитов простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) и образование ЛТВ<sub>4</sub>, индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов, снижается уровень тромбоксана A<sub>2</sub>, мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов и одновременно с этим повышается концентрация в плазме тромбоксана A<sub>3</sub>, слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов [1-23]. Наряду с этим увеличивается концентрация ЛТВ<sub>5</sub>, слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса, а также повышается уровень содержания простаглицлина I<sub>3</sub> (ПГИ<sub>3</sub>). При отсутствии снижения простаглицлина I<sub>2</sub> (ПГИ<sub>2</sub>) это приводит к увеличению концентрации общего простаглицлина. ПГИ<sub>2</sub> и ПГИ<sub>3</sub> являются активными вазодилататорами и подавляют агрегацию тромбоцитов [30].

Механизмы действия омега-3 ПНЖК на другие звенья системы гемостаза, и, в частности, влияние на снижение содержания фибриногена и активация системы фибринолиза, до конца не выяснены [1, 23-30].

Гипополипидемическое действие указанных жирных кислот заключается в подавлении синтеза липопротеидов очень низкой и низкой плотности, улучшении их клиренса и увеличении экскреции желчи [5-9].

Наряду с указанным необходимо отметить, что арахидоновая кислота (АК) – это также незаменимая кислота, которая необходима для организма. Ее метаболиты выполняют важные регуляторные функции: поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов, предотвращение кровоточивости при травме. Среди метаболитов АК преобладают вещества, обладающие бронхо- и вазоконстрикторными свойствами (ПГF<sub>2α</sub>, ЛТ 4 серии), индукторы агрегации форменных элементов крови (Тх A<sub>2</sub>), тогда как продукты, обладающие противовоспалительными свойствами (ПГИ<sub>2</sub>, ПГЕ) в общем объеме метаболитов относительно немного [1, 2-9, 20-30].

В условиях здоровья, когда избыточная вазоконстрикция и бронхоконстрикция не предусмотрены, нет необходимости и в избытке вазодилаторов и бронходилататоров [1, 2, 3, 11, 14].

Освобождение АК из клеточной мембраны и последующий метаболизм происходит в ответ на стресс, гипоксию, появление катехоламинов, коллагена, реакции антиген-антитело и др. В условиях болезни это неспецифическая компенсаторно-приспособительная реакция может трансформироваться в патологическую. Гиперпродукция констрикторных факторов, активаторов тромбагрегации уже приобретает клиническую значимость и требует коррекции [3-7, 11-16].

Метаболиты эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), относящейся к омега-3 ПНЖК, выполняют примерно те же функции, но они значительно менее активны. Например, ТхА3 как индуктор агрегации в сотни раз менее активен, чем ТхА2. Но при этом ПП3 точно такой же по активности вазодилатор и ингибитор тромбагрегации, как и ПП2. ЛТ 5 серии также весьма слабые противовоспалительные агенты [9, 12-23].

Таким образом, в условиях патологического состояния человеку предпочтительны метаболиты ЭПК, так как среди них преобладают вещества, обладающие спазмолитическими и ингибирующими агрегацию тромбоцитов свойствами [1, 16-22].

Вместе с тем, если из рациона питания здорового человека полностью исключить АК, то это принесет только отрицательный результат, поскольку метаболиты ЭПК не выполняют в полной мере те функции, которые выполняют метаболиты АК. Подтверждением тому являются результаты эпидемиологических исследований: жители приморских районов, питающиеся исключительно продуктами моря, не болеют атеросклерозом, но у них повышенная кровоточивость, частое развитие гемартрозов в ответ на малейшие травмы, гипотония [1, 11-25].

Для здорового человека достаточно соблюдать правильное рациональное питание. В тоже время при развитии патологического состояния, как ранее уже нами указывалось, важным является повышенный прием омега-3 жирных кислот, которые могут быть в виде соответствующих концентратов или лекарственных препаратов: онакор, эйконол, эйковит, теком, омега-3, MaxEPA, New Life-1000 и др. [2-11].

В доступной нам литературе, в основном указывается о применении препаратов, содержащих ЭПК и ДГК, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Основанием для практического применения при кардиопатологии данных препаратов являются антиатерогенный, антиагрегантный и гипокоагуляционный эффекты омега-3 ПНЖК [4, 7-9].

У больных с нарушениями липидного обмена положительный эффект наблюдается прежде всего при дислипидопротеидемиях II Б и V типов. У таких больных уменьшается содержание триглицеридов, липопротеидов очень низкой и низкой плотности, повышается уровень липопротеидов высокой плотности [21].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что омега-3 ПНЖК существенно снижают агрегационную способность тромбоцитов [18, 28].

Омега-3 ПНЖК оказывают профибринолитическое действие, снижая активность ингибитора тканевого активатора плазминогена [9, 13]. В большинстве работ отмечено также уменьшение содержания фибриногена под влиянием диеты, обогащенной омега-3 ПНЖК, однако механизм указанного эффекта до конца не ясен.

Как показали исследования, выполненные Меерсоном Ф.З. с соавторами (1993), механизмы влияния омега-3 ПНЖК на сердце и сосуды при ИБС не ограничиваются коррекцией состояния свертывающей системы крови. Авторами установлено, что применение диеты, обогащенной омега-3 ПНЖК, существенно ограничивает нарушения электрической стабильности, уменьшает расстройство сократительной функции сердца и многократно снижает смертность животных при экспериментальном инфаркте миокарда. Доказано антиаритмическое действие омега-3 ПНЖК у больных с постинфарктным кардиосклерозом [7, 15].

В 1999 году опубликованы результаты многоцентровых исследований, проведенных GISSI – Prevenzione Coordinating Centre [19]. Рандомизированное двойное слепое исследование эффективности применения препаратов омега-3 ПНЖК (1 г в сутки на протяжении 3,5 лет) у 11324 больных, перенесших инфаркт миокарда, показало, что даже при использовании рациональной диеты, современного лечения (аспирин, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, статины) включение в терапию омега-3 ПНЖК достоверно уменьшает показатель смертности от ИБС, число случаев повторного инфаркта миокарда.

Наряду с положительным действием омега-3 ПНЖК при ИБС описаны многочисленные сведения о гипотензивном эффекте ЭПК и ДГК при артериальной гипертензии [24, 27].

Антилейкотриеновое (в отношении ЛТ 4 серии) свойство омега-3 ПНЖК явилось основой для серии работ по изучению эффективности этих препаратов при бронхиальной астме. В частности установлено, что в результате приема омега-3 ПНЖК у больных экзогенной (атопической) астмой уменьшаются проявления поздней астматической реакции, которая развивается через 6-8 часов после ингаляции антигена [6, 12].

Положительные результаты применения жиров морских рыб у больных атопической астмой были получены французскими учеными, назначавшими омега-3 ПНЖК в течение 12 месяцев [16]. Однако в ряде других исследований существенного клинического улучшения в течении астмы в результате применения омега-3 ПНЖК не наблюдалось [29].

Основой для изучения эффективности применения омега-3 ПНЖК при воспалительных заболеваниях с аутоиммунным механизмом явились их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. В настоящее время получено много сведений о положительном влиянии омега-3 ПНЖК при ревматоидном артрите [25], системной красной волчанке [10]. Под влиянием омега-3 ПНЖК отмечается снижение синтеза провоспалительных цитокинов, происходит активация протеинкиназы С, образуются эйкозаноиды альтернативного семейства, т.е. блокируются (замедляются) воспалительные реакции в очаге поражения, снижая отек тканей, клинически наблюдается обезболивающий эффект [11].

Отмечено положительное действие омега-3 ПНЖК при хроническом гломерулонефрите [3], в том числе с хронической почечной недостаточностью [5].

Ряд авторов указывает, что применение омега-3 ПНЖК клинически эффективно при псориазе, который рассматривается как своеобразный липоидоз (липонодоз) кожи. Положительный эффект препаратов рыбьего

жира отмечен практически у всех больных псориазом [20]. Получены хорошие результаты лечения больных красным плоским лишаем, атопическим дерматитом [14]. Есть доказательства того, что полиненасыщенные кислоты омега-3 фракции способствуют защите кожных покровов от ультрафиолетовых лучей и предотвращают развитие процессов, известных как фотостарение [14].

Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 типа обладают также достаточно выраженным противоопухолевым действием. Антисканцерогенное действие указанных жирных кислот объясняется различными механизмами. Они тормозят превращение арахидоновой кислоты в простагландины, которые стимулируют рост опухолей; ингибируют активность циклооксигеназы, липоксигеназы, протеинкиназы и фосфолипазы – ферментов, способствующих опухолевой трансформации. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 типа ингибируют активность циклооксигеназы как 1-го, так и 2-го типа. Одним из главных механизмов онкопрофилактического действия полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа является их способность конкурентно замещать полиненасыщенные жирные кислоты омега-6 типа в мембранах клеток и метаболических путях. Накопленные сведения позволяют предположить, что полиненасыщенные жирные кислоты омега-6 типа и их метаболиты промотируют канцерогенез и стимулируют опухолевый рост. У гренландских эскимосов, основу питания которых составляют рыба и морские животные, содержание полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа в клеточных мембранах очень высокое, а физико-химические свойства мембран приближаются к «функциональному эталону». Известно, что эскимосы Гренландии практически не болеют злокачественными опухолями. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 типа подавляют неопластическую трансформацию и пролиферацию клеток, стимулируют апоптоз, обладают антиангиогенным действием, ингибируют экспрессию онкогена Ras и активатор транскрипции протеин-1. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 типа подавляют пролиферацию клеток за счет влияния на ферменты и белки, отвечающие за внутриклеточные сигналы. В онкопрофилактическом действии полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа имеет значение их способность стимулировать иммунитет и нормализовать липидный обмен. Включение в диету больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемиями около 2 г полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа в день стимулировало реакции Т-клеточного иммунитета и оказывало гиполлипидемический эффект [1-30].

Препараты омега 3 показали высокую клиническую эффективность в лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Через несколько дней после начала приема исчезают боли и начинается заживление язвы [1, 8].

В ходе проведенных исследований была обнаружена связь между содержанием в мозге докозагексаеновой кислоты, уровнем мозговой активности и психическим здоровьем. Содержание в мембранах клеток мозга жирных кислот фракций омега-3 может меняться в зависимости от их потребления с пищей и влияет на передачу нервного импульса, а также образование простагландинов, т.е. на те жизненно важные процессы, которые поддерживают нормальное функционирование головного мозга. Было установлено, что рыбий жир увеличивает активность фермента – синтазы оксида азота – нейромедиатора в головном мозге. Кроме того, дети с низкими уровнями содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в головном мозге обладают меньшим уровнем интеллекта (в особенности с трудом решают математические задачи), а также страдают бессонницей. Имеются работы, в которых указывается, что омега-3 жирные кислоты нормализуют развитие нервной системы недоношенных девочек. В экспериментах на животных обнаружено, что у детенышей необратимо нарушалась способность к обучению, если у их матерей не хватало незаменимых жирных кислот типа омега 3 [1-26].

Зарубежные ученые пришли к выводу, что пища, содержащая жирные кислоты омега-3, снижает риск развития дегенерации желтого пятна (ДЖП), возрастного заболевания, являющегося главной причиной слепоты [12-30].

Таким образом, многочисленными клиническими исследованиями была установлена терапевтическая эффективность применения препаратов, содержащих незаменимые жирные кислоты при профилактике и лечении различных хронических, воспалительных и онкологических заболеваний. Кроме того, исследователи доказали, что омега-3 ПНЖК:

- являются предшественниками образующихся из них биологических регуляторов – эйкозаноидов, которые влияют на тонус кровеносных сосудов, препятствуют повышению артериального давления и развитию сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений;
- их производные также являются основным строительным материалом для мембран клеток головного мозга и сетчатки глаза;
- оказывают выраженное действие на свертывающую систему крови, способствуя снижению вязкости крови и подавляя тромбообразование;
- стимулируют иммунную систему организма, уменьшают проявления воспалительных и аллергических реакций.

Исходя из этого, по нашему мнению, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут быть успешно применены в акушерско-гинекологической практике при климактерическом синдроме, бесплодии, привычном невынашивании, гестозе, антифосфолипидном синдроме, фетоплацентарной недостаточности, а также при ведении предгравидарной подготовки.

Использование препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении бесплодия и в предгравидарном периоде, за счет широкого спектра его фармакологических эффектов (противовоспалительного,

антиагрегатного и др.) будет способствовать устранению хронических воспалительных процессов, нормализации иммунной и эндокринной дисфункции, а также улучшению агрегационной способности тромбоцитов и стабилизации гемостаза при наступлении планируемой беременности.

Применение препаратов, содержащих ЭПК и ДГК, при осложненном течении беременности, в частности гестозе, антифосфолипидном синдроме и фетоплацентарной недостаточности, будет способствовать понижению агрегации тромбоцитов и снижению вязкости крови, подавлению тромбообразования. Наряду с этим, указанные кислоты проникают через плацентарный барьер и обеспечивают полноценное развитие центральной нервной системы плода.

При устранении климактерических расстройств следует учитывать, что добавление в лечение полиненасыщенных жирных кислот омега 3 улучшает реологию крови, а также усвоение кальция и магния. Кроме этого, улучшается внимание, память, функция желез внутренней секреции (в первую очередь надпочечников и щитовидной железы), уменьшается проявление воспалительных и аллергических реакций, повышается иммунитет. Наряду с этим указанные жирные кислоты обладают онкопротекторным действием, являются профилактическим и лечебными средствами при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, а также веществами, нормализующими артериальное давление.

Таким образом, исходя из вышеуказанного следует, что необходимо проведение научных исследований по изучению применения препаратов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты при различных акушерских осложнениях и гинекологических заболеваниях, основанных на современных данных, полученных из других областей медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк В.К. Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 5-10.
2. Гончар К.С. Експериментальне дослідження застосування Текому у комплексній терапії туберкульозу легень // Сучасні інфекції. – 1999. – № 3. – С. 63-66.
3. Ладодо К.С., Левачев М.М., Наумова В.И. Опыт применения рыбьего жира «Полиен» в педиатрической практике // Вопросы питания. – 1996. – № 2. – С. 22-25.
4. Лещенко С.И. Деякі показники системи ейкозаноїдів у хворих на хронічне легеневе серце // Укр. пульмонол. журн. – 1999. – № 3. – С. 42-45.
5. Маслова Е.Я., Самсонов М.А., Погожева А.В. Изучение влияния полиненасыщенных жирных кислот омега-3 на клиничко-биохимические показатели и азотовыделительную функцию почек у больных с хронической почечной недостаточностью // Вопросы питания. – 1992. – № 5-6. – С. 15-19.
6. Масуев К.А. Влияние полиненасыщенных жирных кислот омега-3 класса на позднюю фазу аллергической реакции у больных бронхиальной астмой // Тер. архив. – 1997. – № 3. – С. 31-33.
7. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М., Сянь Цюнь Фу. Коррекция нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе с помощью диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1993. – № 4. – С. 343-345.
8. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Лещенко С.И., Морозова Н.А., Дзюблик Я.А. Перспективы применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Фарм. вісник. – 1999. – № 3. – С. 39-41.
9. Пыж М.В., Грацианский Н.А., Добровольский А.Б. Влияние диеты, обогащенной омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, на показатели фибринолитической системы крови у больных на начальных стадиях ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1993. – № 6. – С. 21-25.
10. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Принципы лечения антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке // Тер. архив. – 1998. – Т. 70, № 5. – С. 83-87.
11. Сорока Н.Ф. Обоснование применения Эйконола при ревматических заболеваниях // Мед. новости. – 1999. – № 4. – С. 47-50.
12. Arm J.P., Horton C.E., Dpur B.W. The effects of dietary supplementation with fish oil on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma // Am. Rev. Resp. Dis. – 1989. – Vol. 139. – P. 1395-1400.
13. Barcelli U.O., Glass-Greenwalt P., Pollak V.E. Enhancing effect of dietary supplementation with Omega-3 fatty acid on plasma fibrinolysis in normal subject // Thromb. Res. – 1985. – Vol. 39. – P. 307-312.
14. Bjerneboe A., Soyland E., Bjerneboe G.E. Effect of dietary supplementation licosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. – 1987. – Vol. 117. – P. 463-469.
15. Charnock J.S. Antiarrhythmic effects of fish oils // Simopoulos A.P., Kifer R.R., Martin R.E. eds. Health effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid in seafoods // World Rev. Nutr. Diet. – 1991. – Vol. 66. – P. 278-291.
16. Dry J., Vincent D. Effects of fish oil diet on asthma: Results of one year double-blind study // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 1991. – Vol. 95. – P. 156-157.
17. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns // Artic. Med. Res. – 1989. – Vol. 48. – P. 47-54.
18. Ernst E. Effects of n-3 fatty acids on blood rheology // J. Internal Med. – 1989. – Vol. 225 (Suppl. 1). – P. 129-132.

19. GISSI-Prevenzione Investigators Dietary Supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 447-455.
20. Gupta A.K., Ellis C.N., Tellnes D.C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* – 1989. – Vol. 120. – P. 801-807.
21. Harris W.S. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65 (5 Suppl). – P. 1645-1654.
22. Heemskerk J.W., Vossen R.C., van Dam-Mieras M.C. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 24-29.
23. Hirai A., Terano T., Saito H. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid in Japan // *Lands WEM, ed. Proceedings of the AOCS short course on polyunsaturated fatty acids and eicosano ids.* – Champaign, IL: American Oil Chemists' Society, 1987. – P. 9-24.
24. Knapp H.R. N-fatty acids and human hypertension // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 30-33.
25. Kremer J.M., Lawrence D.A., Pettrillo G.F. Effects of high-dose oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1107-1114.
26. Kromhout D., Bosschieter E.B., Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 1205-1209.
27. Morris M.C., Sacks F., Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 523-533.
28. Simopoulos A.P., Kifer R.R., Martin R.E. Health effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid in sea foods // *World Rev. Nutr. Diet.* – 1991. – Vol. 66, № 1. – P. 592.
29. Thien F.C., Mencia-Huerta J.M., Lee T.H. Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 1138-1143.
30. Weber P., Fischer S., von Schacky C. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoids formation in man // *Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's / Simopoulos A., Kifer R., Martin R., eds.* – Orlando, FL.: Academic press, 1986. – P. 227-238.

**Синчихин** Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000. г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 33-38-11, e-mail: agma@astranet.ru

**Мамнев** Олег Борисович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»



Е.Е. Андреева, Б.А. Шамгунова, Е.А. Попов, Л.В. Заклякова

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОЛЛИНОЗОВ ИЗ ЧИСЛА АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ HLA-DRB1 И DQB1

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

В работе приведены результаты собственных исследований, направленных на поиск иммуногенетических маркеров поллинозов из числа аллельных вариантов генов HLA класса II локусов DR и DQ у 61 больного данной патологией в Астраханской геногеографической зоне. Установлены маркеры высокого риска развития поллинозов из числа аллельных вариантов генов HLA II класса DRB1 и DQB1 и их гаплотипов.

**Ключевые слова:** поллинозы, HLA, гены, гаплотипы.

E.E. Andreeva, B.A. Shamgunova, E.A. Popov, L.V. Zaklyakova

## HLA-GENES DRB1 AND DQB1 AS IMMUNOGENETIC MARKERS OF POLLINOSIS

The article represents the results of own investigation of immunogenetic markers of pollinosis from a great number of alleles gene variants HLA class II of foci DR and DQ in 61 patients of such pathology in the Astrakhanian genogeographical zone. There were found out the markers of high risk of the development of pollinosis associated with the HLA class II alleles DRB I and DQB I and their haplotypes.

**Key words:** pollinosis, HLA, genes, haplotypes.

Проблема аллергических заболеваний остается одной из самых злободневных в современной медицине. Уже не вызывает сомнений тот факт, что предрасположенность к развитию аллергической патологии находится под генетическим контролем со стороны иммунной системы и кодируется определенными генами [1, 7, 13]. В конце XX – начале XXI века были проведены исследования с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в целях позиционного клонирования и изучения генов-кандидатов. Так, при изучении фенотипа бронхиальной астмы (БА) основными характеристиками являются атопия, гиперреактивность бронхов (ГРБ), эозинофилия и увеличение уровня IgE, как результат взаимодействия множественных генных вариантов [5].

В результате проведенных полногеномных исследований в репрезентативных выборках пациентов, страдающих различными формами атопии, были определены следующие кандидатные участки хромосом: 1p31, 1p32, 1p36, 2q14, 2q21-31, 3q32, 3p24.2-22, 4q35, 5p12, 5q23-33, 6p21.3-23, 7p14-15, 7q, 11p13, 11q13, 11q15, 11q21-23, 12q13-24, 13q31, 14q, 16q21, 16q23, 17p11.1-11.2, 17q12-21, 19q13, 20q13, 21q21 [15, 16, 19]. Число наиболее значимых генов-кандидатов, ассоциированных с развитием атопии, не превышает 150. Среди них наиболее значимыми являются недавно открытые гены ADAM33, PHF11, STAT6, DPP10 и GPRA, цитокиновые гены IL5 (аллель-703T), IL4 (аллель-590T), IL4RA (аллель-576R) и TNFA (аллель-308A), каждый из которых в отдельности может вносить лишь относительно небольшой вклад в общую генетическую подверженность к заболеванию [6, 9]. В целом же, на основании информации интернет-базы данных HuGENet выделяют общие (синтропные) гены аллергических заболеваний: HLA-DQB1, HLA-DRB1, IL4, IL4RA, MS4A2, HLA-DQA1, LTC4S, IL13, IL10, TGFB1. Функциональная сфера компетенции этих генов лежит, главным образом, в области инициации и регуляции иммунного ответа и воспаления [11, 12].

Но наиболее перспективным в плане поиска генетических маркеров предрасположенности к поллинозам многими учеными признается изучение особенностей распределения генов HLA и их продуктов у больных аллергическим ринитом (АР) и пыльцевой бронхиальной астмой (ПБА). Генетический статус в значительной степени определяет силу и характер иммунного ответа организма на чужеродный антиген, определяя не только сам факт развития атопии, но и ее клинический вариант, степень клинико-биохимической активности, возможные осложнения, ответ на специфическую терапию и вероятный исход [2, 4, 10, 14, 18].

Качественный прорыв в этом направлении связан с широким внедрением в конце XX – начале XXI века в медицинскую практику метода ПЦР, который позволяет производить на молекулярном уровне генное картирование определенных участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) – основного строительного генетического материала. Современные цитогенетические методики позволяют проводить исследование не только экспрессированных на клетках периферической крови антигенных детерминант, но и изучать строение и функции самих генов HLA. Внедрение в практику иммуногенетических лабораторий метода ПЦР дало новый импульс широкомасштабным исследованиям в рамках проблемы «HLA и болезни». Приоритетным стало изучение продуктов HLA локусов DR и DQ, в частности генов DRB1 и DQB1, обладающих наиболее выраженным аллельным полиморфизмом. Так, по данным международной информационной системы IMGT/HLA Database (The

international ImMunoGeneTics information system / Human Leucocyte Antigens) на 1 мая 2010 г. в мире идентифицировано 902 аллеля гена DRB1 и 112 аллелей гена DQB1 [17].

**Материалы и методы.** Для получения принципиально новых научных данных о существующих ассоциативных связях между продуктами комплекса HLA и поллинозами нами было решено провести поиск иммуногенетических маркеров предрасположенности и резистентности к АР и ПБА из числа специфичностей HLA класса II локусов DR и DQ в русской популяции астраханской геногеографической зоны. В качестве объекта исследования для иммуногенетического анализа нами была отобрана группа, в состав которой вошли 61 больной поллинозом, находившиеся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении Александро-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани в период с 2006 по 2008 гг.

Для дальнейшей статистической обработки полученных результатов в качестве контрольной группы были использованы два популяционных контроля. В качестве первой контрольной группы были использованы результаты ДНК-типирования аллелей HLA класса II локусов DR и DQ среди здорового населения в русской популяции г. Москвы, предоставленные отделом иммуногенетики ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России». Контрольную группу составили 300 здоровых доноров крови – коренных жителей г. Москвы русской национальности (табл. 1). Вторую контрольную группу составили 94 здоровых человека – коренных жителей Астраханской геногеографической зоны русской национальности. Данные аллельного полиморфизма HLA в настоящей контрольной группе по результатам ДНК-типирования аллелей HLA класса II локусов DR и DQ опубликованы в 2005 году в журнале «Иммунология» совместной группой научных сотрудников ФГУ «НИИ по изучению лепры Росздрава» и отделом иммуногенетики ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» [3, 8].

Частота регистрации аллельных вариантов генов DRB1 и DQB1 у больных поллинозами и в контрольных группах 1 и 2 представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Частота регистрации аллелей генов DRB1 и DQB1 у больных поллинозом и в контрольных группах**

Аллели HLA	Контроль-1 г. Москва n=300		Контроль-2 г. Астрахань n=94		Больные поллинозами n=61	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
DRB1*01	56	18,7	14	14,9	7	11,5
DRB1*15(02)	75	25,0	27	28,7	25	41,0
DRB1*16(02)	38	12,7	5	5,3	5	8,2
DRB1*17(03)	46	15,3	10	10,6	11	18,0
DRB1*04	58	19,3	19	20,2	10	16,4
DRB1*11(05)	75	25,0	31	32,9	15	24,6
DRB1*12(05)	15	5,0	3	3,2	2	3,3
DRB1*13(06)	77	25,7	36	38,3	12	19,7
DRB1*14(06)	14	4,7	0	0,0	1	1,6
DRB1*07	78	26,0	30	31,9	13	21,3
DRB1*08	10	3,3	4	4,3	11	18,0
DRB1*09	4	1,3	5	5,3	1	1,6
DRB1*10	8	2,7	3	3,2	1	1,6
DRB1*x	46	15,3	-	-	8	13,1
DQB1*0201	101	33,7	39	41,5	22	36,1
DQB1*0301	118	39,3	49	52,1	15	24,6
DQB1*0302	47	15,7	12	12,8	3	4,9
DQB1*0303	20	6,7	7	7,5	2	3,3
DQB1*0304	1	0,3	0	-	1	1,6
DQB1*0305	0	0,0	0	0,0	0	0,0
DQB1*0401/02	10	3,3	4	4,3	8	13,1
DQB1*05	113	37,7	21	22,3	21	34,4
DQB1*06	126	42,0	53	56,4	27	44,3
DQB1*x	64	21,3	-	-	23	37,7

**Результаты исследования.** В анализируемой выборке больных поллинозами определялись 13 групп аллельных вариантов гена DRB1 и 9 аллельных вариантов гена DQB1.

Уровень регистрации большей части групп аллелей гена DRB1 и аллелей гена DQB1 в анализируемой выборке больных поллинозами практически не отличался от такового как в контроле-1, так и в контроле-2. Так, практически с одинаковой частотой во всех трех группах типировались группы аллелей HLA-DRB1\*04 (19,3% в контроле-1; 20,2% в контроле-2; 16,4% в группе больных поллинозами) и DRB1\*12(05) (5,0%; 3,2% и 3,3% соответственно), аллель DQB1\*0303 (6,7%; 7,5% и 3,3% соответственно). Для ряда аллелей HLA эти частотные изменения между выборками были незначительными и составили не более 3-5%. Так, с умеренной разницей в частоте в трех группах типировались группы аллелей HLA-DRB1\*01 (18,7% в контроле-1; 14,9% в контроле-2 и 11,5% в группе больных поллинозами), DRB1\*16(02) (12,7%; 5,3% и 8,2%), DRB1\*11(05) (25,0%; 32,9% и

24,6%), DRB1\*09 (1,3%; 5,3% и 1,6%), DRB1\*10 (2,7%; 3,2% и 1,6% соответственно), а также аллельные варианты DQB1\*0201 (33,7%; 41,5% и 36,1%) и DQB1\*06 (42,0%; 56,4% и 44,3%).

Вместе с тем, для некоторых аллелей в анализируемой выборке нами установлены изменения частотных характеристик как в сторону их увеличения, так и в сторону их снижения как по сравнению с аналогичными показателями в обеих группах контроля, так и по сравнению с одним из контролей. Так, у больных поллинозами зафиксировано значительное повышение уровня следующих специфичностей HLA локусов DR и DQ:

- группы аллелей DRB1\*15(02) до 41,0% против 25,0% в контроле-1 и 28,7% в контроле-2;
- группы аллелей DRB1\*17(03) до 18,0% против 10,6% в контроле-2;
- группы аллелей DRB1\*08 до 18,0% против 3,3% в контроле-1 и 4,3% в контроле-2;
- аллеля DQB1\*0401/02 до 13,1% против 3,3% в контроле-1 и 4,3% в контроле-2;
- аллеля DQB1\*05 до 13,1% против 4,3% в контроле-2.

Кроме того, в группе больных поллинозами зафиксировано значительное снижение частоты регистрации следующих специфичностей HLA:

- группы аллелей DRB1\*13(06) до 19,7% против 25,7% в контроле-1 и 38,3% в контроле-2;
- группы аллелей DRB1\*07 до 21,3% против 31,9% в контроле-2;
- аллеля DQB1\*0302 до 4,9% против 15,7% в контроле-1 и 12,8% в контроле-2.

Последующий иммуногенетический анализ и статистическая обработка полученных результатов проводились отдельно в каждом локусе HLA. На первом этапе нами проанализирован характер изменений частотных характеристик групп аллелей гена DRB1 и статистическая значимость этих изменений (табл. 2).

Таблица 2

**Степень достоверности, RR, EF и PF в установленных ассоциациях поллинозов и групп аллелей DRB1**

Группа аллелей HLA	Поллинозы n=61	Контроль-1 (г. Москва) n=300				Контроль-2 (г. Астрахань) n=94			
		%	$\chi^2$	RR	EF/PF	%	$\chi^2$	RR	EF/PF
DRB1*01	11,5	18,7	2,353	0,59	-	14,9	0,719	0,76	-
DRB1*15(02)	41,0	25,0	5,693	2,09	0,21	28,7	2,975	1,72	0,11
DRB1*16(02)	8,2	12,7	1,438	0,66	-	5,3	0,143	1,58	-
DRB1*17(03)	18,0	15,3	0,112	1,25	-	10,6	1,153	1,83	-
DRB1*04	16,4	19,3	0,511	0,85	-	20,2	0,650	0,79	-
DRB1*11(05)	24,6	25,0	0,053	0,99	-	32,9	1,682	0,67	-
DRB1*12(05)	3,3	5,0	0,828	0,77	-	3,2	0,180	1,11	-
DRB1*13(06)	19,7	25,7	1,330	0,73	0,07	38,3	6,906	0,41	0,12
DRB1*14(06)	1,6	4,7	2,050	0,49	-	0,0	0,048	4,69	-
DRB1*07	21,3	26,0	0,860	0,79	-	31,9	2,638	0,59	-
DRB1*08	18,0	3,3	17,399	6,30	0,15	4,3	6,535	4,58	0,14
DRB1*09	1,6	1,3	0,172	1,63	-	5,3	2,517	0,40	-
DRB1*10	1,6	2,7	0,846	0,85	-	3,2	1,241	0,65	-
DRB1*х	13,1	15,3	0,409	0,87	-	-	-	-	-

Так, статистически значимым было повышение в группе больных поллинозами уровня регистрации группы аллелей HLA-DRB1\*08 до 18,0% против 3,3% в контроле-1 ( $\chi^2=17,399$ ;  $p<0,0005$ ;  $p_c<0,025$ ) и 4,3% в контроле-2 ( $\chi^2=6,535$ ;  $p<0,05$ ). Высокие цифры относительного риска ( $RR_1=6,30$  и  $RR_2=4,58$ ) и достаточно значимые показатели этиологической фракции ( $EF_1=0,15$  и  $EF_2=0,14$ ) указывают на первичный характер установленных ассоциаций между присутствием в фенотипе индивидуума группы аллелей HLA-DRB1\*08 и фактом наличия у него такого заболевания как поллиноз.

Кроме того, зарегистрировано достоверное увеличение частоты группы аллелей HLA-DRB1\*15 (сплит группы аллелей DRB1\*02) до 41,0% против 25,0% в контроле-1 ( $\chi^2=5,693$ ;  $p<0,05$ ) с умеренным показателем относительного риска ( $RR_1=2,09$ ), но с достаточно высоким показателем атрибутивного риска ( $EF_1=0,21$ ). Но по сравнению с астраханским контролем увеличение уровня типирования в группе больных поллинозами группы аллелей HLA-DRB1\*15 было статистически недостоверным, хотя и приближалось к таковому (41,0%>28,7%;  $\chi^2=2,975$ ;  $p>0,05$ ), и сопровождалось достаточно низкими показателями силы и направленности этих изменений ( $RR_2=1,72$ ;  $EF_2=0,11$ ).

Достоверно реже, по сравнению с контролем-2, у больных поллинозами типировалась группа аллелей HLA-DRB1\*13(06) – в 19,7% случаев против 38,3% контроле-2 ( $\chi^2=6,906$ ;  $p<0,05$ ). Выявленные изменения характеризовались достаточно значимыми показателями относительного риска ( $RR_2=0,41$ ) и превентивной фракции ( $PF_2=0,12$ ), что указывает на первичный характер установленной ассоциации. При сравнении же с контролем-1 указанные частотные изменения для HLA-DRB1\*13(06) в группе больных поллинозами были статистически недостоверными (19,7%<25,7%;  $RR_1=0,73$ ;  $PF_1=0,07$ ;  $\chi^2=1,330$ ;  $p>0,05$ ) из-за более низкого уровня этой группы аллелей в московском контроле по сравнению с астраханским (25,7%<38,3%).

Итак, по результатам ДНК-типирования нами установлена прямая положительная ассоциация полиноза с группой аллелей HLA-DRB1\*08 и отрицательная – с HLA-DRB1\*13(06). Кроме того, в дальнейший анализ по поиску маркеров предрасположенности к АР и БА целесообразно включить и специфичность HLA-DRB1\*15, несмотря на то, что установленная для нее положительная ассоциация являлась статистически значимой при сравнении лишь с контролем-1, а при сравнении с контролем-2 приближалась к таковой.

На втором этапе изучался характер изменений частотных характеристик аллелей гена DQB1 и их статистическая значимость. Уровень регистрации аллельных вариантов гена DQB1 и основные показатели силы и направленности установленных ассоциаций представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Степень достоверности, RR, EF и PF в установленных ассоциациях полинозов и аллелей DQB1**

Аллели HLA	Полинозы n=61	Контроль-1 (г. Москва) n=300				Контроль-2 (г. Астрахань) n=94			
		%	$\chi^2$	RR	EF/PF	%	$\chi^2$	RR	EF/PF
DQB1*0201	36,1	33,7	0,045	1,12	-	41,5	0,712	0,80	-
DQB1*0301	24,6	39,3	5,390	0,51	0,19	52,1	12,736	0,31	0,36
DQB1*0302	4,9	15,7	5,850	0,32	0,09	12,8	3,982	0,40	0,08
DQB1*0303	3,3	6,7	1,695	0,57	-	7,5	2,061	0,49	-
DQB1*0304	1,6	0,3	0,094	4,95	-	-	-	-	-
DQB1*0305	0,0	0,0	-	-	-	0,0	-	-	-
DQB1*0401/02	13,1	3,3	8,277	4,40	0,16	4,3	3,919	3,20	0,14
DQB1*05	34,4	37,7	0,388	0,88	-	22,3	2,158	1,81	-
DQB1*06	44,3	42,0	0,034	1,10	-	56,4	2,689	0,62	-
DQB1*x	37,7	21,3	6,560	2,24	0,21	-	-	-	-

Анализ аллельного полиморфизма гена DQB1 в группе больных полинозами показал достоверное повышение частоты HLA-DQB1\*0401/02 до 13,1% против 3,3% в контроле-1 ( $\chi^2=8,277$ ;  $p_c<0,05$ ). Более чем четырехкратное повышение показателя относительного риска ( $RR_1=4,40$ ) и достаточно значимый уровень этиологической фракции ( $EF_1=0,16$ ) указывают на первичный характер установленных ассоциаций между присутствием в HLA-фенотипе индивидуума аллеля DQB1\*0401/02 и фактом наличия у него полиноза. По сравнению с контрольной группой-2 повышение уровня регистрации аллеля DQB1\*0401/02 у больных полинозами также было статистически достоверным ( $13,1\%>4,3\%$ ;  $\chi^2=3,919$ ;  $p_c<0,05$ ) и сопровождалось достаточно значимыми показателями силы и направленности установленных закономерностей ( $RR_2=3,20$ ;  $EF_2=0,14$ ). Обращает на себя внимание достоверное повышение среди больных полинозами удельного веса пациентов – гомозиготных носителей аллелей гена DQB1 до 37,7% по сравнению с 21,3% в контроле-1 ( $RR_1=2,24$ ;  $EF_1=0,21$ ;  $\chi^2=6,560$ ;  $p_c<0,05$ ).

Кроме того, в группе больных полинозами нами зарегистрировано статистически значимое снижение уровня регистрации аллеля HLA-DQB1\*0301 до 24,6% против 39,3% в контроле-1 ( $\chi^2=5,390$ ;  $p_c<0,05$ ) и 52,1% в контроле-2 ( $\chi^2=12,736$ ;  $p_c<0,0025$ ;  $p_c<0,05$ ). Достаточно низкие цифры относительного риска ( $RR_1=0,51$  и, особенно,  $RR_2=0,31$ ) и высокие показатели превентивной фракции ( $PF_1=0,19$  и, особенно,  $PF_2=0,36$ ) указывают на первичный характер установленных ассоциативных связей между отсутствием в фенотипе индивидуума аллельного варианта HLA-DQB1\*0301 и фактом наличия у него такого заболевания как полиноз.

Аналогичные изменения в анализируемой выборке зафиксированы и для аллельного варианта HLA-DQB1\*0302, который типировался достоверно реже как по сравнению с контролем-1 ( $4,9\%<15,7\%$ ;  $\chi^2=5,850$ ;  $p_c<0,05$ ), так и, практически, по сравнению с контролем-2 ( $4,9\%<12,8\%$ ;  $\chi^2=3,982$ ;  $p_c<0,05$ ). Значимые цифры отношения рисков ( $RR_1=0,32$  и  $RR_2=0,40$ ) сопровождалась низкими показателями превентивной фракции ( $PF_1=0,09$  и  $PF_2=0,08$ ) за счет умеренной частоты регистрации данного аллеля среди здоровых лиц в московской и астраханской геногеографических зонах.

Таким образом, нами установлена первичная положительная ассоциация полинозов с аллельным вариантом HLA-DQB1\*0401/02 и отрицательная – с аллелями DQB1\*0301 и DQB1\*0302.

По результатам статистической обработки общее количество возможных двулокусных гаплотипических сочетаний в группе больных полинозами составило 87 гаплотипов, включающих аллели генов DRB1 и DQB1. В контрольной группе-1 (300 чел.) количество возможных гаплотипов составило 216. Сравнительный анализ частоты гаплотипов между группой больных полинозами и контролем-1 показал следующие различия. Так, у больных полинозами зарегистрировано статистически значимое повышение частоты следующих гаплотипов:

- DRB1\*08/DQB1\*0401/02 ( $8,2\%>1,67\%$ ;  $RR=8,27$ ;  $EF=0,07$ ;  $\chi^2=9,023$ ;  $p_c<0,05$ );
- DRB1\*08/DQB1\*05 ( $11,5\%>2,33\%$ ;  $RR=7,39$ ;  $EF=0,10$ ;  $\chi^2=12,278$ ;  $p_c<0,05$ );
- DRB1\*17/DQB1\*0401/02 ( $6,6\%>1,33\%$ ;  $RR=9,34$ ;  $EF=0,06$ ;  $\chi^2=7,460$ ;  $p_c<0,05$ ).

Кроме того, нами зафиксировано достоверное снижение частоты следующих гаплотипов:

- DRB1\*07/DQB1\*0301 ( $6,6\%<26,0\%$ ;  $RR=0,22$ ;  $PF=0,18$ ;  $\chi^2=12,051$ ;  $p_c<0,05$ );
- DRB1\*13/DQB1\*0301 ( $4,9\%<21,0\%$ ;  $RR=0,23$ ;  $PF=0,15$ ;  $\chi^2=9,885$ ;  $p_c<0,05$ );
- DRB1\*13/DQB1\*06 ( $9,8\%<29,7\%$ ;  $RR=0,29$ ;  $PF=0,20$ ;  $\chi^2=11,329$ ;  $p_c<0,05$ ).

**Выводы.** Иммуногенетическими маркерами повышенного риска развития поллинозов являются группы аллелей HLA-DRB1\*08 и DQB1\*0401/02, а также двулокусные гаплотипы DRB1\*08/DQB1\*0401/02, DRB1\*08/DQB1\*05 и DRB1\*17/DQB1\*0401/02. Резистентность к развитию поллинозов обусловлена наличием в фенотипе индивидуума группы аллелей HLA-DRB1\*13(06), специфичностей DQB1\*0301, DQB1\*0302 и гаплотипов HLA-DRB1\*07/DQB1\*0301, DRB1\*13/DQB1\*0301, DRB1\*13/DQB1\*06.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В. [и др.]. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7, – № 10. – С. 3-13.
2. Богорад А.Е. Фармакогенетика бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 9-16.
3. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П., Хайтов Р.М. [и др.]. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. I. Русские // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 260-263.
4. Левитан Б.Н., Попов Е.А. Современные аспекты клинической иммуногенетики. – Астрахань: Издательство АГМА, 2004. – 236 с.
5. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Роль генетических маркеров в ранней диагностике атопических заболеваний // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 87-89.
6. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема М.А. Полиморфизм гена белка STAT6 и бронхиальная астма // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90. – № 1. – С. 102-109.
7. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А. [и др.]. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики) – Тверь: ООО «Издательство «Триада». – 2005. – Т. 2. – 560 с.
8. Сароянц Л.В., Болдырева М.Н., Гуськова И.А. Иммуногенетические маркеры предрасположенности к лепре у русских жителей Астраханского региона // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 263-267.
9. Федосеев Г.Б., Петрова М.А., Трофимов В.И. Возможности доклинической диагностики и математического прогнозирования риска возникновения бронхиальной астмы // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 35-40.
10. Федосеев Г.Б., Петрова М.А., Тотолян А.А. Значение иммуногенетических особенностей организма в формировании и развитии бронхиальной астмы // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 63, № 10. – С. 14-18.
11. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям // Молекулярная медицина. – 2007. – № 3. – С. 26-35.
12. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены аллергических заболеваний // Генетика. – 2010. – Т. 46, № 2. – С. 224-229.
13. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 8. – С. 7-16.
14. Brewerton D.A. Discovery: HLA and disease // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 15, № 4. – P. 369-373.
15. Cakebread J.A., Haitchi H.M., Holloway J.W. [et al.]. The role of ADAM33 in the pathogenesis of asthma // Springer Semin. Immunopathol. – 2004. – Vol. 25. – № 3-4. – P. 361-375.
16. Gao P.S., Huang S.K. Genetic aspects of asthma // Panminerva Med. – 2004. – Vol. 46, № 2. – P. 121-134.
17. Marsh S.G. Nomenclature for factors of the HLA system, update January 2010 // Tissue Antigens. – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 161-164.
18. Movahedi M., Moin M., Gharagozlu M. [et al.]. Association of HLA class II alleles with childhood asthma and Total IgE levels // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 215-220.
19. Powell R.M., Hamilton L.M., Holgate S.T. [et al.]. ADAM33: a novel therapeutic target for asthma // Expert. Opin. Ther. Targets. – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 485-494.

**Андреева** Елена Евгеньевна, ассистент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Шамгунова** Белла Амановна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Попов** Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Заклякова** Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

М.И. Гурьянов

## НЕУСВОЕНИЕ РИТМА НА ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА СОБАКИ

Тобольская биостанция Российской академии наук

Фибрилляция желудочков сердца собаки характеризуется неусвоением ритма с регистрацией на электрокардиограмме осцилляций в частотных диапазонах дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов электроэнцефалограммы. Неусвоение ритма с бездоминантной частотной структурой и наибольшим удельным весом частот альфа-, гамма- и бета-ритмов отражает полный распад функциональной целостности миокарда на терминальной стадии фибрилляции желудочков.

**Ключевые слова:** фибрилляция желудочков, неусвоение ритма.

M.I. Guryanov

## RHYTHM NON-ASSIMILATION DURING TERMINAL PHASE OF CANINE HEART VENTRICULAR FIBRILLATION

Canine heart ventricular fibrillation is characterized by rhythm non-assimilation with electrocardiographic registration of oscillations in the frequency range of delta-, theta-, alpha-, beta- and gamma-rhythms of electroencephalogram. Rhythm non-assimilation with undominant frequency structure with the most big specific gravity of alpha-, gamma- and beta-rhythms reflects complete disintegration of functional integrity of myocardium on terminal phase of heart ventricular fibrillation.

**Key words:** ventricular fibrillation, rhythm non assimilation.

**Введение.** Фибрилляция желудочков является основной причиной внезапной сердечной смерти и требует немедленных реанимационных мероприятий [1, 9]. Тактика лечения и выживаемость при фибрилляции желудочков зависит от стадии и длительности фибрилляции. На начальных стадиях фибрилляции электрическая дефибрилляция способна привести к восстановлению эффективной работы сердца. На более поздних стадиях фибрилляции, включая терминальную стадию фибрилляции, в первую очередь, следует проводить сердечно-легочную реанимацию [1].

Известна классификация стадий фибрилляции желудочков по Н.Л. Гурвичу в эксперименте у собак, в которой стадии фибрилляции определяют по анализу чередования ритмичных и аритмичных осцилляций на электрокардиограмме [4, 7]. Терминальной стадии фибрилляции соответствуют четвертая и пятая стадии фибрилляции по Н.Л. Гурвичу. Анализ ритмичных и аритмичных фибриллярных осцилляций не является достаточно объективным. Поэтому классификацию по Н.Л. Гурвичу нельзя использовать для точной (количественной) диагностики терминальной стадии фибрилляции, например, в автоматических дефибрилляторах, получающих широкое распространение в лечебной практике [9]. Поэтому актуальным является точный количественный анализ терминальной стадии фибрилляции, применимый для объективной диагностики терминальной стадии фибрилляции.

Известно, что фибрилляция желудочков сердца развивается в порядке неусвоения ритма [2, 4]. Целью работы было изучение неусвоения ритма на терминальной стадии фибрилляции желудочков сердца собаки.

**Материалы и методы.** Было поставлено 25 острых опытов на беспородных собаках обоего пола весом от 15 до 35 кг. Каждой собаке проводилось общее обезболивание внутримышечным введением препарата золетил из расчета 20 мг/кг. Через 5-10 мин регистрировали в течение 2-3 мин электрокардиограмму в стандартных отведениях через электроды, вколотые в конечности собаки. Через электроды, вколотые в грудную клетку в области сердца, пропускали в течение 2-3 с переменный ток 50 Гц и 30 В, что приводило к развитию фибрилляции желудочков во всех опытах. Известно, что данная процедура всегда приводит к развитию фибрилляции желудочков сердца собаки [4]. Через 2-5 с от начала электростимуляции сердца регистрировали электрокардиограмму при фибрилляции желудочков на электроэнцефалографе «NeuroS-4U» фирмы «Нейроботикс» (РФ) при частоте оцифровки 500 Гц и записывали в файл формата «edf32».

Проводили частотный анализ односекундных отрезков электрокардиограммы методом быстрого преобразования Фурье, используя компьютерную программу «Неокортес 2.1» фирмы «Нейроботикс». Частотный анализ электрокардиограммы проводили в диапазоне частот 1-40 Гц, сгруппированных в дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы. Дельта-ритм нашего анализа включал частоты 1-3 Гц, тета-ритм – 4-7 Гц, альфа-ритм – 8-12 Гц, бета-ритм – 13-17 Гц и гамма-ритм – 18-40 Гц. Частотные диапазоны дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов нашего анализа соответствуют частотным диапазонам дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов электроэнцефалограммы [3, 6]. Полученный цифровой материал был статистически обработан с вычислением средней величины (M) и ошибки средней (m).

**Результаты и обсуждение.** На рис. 1 приведены типичные отрезки электрокардиограммы на 480-483, 600-603 и 720-723-й секундах фибрилляции желудочков. Как видно на рис. 1, на 480-723-й секундах фибрилля-

ции на электрокардиограмме регистрируются нестабильные полиморфные осцилляции частотой от 1 до 25 Гц. Амплитуда осцилляций неуклонно снижается от 0,1-0,9 мВ на 480-483-й секундах фибрилляции до 0,1-0,4 мВ на 720-723-й секундах.

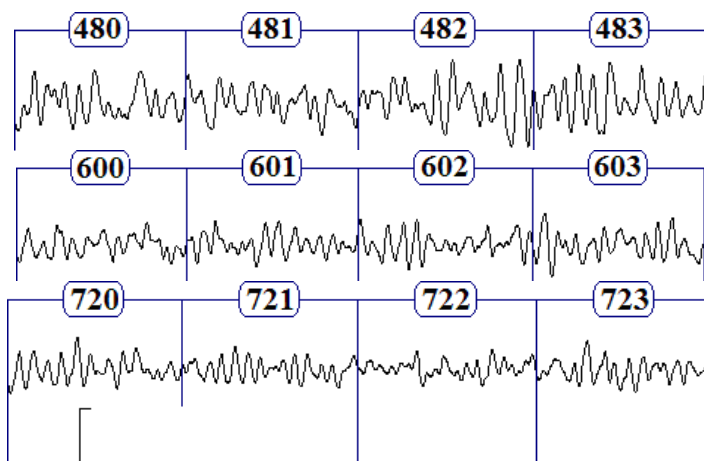


Рис. 1. Электрокардиограмма собаки в III стандартном отведении на 480-483, 600-603 и 720-723-й секундах фибрилляции желудочков. Электрокардиограмма разделена на отрезки 1 с. Калибровка: 0,7 мВ, 1 с

Приведенные факты свидетельствуют о том, что терминальная стадия фибрилляции желудочков характеризуется неувоением ритма по биоэлектрической функции сердца: на электрокардиограмме регистрируются нестабильные осцилляции частотой от 2 до 25 Гц и амплитудой от 0,1 до 0,9 мВ. Частота и амплитуда осцилляций изменяется в односекундных отрезках электрокардиограммы, поэтому точный количественный анализ неувоения ритма на терминальной стадии фибрилляции является трудной задачей.

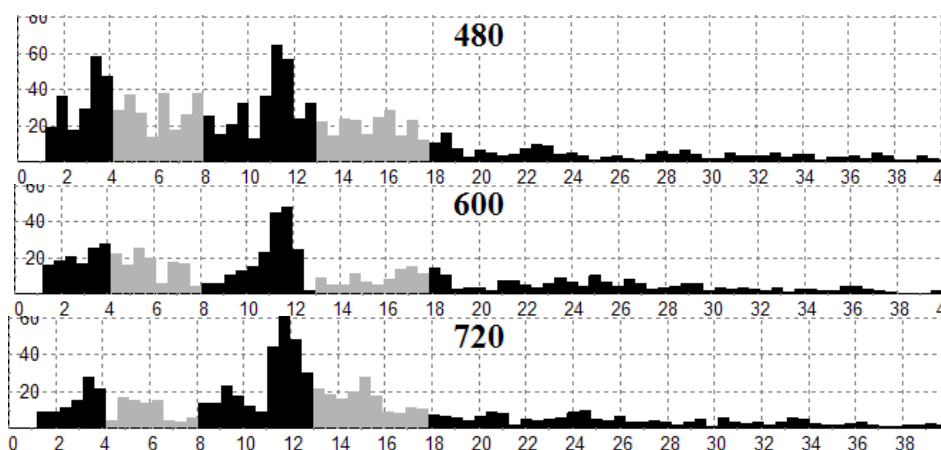


Рис. 2. Спектральная мощность дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов электрокардиограммы собаки в III стандартном отведении на 480, 600 и 720-й секундах фибрилляции желудочков. Дельта-, альфа- и гамма-ритмы выделены черным цветом; тета- и бета-ритмы – оттенком серого. По оси абсцисс – частота, Гц; по оси ординат – мощность, мВ

В электроэнцефалографии разработана методика количественного анализа осцилляций частотой от 2 до 25 Гц, регистрируемых на электроэнцефалограмме [3]. Методика частотного анализа электрокардиограммы в частотных диапазонах дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов электроэнцефалограммы позволяет точно (количественно) описать частотную структуру неувоения ритма на 480-735-й секундах фибрилляции желудочков.

На рис. 2 приведены типичные спектрограммы односекундных отрезков электрокардиограммы на 480, 600 и 720-й секундах фибрилляции желудочков. Как видно на рис. 2, спектральная амплитуда (мощность) распределена довольно равномерно в диапазонах частот дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов.

Цифровой материал, полученный при частотном анализе электрокардиограммы в ритмах электроэнцефалограммы, приведен в таблице 1. Из таблицы 1 видно, что на 480-735-й секундах фибрилляции альфа-ритм содержит в среднем от 27±1,2 до 31±1,2% спектральной мощности. Гамма-ритм содержит от 22±0,8 до 28±0,8% спектральной мощности. Бета- и тета-ритм содержат от 15±0,8 до 20±0,9 % спектральной мощности. Таким образом, в частотной структуре неувоения ритма нет доминирующего ритма. Спектральная мощность альфа- и гамма-ритмов является наибольшей в бездоминантной частотной структуре электрокардиограммы на терминальной стадии фибрилляции желудочков.

Известно, что на терминальной стадии фибрилляции кардиомиоциты генерируют ритмичные потенциа-

лы действия частотой 1-2 Гц [8]. При этом на электрокардиограмме регистрируются хаотичные осцилляции частотой 2-25 Гц (рис. 1). Данный факт свидетельствует о том, что кардиомиоциты работают независимо друг от друга и генерируют случайный суммарный процесс. Таким образом, терминальная стадия фибрилляции желудочков характеризуется полным распадом функциональной целостности миокарда.

Таблица 1

**Средняя спектральная мощность дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов в процентах к сумме мощности этих ритмов электрокардиограммы собаки на 480-495, 600-615 и 720-735-й секундах фибрилляции желудочков**

Интервал фибрилляции	Мощность ритмов, %				
	Дельта	Тета	Альфа	Бета	Гамма
480-495 с	12±1,0	17±0,9	31±1,2	18±1,0	22±0,8
600-615 с	12±0,7	15±0,8	28±0,7	20±0,9	25±0,6
720-735 с	11±0,7	17±0,9	27±1,2	20±1,1	28±0,8

Изменения на электрокардиограмме связаны, по-видимому, с глубоким угнетением проведения в рабочем и специализированном миокарде желудочков под влиянием ишемии на терминальной стадии фибрилляции [10, 11].

Таким образом, в данной работе впервые показано, что частотный анализ электрокардиограммы в ритмах электроэнцефалограммы позволяет точно (количественно) характеризовать терминальную стадию фибрилляции желудочков. По результатам работы получен патент [5], применимый для объективной диагностики терминальной стадии фибрилляции желудочков.

**Выводы:**

1. Фибрилляция желудочков сердца собаки характеризуется неувоением ритма с регистрацией на электрокардиограмме нестабильных (неувоенных) осцилляций в частотных диапазонах дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмов электроэнцефалограммы.
2. Неувоение ритма с бездоминантной частотной структурой и наибольшим удельным весом частот альфа- и гамма-ритмов отражает полный распад функциональной целостности миокарда на терминальной стадии фибрилляции желудочков.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Востриков В.А. Сердечно-легочная реанимация и неотложная кардиологическая помощь при внезапном прекращении эффективной сердечной деятельности (догоспитальный и госпитальный этапы). Часть 1 // Клини. анестезиол. реаниматол. – 2007. – № 4. – С. 2-7.
2. Востриков В.А., Богусевич М.С. Патогенез, клиника и лечение электротравмы // Труды Филиала НИИ общей реаниматологии РАМН. – Новокузнецк, 2001. – Т. 2. – С. 3-16.
3. Гордеев С.А. Особенности биоэлектрической активности мозга при высоком уровне тревожности человека // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 4. – С. 11-17.
4. Гурвич Н.Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. – М.: Медицина, 1975. – 231 с.
5. Гурьянов М.И. Способ диагностики стадий фибрилляции желудочков сердца // пат. 373849 Рос. Федерации № 2008123651/14; заявл. 10.06.08; опубл. 27.11.09, Бюл. № 33. – 9 с.
6. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2004 – 488 с.
7. Иванов Г.Г., Востриков В.А. Фибрилляция желудочков и желудочковые тахикардии – базовые положения и диагностические критерии // Материалы 10-й научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». – М., 2008. – С. 300-311.
8. Косицкий Г.И., Хаспекова Н.Б., Кобрин В.И. Синхронная регистрация потенциалов действия отдельных клеток миокарда при фибрилляции желудочков сердца // Кардиология. – 1972. – Т. 12, № 9. – С. 18-24.
9. Ревитшвили А.Ш., Неминущий Н.М. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти // Вестн. аритмол. – 2007. – № 47. – С. 42-47.
10. Janse M.J., Rosen M.R. History of arrhythmias // Hand. Exp. Pharmacol. – 2006. – Vol. 171. – P. 1-39.
11. Li L., Jin Q., Huang J. [et al.]. Intramural foci during long duration fibrillation in the pig ventricle // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102. – P. 1256-1264.

**Гурьянов** Марат Ильич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Тобольской биостанции РАН, Россия, 626150, Тюменская область, г. Тобольск, ул. Академика Юрия Осипова, 15, тел.: 8-919-938-1362; e-mail: mgurianov@yandex.ru



Г.А. Дроздова<sup>1</sup>, В.Ф. Мустяца<sup>1</sup>, Ю.А. Белоус<sup>1</sup>, И.А. Комаревцева<sup>2</sup>, Е.В. Комаревцева<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет, г. Луганск

Изучено влияние даларгина на активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в клетках почек при гиперпродукции оксида азота. В эксперименте установлено нарушение активности ферментов: активация анаэробного гликолиза и угнетение антиоксидантной системы. Даларгин оказывал положительное действие – антигипоксическое и антирадикальное – на активность лактатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы в клетках почек при гиперпродукции оксида азота.

**Ключевые слова:** даларгин, СОД, ЛДГ, оксид азота, почки.

G.A. Drozdova, V.F. Mustyatsa, Yu.A. Belous, I.A. Komarevtseva, E.V. Komarevtseva

### THE INFLUENCE OF DALARGINUM ON THE ACTIVITY OF A SOD AND LDG IN CONDITIONS OF HIGH PRODUCTION OF NITRIC OXIDE

The influence of dalarginum on the activity of enzymes SOD and LDG in cells of kidneys was investigated in the production of nitric oxide. In the experiment the infringement of enzymes activity was installed: the activation of anaerobic glycolysis and oppression of the antioxidant system. Positive action of dalarginum – antihypoxidal and antiradical – on the activity of LDG and SOD in cells of kidneys in the production of nitric was received.

**Key words:** dalarginum, SOD, LDG, nitric oxide, kidneys.

Образование свободных радикалов – постоянно происходящий в организме процесс, физиологически сбалансированный за счет активности эндогенных антиоксидантных систем. Однако, при экстремальном увеличении продукции свободных радикалов вследствие прооксидантных воздействий и роли несостоятельности антиоксидантной защиты развивается окислительный стресс, сопровождающийся повреждением белков, липидов и ДНК [2].

Оксид азота является самым стабильным из свободных радикалов. Превращение NO из физиологического регулятора в токсический агент происходит в результате взаимодействия NO с супероксиданионом и образования ONOO<sup>-</sup> (пероксинитрита) [7], который сам и продукты его распада протонированной формы повреждают или разрушают биологические структуры путем их окисления.

Эндогенные окислительные повреждения макромолекул играют ведущую роль в развитии целого ряда заболеваний.

На сегодня установлено, что ряд почечных патологий протекает с нарушением синтеза и/или выделения NO [3]. Как было установлено в наших исследованиях [5], экспериментальная острая почечная недостаточность (ОПН) сопровождается гиперпродукцией NO. Наиболее распространенное в физиологических условиях проявление цитотоксического действия NO – это инициация апоптоза [10]. Также высокие дозы NO вызывают некроз клетки, что связано, прежде всего, с подавлением митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования. Поэтому решающее значение для проявления индуцированного NO апоптоза и/или некроза имеет состояние микроокружения клетки и уровень активности ферментов, противостоящих окислительному стрессу (супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, каталазы).

Однако, в отличие от некротической гибели, апоптоз является процессом, требующим энергии для макромолекулярного синтеза и при его развитии не происходит снижение уровня АТФ до наступления стадии необратимых морфологических изменений [4].

Установлено, что даларгин может проявлять прямое действие на процессы свободно-радикального окисления [1] и влиять на энергетические процессы в ишемизированных тканях [6]. Поэтому нами было изучено влияние даларгина на активность супероксиддисмутазы (СОД) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в клетках почек при NO-индуцируемом апоптозе.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на белых крысах 16-18-ти недельного возраста. Проведено 3 серии опытов. I серию составляли контрольные крысы (n=10), которым вводили физиологический раствор. Во II серии (n=10) у животных формировали ОПН путем внутримышечного введения 50% раствора глицерина в объеме 10 мл на 1 кг массы тела. В III серии (n=10) животным вводили даларгин в дозе 100 мг/кг в течение 1-х, 2-х и 3-х суток до инъекции глицерином.

Животных декапитировали на 1-е, 2-е и 3-и сутки. Затем извлекали почки, гомогенизировали их в сахарозной среде (pH=7,4) с последующим выделением методом дифференциального центрифугирования цито-

зольной и митохондриальной фракций. Биохимически определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в цитозольной фракции и супероксиддисмутазы (СОД) в митохондриальной фракции.

Достоверность полученных результатов определяли по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** «Глицериновая» модель ОПН, как было показано в наших ранних исследованиях [5], сопровождалась гиперпродукцией оксида азота в клетках почечной ткани во всех экспериментальных группах. Следовательно, при данной почечной патологии развивался окислительный стресс (ОС) с накоплением в ткани свободных радикалов, в том числе супероксид-аниона ( $O_2^-$ ) и оксида азота (NO).

Результаты данного исследования приведены в таблице, из которой следует, что у подопытных животных экспериментальная ОПН вызывала выраженное нарушение активности ЛДГ и СОД: возрастание степени анаэробного гликолиза и угнетение антиоксидантной системы. Так, на 1-е сутки развития ОПН (II группа) активность ЛДГ повышалась на 4,9% по сравнению с контролем, на 2-е сутки – на 9,45% и на 3-и сутки – на 6,5%.

Установлено, что в митохондриях клеток-мишеней оксид азота, в первую очередь, ингибирует окислительное фосфорилирование. Это происходит, так как NO обратимо связывается с цитохромоксидазой митохондрии [9]. С другой стороны, подавление электронного транспорта в митохондрии приводит к генерации супероксида и образованию пероксинитрита, который подавляет ферменты дыхательной цепи уже необратимо, нитрозируя их. Подавление митохондриального дыхания может инициировать апоптотический процесс. Но также известно, что при блокировании гликолиза NO-индуцированное подавление дыхания приведет скорее к некрозу, чем к апоптозу [8].

Анализируя полученные данные, можно сказать, что в группе одно – (на 4,9%) и трехсуточных (на 6,5%) животных такое увеличение активности ЛДГ указывает на незначительное разобщение окисления глюкозы и окислительного фосфорилирования в клетках почечной ткани. При этом клеточная гибель протекает по типу апоптоза. А в группе двухсуточных животных (на 9,45%) прослеживается также участие некроза в процессе клеточной гибели.

Параллельно с активацией гликолиза в клетках почечной ткани происходило резкое снижение активации СОД. На 1-е сутки этот показатель снижался по сравнению с контролем на 21,5 ед. акт., на 2-е сутки – на 27,35 ед. акт., на 3-и сутки – на 20,9 ед. акт. (II группа). В условиях ОС антиоксидантная система клетки не справлялась со своей функцией и была сильно угнетена.

Синтетический аналог лей-энкефалина улучшал показатели активности ферментов у крыс в экспериментальных группах (III) по сравнению с экспериментальными группами (II). Результатом его антигипоксического действия явилось снижение интенсивности анаэробного гликолиза в клетках почечной ткани на фоне развития ОПН (таблица 1). Это является логическим результатом того, что в данных условиях в клетках ткани наблюдается резкое снижение уровня NO [5]. Параллельно наметилась тенденция и к увеличению активности СОД. Наибольшее значение этого показателя приходилось на группу 3-х суточных животных (увеличение на 10,6 ед. акт.). Следовательно, была получена положительная динамика антирадикального эффекта даларгина.

Таким образом, в нашем эксперименте показано положительное действие энкефалинов на активность ЛДГ и СОД в клетках почек в условиях повышенного уровня оксида азота, что заслуживает дальнейших клинико-экспериментальных исследований.

Таблица 1

**Влияние даларгина на активность ЛДГ и СОД  
в клетках почечной ткани при «глицериновой» модели ОПН**

Серии опытов	ЛДГ, нмоль/с·л	СОД, ед. акт.
<b>ОПН (II)</b>		
Контроль (I) (n=10)	2602±66,32	33,95±0,33
1-е сутки (n=10)	2730±155*	12,5±1,47*
2-е сутки (n=10)	2843±150*	6,6±0,84*
3-е сутки (n=10)	2772±119*	13,05±0,89*
<b>ОПН+даларгин (III)</b>		
1-е сутки (n=10)	2252±114***	12,65±0,59*
2-е сутки (n=10)	2550±114**	8,6±0,89***
3-е сутки (n=10)	2310±105***	24,4±1,28***

Примечание: \* – достоверность различий между I и II, I и III группами ( $p < 0,05-0,01$ ), \*\* - достоверность различий между II и III группами ( $p < 0,05-0,01$ )

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Александрова В.А., Рычкова С.В. Даларгин. Фармакологические и клинические аспекты // Журн. Педиатрия. – 1993. – № 3. – С. 101-104.

2. Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Серединин С.Б. Перспективы определения 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в качестве биомаркера окислительного стресса в эксперименте и клинике // Вестник РАМН. – 2002. – № 2. – С. 45-49.
3. Майданник В.Г., Малкоч А.В. Значення окису азоту в клітинній нефрології // Акт. питання нефрол. Зб. наук праць. – 1999. – Вип. 3. – С. 30-44.
4. Матышевская О.П. Биохимические аспекты вызванного радиацией апоптоза // Укр. биохим. журнал. – 1998. – Т. 70, № 5. – С. 15-27.
5. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности // Укр. журнал экстрем. медицины. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 79-82.
6. Сабадишин Р.О. Роль даларгину в патогенетичній терапії серцево-судинних захворювань // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 82-86.
7. Соловьев А.И., Стефанов А.В. Фармакология и токсикология оксида азота: «два лица» одной и той же молекулы // Журн. мед. токсикология. – 2000. – Т. 4. – С. 49-57.
8. Crow J.P., Beckman J.S. The role of peroxynitrite in nitric oxide-mediated toxicity // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 1995. – № 196. – P. 57-73.
9. Garthwaite J., Boulton C. Nitric oxide signalling in the central nervous system // Annu. Rev. Physiol. – 1998. – Vol. 57. – P. 683-706.
10. Messmer U.K., Lapertina E.C. Nitric oxide-induced apoptosis in RAW 244.7 macrophages if antagonized by protein kinase C – and protein kinase A – activating compounds // Mol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 47. – P. 757-765.

**Дроздова** Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии медицинского факультета «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

**Мустьяца** Виктор Федорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии медицинского факультета «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

**Белоус** Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психотерапии и наркологии факультета повышения квалификации медицинских работников «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3, тел./факс: (495) 476-25-02

**Комаревцева** Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской химии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 19104, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1

**Комаревцева** Екатерина Витальевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 19104, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1

УДК 001.4:61

© Т.С. Кириллова, О.Н. Кошелева, И.Р. Одишелашвили, 2010

**О.Н. Кошелева, Т.С. Кириллова, И.Р. Одишелашвили**

## **НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ ИЗ ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ РУССКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Статья раскрывает некоторые аспекты развития русской медицинской терминологии. Обнаружены определенные группы деления медицинской терминологии: согласно их происхождения, причин существования, преобладания в употреблении.

**Ключевые слова:** медицинская терминология, происхождение, группы.

O.N. Kosheleva, T.S. Kirillova, I.R. Odishelashvili

## **SOME ASPECTS FROM THE HISTORY OF RUSSIAN MEDICAL TERMINOLOGY DEVELOPMENT**

The article deals with some aspects of development of the Russian medical terminology. There were found out the definite groups of division of medical terminology according to their origin, reasons of existence and prevalence in usage.

**Key words:** medical terminology, origin, groups.

Изучение проблем терминоведения на данном этапе развития общества представляется важнейшей задачей лингвистики. В современном мире терминология стала играть ведущую роль в общении и коммуникации людей, являясь источником получения информации, инструментом освоения специальности и даже средством ускорения научно-технического прогресса.

са. В быстро меняющейся реальности XXI века каждый индивид воспринимается сквозь призму своей профессиональной принадлежности. Помимо того, что терминология служит «источником информации», это еще и наиболее чувствительная к внешним воздействиям часть лексики [1]. Именно в ней наиболее четко проявляется влияние общества на язык, что позволяет использовать ее при изучении исторических этапов развития государств, формирования их, анализа типов цивилизаций, определения их культурного, научного и технического потенциала.

Исконно русская медицинская лексика уходит своими корнями в общеиндоевропейский язык-основу и общеславянский язык-основу, на базе которого в VII-VIII вв. возник древнерусский язык. Письменность появилась на Руси в середине X в. в виде старославянского (церковнославянского) языка. Не исключено, что первоначальными хранителями медицинских знаний у древних славянских племен, как и у многих других народов, были жрецы-волхвы. Общеславянское слово *врач*, имеющее общий корень со словами «ворчать», «говорить», первоначально означало колдун, чародей, гадатель, прорицатель, лечащий чарами, заговорами и наговорами. Из глубины веков дошли до нас засвидетельствованные в древнерусских рукописных памятниках слова, принадлежащие к общеславянскому пласту: *бедро* (уменьшительное «бедрцо, берцо»; отсюда «берцовая кость»), *бельмо*, *бок*, *бровь*, *волос*, *воспа (оспа)*, *голова*, *горло*, *грудь*, *грыжа*, *зуба*, *зуб*, *лицо*, *лоб*, *моча*, *нос*, *ноготь*, *плод*, *почка*, *рак*, *рука*, *селезенка*, *сердце*, *темя*, *ухо* и др. Можно считать древнерусскими слова, общие для церковнославянского и древнерусского языков, а также слова, принадлежавшие к одному из них, но устойчиво вошедшие в русский литературный язык, например: *беременная*, *бесплодие*, *близнецы*, *болезнь*, *боль*, *больной*, *гной*, *голень*, *гортань*, *жажда*, *желудок*, *желчь*, *зачатие*, *здоровье*, *зрение*, *кишка*, *кожа*, *кость*, *лекарство*, *лечебный*, *лечение*, *лечить*, *мозг*, *мозоль*, *мышца*, *ноздря*, *обоняние*, *осязание*, *отек*, *отравление*, *пах*, *печень*, *плева*, *плечо*, *подошва*, *поясница*, *тул*, *рожа*, *рот*, *судорога*, *тело*, *челюсть*, *череп*, *шея*, *язва* и др. В современную терминологию вошли такие древние наименования, как *выйная связка*, *двенадцатиперстная кишка*, *надчревь* (церковнославянское и древнерусское слово «выя» относилось к шее, а церковнославянские слова «перст» и «чрево» означали соответственно «палец руки» и «живот»).

Многие древнерусские наименования болезней и их признаков давно вышли из употребления, и идентификация их с современными терминами удаётся с большим трудом. К таким наименованиям относятся, например, *вдушь* (астма), *златница* (желтуха), *камчюг* (артрит), *кроваяя утроба* (дизентерия), *падушая немочь* (эпилепсия), *прищ горюц* (сибирская язва), *прокажение* (лепра, волчанка и некоторые другие поражения кожи), *свербежь* (чесотка), *трясца* (малярия). Некоторые из употребляющихся в современном медицинском словаре древнерусских слов изменили свое значение. Так, например, слово «мозоль» в древности обозначало увеличенные лимфатические узлы или язву, слово «со(у)став» – часть тела или орган, а также сустав в современном смысле, слово «железа» могло обозначать опухоль («железою мерли люди»). Древнерусское слово «живот» имело несколько значений: жизнь, имущество, животное. Слово «глаз», означавшее первоначально «шарик (блестящий)», только в XVI-XVII вв. приобрело современное значение наряду с синонимом – общеславянским словом «око» и окончательно вытеснило последнее только в XVIII в. В литературных памятниках XVI в. впервые появляется слово «спина» как синоним древнего слова «хребет», в памятниках XVII в. – слово «легкие» вместо древнего названия «плющи», впервые встречается слово «кашель». Множество оригинальных русских наименований, бытовавших в языке древнерусской эмпирической медицины и зафиксированных во всякого рода «Лечебниках», «Травниках» и «Вертоградах», не удержалось в языке научной медицины и уступило свое место другим наименованиям, чаще всего греко-латинского происхождения. Грецизмы анатомо-физиологического содержания встречаются спорадически уже в ранних памятниках древнерусской письменности. Проникновению грецизмов после принятия Русью христианства (X в.) способствовали как непосредственные контакты с Византией и ее культурой, так и рост числа переводных церковнославянских сочинений. Последние часто представляли собой компиляции отрывков из произведений Аристотеля, Гиппократ, Галена и византийских врачей [4]. Латинская лексика первоначально также заимствовалась через греко-византийское посредство, хотя в крайне ничтожном объеме. Активно она стала проникать в XV-XVI вв. благодаря посредству польского языка.

Значительный шаг в осмыслении и освоении русскими греко-латинской лексики, в том числе медицинского содержания, сделал замечательный лексикограф начала XVIII в. Ф.П. Поликарпов. Его «Лексикон трехязычный, сиречь речений славенских, еллино-греческих и латинских сокровище» (1704), состоящий из 19712 статей, содержит значительное число названий болезней и лекарственных трав на греческом, латинском и русском языках. Большое число приводимых им синонимов свидетельствует о широком круге использованных литературных медицинских источников. Каждая статья начинается с русского наименования, которое чаще всего представляет собой или русский эквивалент (каменная болезнь, оспа, рожа, оковрач или очник и др.), или описательное обозначение; реже применяются заимствования – и латинизмы (апоплексия, дизентерия, доктор и др.). После первых выпусков греко-латинской академии, в 1658 г. в Москве, классицизмы стали заимствоваться непосредственно из сочинений античных авторов и в значительно более широких масштабах, чем прежде. Особое внимание уделялось обучению научной анатомической и хирургической терминологии на латинском языке в Первой госпитальной школе, учрежденной в 1707 г. по указанию Петра I и руководимой Н. Бидлоо. В Петровскую эпоху и после нее, в течение всего XVIII в., в активно формирующийся русский литературный язык вливаются сотни научных латинизмов как непосредственно из латинских сочинений, так и через западноевропейские языки. В начале XVIII в. получили широкое распространение следующие слова: *медик*, *медикамент*, *медицина*, *микстура*, *пилюля*, *провизор*, *рецепт*, *сангва* (лат. *sanguis* кровь), *урина* (лат. *urina* моча), *фебра* (лат. *febris* лихорадка). В середине XVIII в. в литературе появляются слова *абсцесс*, *ампула*, *ампутация*, *ангина*, *вена*,

консилиум, конституция, контузия, мускул, нерв, окулист, пациент, прозектор, пульс, респирация (дыхание), ретина, рецидив, секция, скальпель, скорбут (цинга), темперамент, фибра (жила), фистула и др.

Огромный вклад в обоснование принципов и разработку русской научной терминологии внес М.В. Ломоносов (1711-1765). Блестящий знаток классических языков, он неоднократно подчеркивал их большое значение для нужд просвещения и для прогресса терминологии в России. М.В. Ломоносов принимал участие в рассмотрении первого анатомического атласа, переведенного с немецкого языка А.П. Протасовым (1724-1796), заложившим основы научной анатомической терминологии на русском языке [2]. Русским врачам-переводчикам XVIII в. принадлежит заслуга создания русской научной медицинской терминологии. Это был поистине подвиг учености и патриотизма. Русским переводчикам приходилось преодолевать значительные трудности при передаче средствами родного языка наименований отвлеченных понятий, выработанных западноевропейскими языками, включая освоенные последними классицизмы и неоклассицизмы. Особо остро недостатки терминологии ощущались русскими врачами-педагогами. Преподавание медицинских дисциплин на русском языке было возможно только при условии разработки отечественной терминологии. Поэтому многие выдающиеся русские врачи становились одновременно переводчиками и филологами. Среди них прежде всего следует упомянуть главного лекаря Санкт-Петербургского адмиралтейского госпиталя М.И. Шеина (1712-1762), который создал самую раннюю в русской литературе сводку русских анатомических терминов. Переводчикам легче удавалось справляться с названиями болезней и симптомов, т.к. для них часто имелись эквивалентные обозначения, бытовавшие в языке народной медицины. Труднее обстояло дело с научной анатомией, поскольку многие анатомические образования, например *pleura*, *pancreas*, *trochanter*, вообще не имели русских наименований. В подобных случаях нередко создавали описательные составные термины вместо одного латинского (или латинизированного греческого) слова. Так, М.И. Шейн создал для слова *diaphragma* русский эквивалент «грудобрюшная преграда». Наряду с этим переводчики прибегали к калькированию. А.П. Протасов ввел наименование *ключица*, являющееся прямым переводом латинского слова *clavicula* (от *clavis* ключ).

Первые словари медицинских терминов на латинском, русском и французском языках были составлены русским профессором «повивального искусства» Н.М. Амбодиком-Максимовичем (1744-1812). В 1783 г. вышел в свет его «Анатомо-физиологический словарь», содержащий около 4000 наименований, причем русские были извлечены, по словам автора, «из разных печатных, церковных и гражданских, также новых, старых и рукописных книг», а также представляли «собственноручное» его творчество. В следующем выпуске – «Медико-патологико-хирургическом словаре» (1785) – были собраны «наименования болезней и их симптомов, пребывающих в человеческом теле, а также приспособлений, операций, перевязок, применяемых в хирургии для выполнения определенных манипуляций». Русская медицинская лексика была представлена в первом академическом словаре русского языка – «Словаре Академии Российской» (1789-1794) – более чем 600 словами. Были включены народные общеупотребительные русские наименования, а также заимствованные научные термины греко-латинского происхождения. Качественно новым этапом в лексикографической обработке, уточнении и систематизации быстро растущей русской медицинской терминологии можно считать «Врачебный словарь», составленный в 1835 г. А.Н. Никитиным – учредителем и секретарем Общества русских врачей Петербурга. Это был первый в России медицинский словарь, в котором истолковывались термины.

В течение всего XIX в. русская медицинская лексика продолжала активно пополняться терминами, имевшими интернациональное распространение, преобладающую массу которых составляли классицизмы и неоклассицизмы, например *аборт*, *альвеола*, *амбулатория*, *бацилла*, *вакцина*, *галлюцинация*, *дентин*, *иммунизация*, *иммунитет*, *инфаркт*, *инфекция*, *каверна*, *карбункул*, *лимфа*, *перкуссия*, *пульпа*, *рефлекс*, *экссудат* и др., сохранившиеся до наших дней. В то же время среди русских врачей были и крайние пуристы, возражавшие против заимствований и неологизмов, отстаивавшие исконно русскую общеупотребительную лексику, которую они наделяли специальным медицинским значением [3]. Такой точки зрения придерживался, в частности, В.И. Даль (1801-1872) – врач по профессии, создатель «Толкового словаря живого великорусского языка». Однако ни одна из предложенных им замен не удержалась в языке отечественной медицины. В 1892-1893 гг. вышел в свет в переводе с немецкого языка «Энциклопедический медицинский словарь» А. Виларе. В предисловии к русской редакции словаря говорилось, что «за последние десятилетия русская медицинская терминология значительно развилась и укрепилась между практическими врачами, однако, она не находится еще на такой высоте, чтобы исключала употребление латинских названий». В нем отстаивалось преимущество общепринятых в то время латинских терминов типа *auto-digestio*, *abrachia*, *acromegalia*, *epilepsia*, и высказывалось возражение против соответствующих русских наименований «самопереваривание», «безручие», «гигантский рост», «падучая» и пр. Интересно, что дальнейшая судьба указанных терминов оказалась различной: в языке закрепилось *самопереваривание*, а не *autodigestio*, а остальные термины сохранились в форме заимствования, без сопровождения русскими эквивалентами (*абрахия*, *акромегалия*, *эпилепсия*). Современную русскую медицинскую терминологию на основании языкового происхождения, форм письменности, выполняемой на национальном или интернациональном уровнях функции, можно разделить на следующие основные группы: 1) исконно русские наименования; 2) заимствованные классицизмы, в разной степени ассимилированные, приспособленные к звуковой и морфологической системе русского литературного языка; подавляющее большинство их фактически выполняет функцию итернационализмов, т.е. терминов, получивших межъязыковое распространение хотя бы в трех языках из различных языковых групп (например, в латинском, французском, ан-

лийском, немецком, русском и др.); 3) исконные западноевропейизмы, фактически выполняющие функцию интернационализмов; 4) латинские *termini technici*. Во второй половине XX в. медицинская лексика продолжает обогащаться интернационализмами. В современной русской медицинской терминологии интернационализмы и их русские эквиваленты (в т.ч. кальки иноязычного термина) выступают в качестве синонимов.

Иной статус имеют *termini technici*, относящиеся к словарю клинической медицины, обозначающие болезни, патологические состояния, симптомы, синдромы и др. В большинстве случаев они фактически выполняют функцию международных обозначений, но их применение носит факультативный характер. «Международная классификация болезней, травм и причин смерти» не содержит в качестве обязательных международных латинские наименования. В СССР большинство таких *termini technici* применяются лишь совместно с их русскими эквивалентами, например *грыжа* (*hernia*), *крапивница* (*urticaria*), *опоясывающий герпес* (*herpes zoster*), *холецистит* (*cholecystitis*). В то же время некоторые *termini technici* этого типа употребляются в отечественной медицинской терминологии в качестве предпочтительных терминов. К их числу относятся, например, *caries sicca*, *carcinoma in situ*, *partus conduplicato corpore*, *situs viscerum inversus*, *spina bifida*, *status typhosus*, *tabes dorsalis*, *coxa vara*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Т.Д. Специфика терминов в терминсистемах разного типа // Язык, познание, культура на современном этапе развития общества. – Саратов: СГАП, 2001. – С. 242-245.
2. Кириллова Т.С. Проблемы формирования научной терминологии (на материале названий медицины и экологии): автореф. дисс. ... докт. филолог. наук. – Краснодар, 1999. – 35 с.
3. Краснова И.Е., Марченко А.К. О некоторых проблемах профессиональной речи в социолингвистическом освещении // Теоретические проблемы социальной лингвистики. – М.: Наука, 1981. – С. 324-344.
4. «Друг здоровья», СПб., № 26. – С. 48.

**Кошелева** Ольга Николаевна, старший преподаватель кафедры иностранных языков лечебного факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Кириллова** Татьяна Сергеевна, доктор филологических наук, профессор, заведующая кафедрой иностранных языков лечебного факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Одишелашвили** Инесса Рафаеловна, ассистент кафедры русского языка ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-94-76, e-mail: press-centerasma@yandex.ru

УДК: 611.134.9-073.756.8

© Б.Т. Куртусунов, 2010

**Б.Т. Куртусунов**

## ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ИЗГИБОВ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Изучение вариантной анатомии изгибов позвоночных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии позволило выявить, что наиболее часто встречающейся формой является их штопорообразное строение. Штопорообразные изгибы позвоночных артерий являются оптимальным вариантом для обеспечения защиты головного мозга от гидродинамического удара.

**Ключевые слова:** позвоночные артерии, вертебро-базиллярная система, штопорообразные изгибы, гидродинамический удар.

B. T. Kurtusunov

## VARIANT ANATOMY OF FLEXURES IN THE VERTEBRAL ARTERIES ACCORDING TO DATA OF MULTISPIRAL COMPUTER TOMOGRAPHY

The study of variant anatomy of flexures in the vertebral arteries according to the data of multispiral tomography gave the possibility to find out that the most frequent met form should be their spin structure. Spin flexures of the vertebral arteries may be the optimal variant for the supplying protection of the brain from hydrodynamic blow.

**Key words:** vertebral arteries, vertebro-basilar system, spin flexures, hydrodynamic blow.

Разработка принципиально новых технологий оперативных вмешательств на сосудах головного мозга, а именно на позвоночных артериях требует детальных знаний их анатомии с учетом полового диморфизма, возрастной и индивидуальной изменчивости [1, 2, 3, 4, 7].

Что касается «сифонов», то их конфигурацию и размеры необходимо учитывать при проведении через них катетера. К сожалению, эти данные недостаточно представлены в отечественной и зарубежной литературе. Остается нерешенным вопрос об анатомических предпосылках возникновению аневризмы стенки позвоночных артерий и зависимость их локализации при различных вариантах строения исследуемых артерий и развития инфарктов мозга [3, 6].

Внедрение в клинику методов исследования артерий с помощью спиральной компьютерной томографии и разработка новых доступов операций на сосудах мозга требуют точных данных о вариантах строения строения позвоночных артерий, особенностях их индивидуальной изменчивости у взрослых людей различного возраста и пола [6, 8].

Целью исследования явилось изучить варианты изгибов позвоночных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии, как системы обеспечивающей защиту от гидродинамического удара.

Был проведен анализ магнитно-резонансных спиральных компьютерных томоангиограмм 227 пациентов различного возраста, без выявленной патологии вертебро-базилярной системы.

Выявлено, что в 72% случаев левая позвоночная артерия отходит от верхней полуокружности левой подключичной артерии, далее, она совершает изгиб в латеральную сторону. После чего позвоночная артерия поворачивает в медиальную сторону, поднимается вверх и проникает в канал поперечного отростка VI шейного позвонка. В результате, предпозвоночная часть левой позвоночной артерии имеет в 82% случаев – штопорообразные, в 9% случаев – S-образные, в 5% случаев – Г-образные и в 4% случаев – С-образные изгибы (рис. 1).

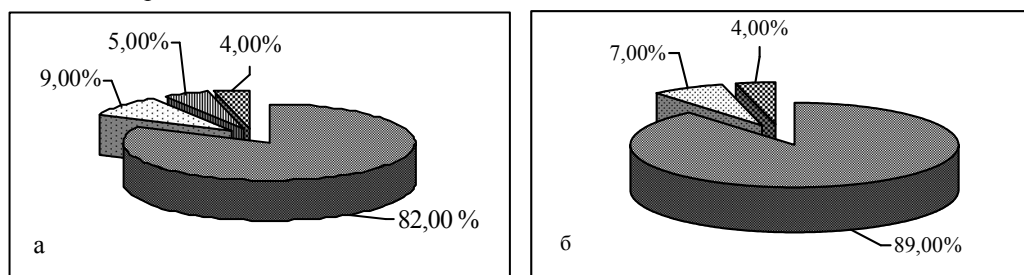
В 67% случаев правая позвоночная артерия отходит от верхней полуокружности правой подключичной артерии и имеет спиралевидную (89%) с разным количеством витков, S-образную (7%), реже относительно прямолинейную (4%) формы. Далее поднимается вверх и проникает в отверстие поперечного отростка VI шейного позвонка.

В 18% случаев левая позвоночная артерия отходит от верхнезадней, задней (7%) или даже задненижней (3%) полуокружности подключичной артерии. Правая же позвоночная артерия в 23% случаев начинается от верхнезадней; задней (8%) или даже задненижней (2%) полуокружности подключичной артерии.

При различных вариантах отхождения позвоночной артерии от подключичной возможен ее перегиб в предпозвоночных отделах. Эта извитость позвоночной артерии, именуемый нижним сифоном, может иметь разнообразную форму: спиралевидную с одним, двумя или тремя изгибами в сагиттальной и фронтальной плоскостях, S-образную, Г-образную, V-образную.

Так же в ходе исследования выявлены различия в уровне вступления позвоночных артерий в канал поперечных отростков шейных позвонков. В большинстве случаев (92%) позвоночные артерии входили в канал на уровне 6 шейного позвонка, в редких случаях (6%) – на уровне 5, еще реже (2%) – на уровне 3-4 позвонков. Внутри канала поперечных отростков позвоночная артерия имеет различную извитость. Количество изгибов варьирует от 1 до 5, а ход сосуда от относительно прямолинейного до спиралевидного по типу штопора.

Что касается поперечно-отростковой и атлантовой частей позвоночных артерий, исследования показали, что в ряде случаев, левая позвоночная артерия пройдя отверстие поперечного отростка II шейного позвонка совершает изгиб в латеральную сторону под углом 90°, далее поворачивает на 180° медиально, затем формирует еще один изгиб на 90° вверх и следует в отверстие поперечного отростка I шейного позвонка. Выйдя из отверстия поперечного отростка атланта, ложится на одноименную борозду и через большое затылочное отверстие вступает в полость черепа.



**Рис. 1. Варианты изгибов (а) левой, (б) правой позвоночных артерий**

Правая позвоночная артерия также после выхода из отверстия поперечного отростка II шейного позвонка направляется латерально и вниз, далее совершает дугообразный изгиб в медиальную сторону, и, поднимаясь вверх, направляется к отверстию поперечного отростка I шейного позвонка. Выйдя из отверстия, позвоночная артерия поднимается вверх, затем совершает дугообразный изгиб вниз и медиально. После чего позвоночная артерия поднимается вверх и проникает в полость черепа большое затылочное отверстие.

Изгибы позвоночных артерий на уровне атлантоаксиального сустава, именуемый, как верхний сифон позвоночных артерий, имеют спиралевидную (65%), S-образную (23%) или V-образную (12%), открытую углом к вентральной, дорзальной, латеральной и медиальной поверхностям шеи формы.

Изучение вариантов строения интракраниальных отделов позвоночных артерий показало, что крайне важным местом вертебро-базилярной системы является место их слияния в базилярную. В 85% случаев на мес-

те слияния позвоночных артерий имеется момент скручивания. При этом правая позвоночная артерия, как правило, располагается вентральнее левой. Всего лишь в 15% случаев правая и левая позвоночные артерии расположены на одной (фронтальной) плоскости.

Таким образом, изучение изгибов позвоночных артерий позволяет сделать вывод, что наиболее часто встречающейся являются спиралевидные или штопорообразные изгибы. Такая форма извитости позвоночных артерий является оптимальным условием для защиты мозга от гидродинамического удара и поддержания закрученных потоков крови в вертебро-базиллярной системе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – М.: Медицина, 1997. – 228 с.
2. Никитин Ю.М., Кротенков М.В., Давыденко И.С. Современные методы диагностики поражений сосудистой системы головного мозга // Неврологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 4-8.
3. Оглезнев К.Я., Лешоко Л.И., Каган И.И. Морфометрическая характеристика сагиттальной щели как обоснование оперативного доступа при каллезотомии // Вопросы нейрохирургии. – 2003. – № 1. – С. 19-24.
4. Тодуа Ф.И. [и др.]. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография в диагностике патологии аорты и артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 37-42.
5. Хилько В.А., Зубков Ю.Н. Техника внутрисосудистых вмешательств // Внутрисосудистая нейрохирургия. – Л.: Медицина, 1982. – С. 6-18.
6. Frisoni G.B., Anzola G.P. Vertebrobasilar ischemia after neck motion // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 1452-1460.
7. Hillen B. [et al.]. Functional anatomy of the circulus arteriosus cerebri (Willisii) // Bull. Assoc. anat. – 1991. – Vol. 75, № 229. – P. 123-126.
8. Puchades-Orts A., Nombella-Gomez M., Ortuno-Pacheco G. Variation in Circle of Willis // J. Anat. – 1981. – Vol. 33, № 3. – P. 419-423.

**Куртусунов** Баговдин Толегенович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.36-002-036.12+616.36-004

© Г.Б. Левитан, А.В. Астахин, Н.Н. Ларина, Б.Н. Левитан, 2010

**Г.Б. Левитан, А.В. Астахин, Н.Н. Ларина, Б.Н. Левитан**

## **РАСТВОРИМЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ ТИПА II И ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

У 50 больных хроническим гепатитом (ХГ), 47 больных циррозом печени (ЦП) и 25 здоровых доноров исследовали концентрацию фактора некроза опухолей (TNF) и растворимых рецепторов фактора некроза опухолей типа II (sTNF-RII) методом иммуноферментного анализа. Установлено, что концентрация sTNF-RII и TNF при ХГ и ЦП вирусной этиологии была достоверно выше, чем при алкогольных ХГ и ЦП и в норме.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, цирроз печени, растворимых рецепторов фактора некроза опухолей типа II

G.B. Levitan, A.V. Astakhin, N.N. Larina, B.N. Levitan

## **SOLUBLE RECEPTORS OF TUMOUR NECROSIS FACTOR TYPE II AND ETIOLOGY OF CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS**

50 Chronic Hepatitis (CH) and 47 Liver Cirrhosis (LC) patients and 25 healthy volunteers were included in the investigation. Tumour necrosis factor (TNF) and soluble receptors of tumour necrosis factor type II (sTNF-RII) concentrations were assessed by the ELISA method. It was investigated that sTNF-RII and TNF concentrations in virus CH&LC were significantly ( $p<0,05$ ) increased in comparison with the alcoholic CH&LC and in the normal condition.

**Key words:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, soluble receptors of tumour necrosis factor type II.

Хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП) характеризуются тяжелым, прогрессивным течением и являются одной из основных причин инвалидности и смертности в развитых странах [2, 7]. Известно, что



течение и прогноз ХГ и ЦП в значительной степени определяются состоянием иммунного статуса организма. На всех этапах иммунного ответа активное участие в нем принимают цитокины, которые осуществляют регулировку межклеточных и межсистемных взаимодействий [3, 5, 6]. Действие цитокинов на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными мембранными рецепторами, представляющими собой трансмембранные гликопротеины, у которых внеклеточная часть отвечает за связывание отдельного цитокина [4]. Растворимый рецептор – это отщепленный ферментом внеклеточный домен мембранного рецептора, сохраняющий высокую аффинность в отношении своих лигандов и способный нейтрализовывать цитокины, препятствуя их доступу к интактным мембранным рецепторам. Растворимые рецепторы могут выполнять функции конкурирующих антагонистов, а также участвовать в транспорте, доставке цитокинов в очаг поражения и выведении их из организма [4, 9].

Исследования ряда авторов показали, что при заболеваниях печени большое значение имеет такой провоспалительный цитокин, как фактор некроза опухолей (ФНО), который участвует в формировании неспецифического и специфического иммунного ответа на вирусную инфекцию, процессах регенерации, развития фиброза, внутрисосудистого тромбоза [1, 5, 6, 8]. Однако многие аспекты функционирования ФНО при ХГ и ЦП остаются неясными, литературные данные, нередко, носят противоречивый характер. Вероятно, это объясняется тем, что факторы, влияющие на биологические эффекты ФНО при ХГ и ЦП, отличаются сложностью и многообразием. При этом, если характеристике роли ФНО в развитии и прогрессировании заболеваний печени посвящено значительное количество публикаций, то об исследовании состояния его растворимых рецепторов как факторов, регулирующих биологическую активность данного цитокина, имеются лишь единичные сообщения. Причем наименее изученными при ХГ и ЦП являются растворимые рецепторы фактора некроза опухолей типа II (sTNF-RII) [9, 10].

Для уточнения механизмов, обуславливающих изменение ФНО и sTNF-RII у больных ХГ и ЦП, был проведен анализ изменений этих показателей в зависимости от этиологии заболевания. Как известно, наряду с наиболее значимым этиологическим фактором: вирусной инфекцией, к развитию хронических форм заболевания печени могут приводить алкоголь и ряд других причин.

Целью настоящего исследования явился поиск этиологических особенностей изменения показателей sTNF-RII и ФНО при ХГ и ЦП вирусной, алкогольной и смешанной природы.

**Материалы и методы.** Для решения поставленных задач на базе гастроэнтерологического отделения Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани было проведено комплексное обследование 50 больных ХГ и 47 – ЦП вирусной, алкогольной и смешанной (вирус + алкоголь) этиологии и 25 здоровых доноров.

Для уточнения этиологии заболевания у всех пациентов проводилось определение маркеров вирусов гепатита «В» и «С» методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции, учитывалось наличие в анамнезе злоупотребления алкоголем, присутствие внешних и системных признаков алкогольной болезни.

С помощью метода ИФА всем больным проводилось определение концентрации ФНО в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт Петербург и концентрации sTNF-RII с использованием набора реагентов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия).

**Результаты и обсуждение.** Анализ полученных данных показал (табл. 1), что достоверное повышение средних значений концентрации sTNF-R2 в различной степени наблюдается при всех этиологических вариантах ХГ и ЦП, причем при ЦП концентрация растворимых рецепторов значительно превышала соответствующие параметры при ХГ.

Таблица 1

### Концентрация ФНО и его растворимых рецепторов типа II в зависимости от этиологии ХГ

Группы обследованных больных	Концентрация sTNF-R2 (пкг/мл)	Концентрация ФНО (пкг/мл)
<b>Хронический гепатит (n=50)</b>		
вирусный (n=23)	8,57±2,09*	101,13±10,41*
алкогольный (n=18)	4,87±1,21***	42,36±7,23***
смешанный (n=9)	6,3±1,23*	68,02±12,7***
<b>Цирроз печени (n=47)</b>		
вирусный (n=22)	19,0±3,9*	109,36±21,27*
алкогольный (n=14)	7,64±2,4***	79,12±12,9*
смешанный (n=11)	14,76±2,28*	109,45±11,24*
Контроль (n=25)	3,54±0,39	23,54±6,02

Примечание: \*p<0,05 по сравнению с контролем; \*\*\*p<0,05 по сравнению с группой вирусных ХГ и ЦП

Содержание sTNF-R2 в сыворотке крови при вирусных ХГ и ЦП была достоверно выше, чем при алкогольных. Значения sTNF-R2 при ХГ и ЦП смешанной этиологии приближались к таковым у больных с вирусными поражениями, причем у лиц с ЦП вирусной и смешанной этиологии достоверные различия отсутствовали (p>0,05).

Согласно полученным данным, концентрация ФНО также была увеличена при всех этиологических формах ХГ, но у больных вирусной природы она была значительно выше, чем при смешанной и алкогольной (табл. 1). При ЦП наблюдалась аналогичная тенденция, но отсутствовали достоверные различия между всеми этиологическими группами.

Следовательно, механизм увеличения концентрации sTNF-R2 при хронических вирусных и вирусно-алкогольных гепатитах и циррозах печени, по-видимому, в первую очередь, объясняется ответной реакцией на повышение продукции ФНО, выброс которого опосредован прямым стимулирующим эффектом гепатотропных вирусов на синтез данного цитокина макрофагами печени и гепатоцитами. Хотя, по-видимому, существуют и иные причины повышения концентрации рецепторов, на что указывает довольно значительный процент больных ХГ алкогольной этиологии с повышенными значениями sTNF-R2.

Механизм повреждающего действия вирусов гепатита В и С на клетки печени существенно различается: при воздействии HBV преобладает иммуноопосредованный, а при HCV – прямой цитопатический эффект. В связи с этим для установления особенностей реакции sTNF-R2 в зависимости от видовой принадлежности вируса, был проведен сравнительный анализ содержания растворимых рецепторов в сыворотке крови больных HBV и HCV вирусными ХГ и ЦП.

Было показано, что у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии, независимо от вида вируса, происходит значительное, примерно равное увеличение концентрации sTNF-R2, по сравнению со здоровыми лицами. Концентрация sTNF-R2 при ХГВ в среднем составила  $7,62 \pm 1,65$  пкг/мл, при ХГС –  $8,06 \pm 2,33$  пкг/мл. Имевшаяся незначительная тенденция к появлению более высоких средних значений sTNF-R2 при ЦП С –  $21,0 \pm 3,9$  пкг/мл, по сравнению с  $16,3 \pm 2,8$  пкг/мл при ЦП В, не отличалась достоверностью ( $p > 0,05$ ). Все это свидетельствует, что нарастание уровня sTNF-R2 при вирусных ХГ и ЦП происходит независимо от характера воздействия на гепатоциты различных (HBV и HCV) видов гепатотропных вирусов.

Полученные в ходе исследования данные имеют не только теоретическое, но и важное практическое значение. Установленные закономерности, свидетельствующие, что для вирусных ХГ и ЦП характерно более существенное нарастание концентраций sTNF-R2, чем для алкогольных поражений печени, могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики этиологии заболевания. Выявление значительного подъема концентрации рецепторов у больных с алкогольной болезнью печени может свидетельствовать о присоединении вирусного компонента и развитии заболевания смешанной этиологии, либо о возможной трансформации ХГ в ЦП.

Несмотря на то, что сходные изменения наблюдались и при исследовании показателя ФНО, однако, учитывая факт, что при алкогольных ЦП отсутствовали достоверные различия с группами больных ЦП вирусной и смешанной этиологии, диагностическая ценность показателя ФНО при определении этиологии ЦП не высока.

Таким образом, исследование sTNF-R2 может найти широкое применение при проведении дифференциальной диагностики этиологии ХГ и ЦП, в том числе при раннем распознавании развития вирусного поражения у больных алкогольной болезнью печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахин А.В. Система регуляторных цитокинов и сывороточного интерферона- $\alpha$  при хронических диффузных заболеваниях печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2004. – 39 с.
2. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени / под ред. академика РАМН В.Т. Ивашкина и академика РАМН Н.Д. Ющука. – М., 2003. – 416 с.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – 160 с.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Лобзин Ю.В., Никитин В.Ю., Сухина И.А. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 6. – С. 75-84.
6. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство / Пер. с англ. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. – 864 с.
8. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.М. Фактор некроза опухоли при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции // Иммунолог. – 2000. – Вып. 2. – С. 36-38.
9. Tilg H., Kaser A., Moschen A.R. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases // Liver Int. – 2006. – № 9. – P. 1029-1039.
10. Zekri A.R., Ashour M.D., Hassan A. Cytokine profile in Egyptian hepatitis C virus genotype-4 in relation to liver disease progression // World. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 42. – P. 6624-6630.

Левитан Григорий Болеславович, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом постдипломного образования ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 76-03-03, e-mail: grishaka@inbox.ru

**Астахин** Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом постдипломного образования ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Ларина** Надежда Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по лечебной работе ГУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

**Левитан** Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом постдипломного образования ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 28-90-68, e-mail: bolevo@mail.ru

УДК: 611.37:612.65:616-092.4

© А.А. Молдавская, А.В. Савищев, 2010

**А.А. Молдавская, А.В. Савищев**

## **ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

В представленной статье освещаются структурные преобразования производных пищеварительного тракта, в частности, поджелудочной железы в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза с акцентом на ее топографо-анатомические взаимоотношения с окружающими закладками органов.

**Ключевые слова:** эмбриогенез, стадии, поджелудочная железа.

A.A. Moldavskaja, A.V. Savichev

### **ONTOGENETIC PECULIARITIES OF HUMAN PANCREAS FORMATION**

Structural reorganization of the derivative parts of the digestive tract, the pancreas, in the embryonic period of the prenatal ontogenesis, paying attention to its topographo-anatomic interrelation with the surrounding formation of the organs are represented in the article.

**Key words:** embryogenesis, stages, pancreas.

Морфогенез органов и систем, становление анатомической формы в процессе развития организма человека на ранних этапах пренатального онтогенеза является не только теоретической, но и практической проблемой. Интерес к изучению преобразований производных пищеварительной трубки, в частности, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, поджелудочной железы диктуется сравнительно частым возникновением различных пороков развития. Знание основных этапов формирования органов, в частности, поджелудочной железы в пренатальном периоде онтогенеза и выяснения факторов, их обуславливающих, может служить надежным средством для выявления возникающих в этот период различных патологических состояний, выяснения причин их возникновения и поисков путей их предотвращения. Особую роль играет поджелудочная железа, являющаяся источником гормонов и ферментов, способствующих нормальному функционированию всех органов пищеварительной системы к моменту рождения плода.

Правомерность суждений о целесообразности изучения морфогенеза поджелудочной железы на этапах онтогенеза подтверждается и тем, что патологические состояния в этом органе могут возникать как во внутриутробном периоде (внутриутробные инфекции и заболевания, пороки развития), так и в раннем неонатальном и постнатальном периодах. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов [2, 4, 6, 8, 10, 11, 12].

**Цель исследования:** изучить динамику развития поджелудочной железы в топографо-анатомическом аспекте с акцентом на выявление основных стадий в ее формировании в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза.

**Материал и методы исследования.** Объектом исследования явились 329 срезов 10 серий препаратов поджелудочных желез эмбрионов и предплодов человека от 2 до 38 мм теменно-копчиковой длины (ТКД).

Материал по пренатальному онтогенезу согласно периодизации Г.А. Шмидта (1957, 1968, 1972) был разделен на эмбриональный (1-15 мм длины), предплодный (15,5-65 мм длины) и плодный (65,5-500 мм длины).

Для изготовления препаратов поджелудочной железы эмбрионы и предплоды фиксировались в смеси 50% спирта с 5% раствором формалина и жидкости Карнуа, состоящей из 6 частей абсолютного этанола, 3 частей хлороформа, 1 части ледяной уксусной кислоты. Материал фиксировался в жидкости Карнуа в течение 4 часов при температуре 25°C, после чего материал переносился в абсолютный этанол. Для лучшего циркулирования этанола на дно сосуда клали стеклянную вату. Далее проводилось обезвоживание через серию спиртов, различной концентрации. Для заливки материала использовался парафин, в который для пластичности был добавлен 5% очищенный пчелиный воск и несколько капель скипидара. Для избавления газовых примесей пара-

фин нагревался в термостате при температуре 70°C, в открытых чашках в течение нескольких суток. Материал заливался парафином по схеме Левинсона (1957). Срезы получали с помощью микротомы МС-2. Далее полученные срезы депарафинировали в ксилоле и бензоле, после чего проводили через спирты в нисходящей концентрации и заканчивали в дистиллированной воде. Препараты серий срезов эмбрионов и предплодов окрашивались гематоксилином и эозином, тройной окраской по Штерну, азотнокислым серебром, докраской золотом.

На сериях срезов эмбрионов и предплодов человека изучались зачатки отделов поджелудочной железы во взаимосвязи с закладками других органов, располагающихся в брюшной полости.

Изучение материала проводилось на универсальном световом микроскопе «NU» (Германия), окуляр ×12,5; объективы ×10, ×25, ×63, ×100 и стереомикроскопе «Leica» MZ 12,5 с использованием телевизионной цветной камеры «Pixer» (США) и компьютерной программы Photo Shop.

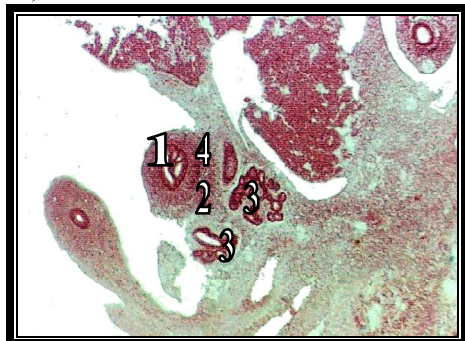
**Результаты исследования.** По данным нашего исследования у эмбрионов 2 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) краниоventрально по отношению к обеим первичным почкам, в мезенхиме определяется краниальный «отдел» первичной пищеварительной трубки, лишенный изгибов и сохраняющий прямолинейное направление. Стенка его представлена скоплением мезенхимы и эпителием, состоящим из столбчатых клеток с расположением ядер в 1-2 ряда. Ширина просвета начального отдела кишечной трубки составляет 41,4 мкм, толщина стенки равна 65,1 мкм.

У эмбрионов 4 мм ТКД сохраняется прямолинейное направление закладки краниального «отдела» кишечной трубки, в то время как закладка каудального «отдела» пищеварительной трубки еще не различима.

У эмбрионов 7 мм ТКД выявлено, что закладка каудального отдела кишечной трубки лежит в срединной плоскости, не имеет изгибов и располагается параллельно закладке осевого скелета и первичной почке. Что касается васкуляризации производных пищеварительной трубки, то уже на данной стадии в мезенхиме, окружающей каудальный отдел пищеварительной трубки, визуализируются лакунарные расширения, часть из которых пуста, другие содержат гемоцитобласты. На уровне XII грудного – I поясничного склеротомов от аорты отделяется закладка нижней брыжеечной артерии, которая обращена вентрально.

У эмбрионов 8 мм ТКД вентрально, по отношению к печени, определяется первичная кишечная «петля», приближающаяся к срединной плоскости. Эта «петля» имеет изогнутую форму и два самостоятельных просвета. Закладка желудка снабжена относительно утолщенной самостоятельной брыжейкой, непосредственно переходящей в общую дорсальную брыжейку, на которой как бы подвешивается первичная кишечная петля. В общей брыжейке, удерживающей первичную кишечную петлю, выделяются проксимальный, расширенный отдел, содержащий лакуны с гемоцитобластами и узкий, дистальный врастающий в мезенхиму между первичными почками. При изучении васкуляризации пищеварительной трубки на данной стадии пренатального онтогенеза выявлено, что от передней стенки дорсальной аорты отходит узкая тонкая артериальная ветвь, проникающая в дорсальную брыжейку и начальную часть пупочного канатика, следуя по направлению к мочевому протоку.

У эмбрионов 9 мм ТКД (5 неделя внутриутробного развития) выявлено, что первичная кишечная петля определяется каудо-вентрально по отношению к закладке желудка, не имеет изгибов, лежит в срединной плоскости и висит на брыжейке. В последней выделяются относительно широкая, проксимальная часть и узкая дистальная часть. В мезенхиме, окружающей широкую часть брыжейки, прослеживаются единичные лакунарные расширения, не содержащие гемоцитобласты. На данной стадии пренатального онтогенеза различимы два зачатка поджелудочной железы (дорсальный и вентральный), которые располагаются в мезогастриум и соприкасаются с закладкой желудка, а также находятся в топографоанатомической близости к закладке селезенки, локализующейся в дорсальной брыжейке. Дорсальная закладка поджелудочной железы появляется раньше вентральной, по своим размерам и форме превосходит вентральную закладку железы, являясь выростом энтодермы дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки, локализуясь в, так называемой, гепатопанкреатической зоне (рис. 1).



**Рис. 1.** Сагиттальный срез эмбриона 9 мм ТКД (5 неделя внутриутробного развития). В поле зрения определяются:

1. закладка желудка;
2. mesogastrium;
3. два зачатка поджелудочной железы;
4. закладка селезенки овальной формы, расположенная в дорсальной брыжейке.

Окраска – гематоксилин-эозин.

Микрофото съемка × 50.

В начале 6 недели внутриутробной жизни (зародыши 10 мм ТКД) первичная кишечная «петля» находится в срединной плоскости тела эмбриона, между правой половой железой и мезенхимой, окружающей «корень» дорсальной брыжейки. Будущая двенадцатиперстная кишка, являющаяся производной кишечной «петли», находится в тесной топографической близости дорсальным зачатком поджелудочной железы. У эмбрионов на этой стадии из вентральных ветвей аорты определяются чревной ствол и желточно-брыжеечная артерия. Последняя отделяется от передне-боковой стенки брюшного отдела аорты на уровне тела XI грудного позвонка

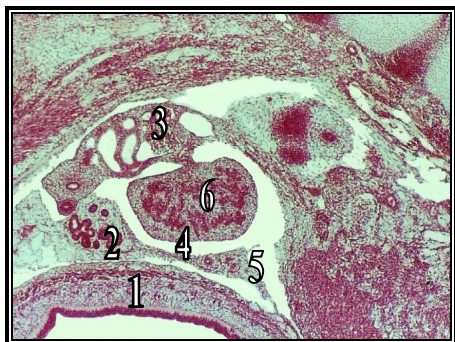
под углом 60-90°, направляется вентрально в мезенхиму, расположенную между закладкой желудка и первичной кишечной «петлей». Краниальнее места выхода желточно-брыжеечной артерии от аорты на высоте тела XII грудного позвонка, отделяется короткий чревный ствол, разделяющийся на 2 тонкие ветви и располагающийся под прямым углом по отношению к стенке аорты.

У эмбрионов 12 мм длины выявляются закладки проксимального и «конечного» отделов пищеварительной трубки (ее разделение на тонкую и толстую кишку еще отсутствует). Проксимальный отдел пищеварительной трубки представлен кишечными «петлями», одна из которых размещается в полости тела и висит на общей, дорсальной брыжейке. На данной стадии эмбриогенеза уже отчетливо визуализируются два зачатка поджелудочной железы – дорсальный и вентральный, причем, дорсальный зачаток оказывается расположенным между листками дорсальной брыжейки. На описываемой стадии внутриутробного развития можно наблюдать, как от аорты на уровне XI грудного позвонка отделяется непарная срединная сегментарная ветвь, проникающая в дистальную часть брыжейки.

Закладка желточно-брыжеечной артерии отходит от передне-боковой стенки дорсальной аорты и, следуя к пупочному канатику, поднимается кранио-вентрально, огибая закладки прямой кишки и мезонефрос, и появляется в мезенхиме, окружающей зачаток мочевого протока.

У эмбрионов 13,5 мм ТКД выявляются закладки проксимального и «конечного» отделов пищеварительной трубки. Достаточно хорошо определяются закладки желудка и поджелудочной железы. Брыжейка, на которой висят желудок и поджелудочная железа, является ответвлением общей, дорсальной брыжейки. Дорсальная закладка поджелудочной железы имеет треугольную форму, очень плотно прилегает и врастает в брыжейку желудка. Отмечаются тесные топографо-анатомические взаимоотношения с закладкой печени. Петли, расположенные вне брюшной полости, представляют собой закладку будущей тонкой кишки; они участвуют в формировании «физиологической грыжи». Петли последней, направляясь каудо-вентрально, переходят в дистально расположенные петли, уходящие в пупочный канатик. Определяются закладки чревного ствола, желточно-брыжеечной и нижней брыжеечной артерии, отходящие от брюшного отдела аорты.

К концу зародышевого периода (эмбрионы 15 мм ТКД) желудок фиксирован посредством собственной брыжейки, в которой определяется хорошо сформированная закладка поджелудочной железы (рис. 2).



**Рис. 2. Сагиттальный срез эмбриона 15 мм ТКД (6 неделя внутриутробного развития). В поле зрения определяются:**

1. закладка желудка;
2. закладка поджелудочной железы;
3. закладка первичной почки;
4. mesogastrium;
5. закладка селезенки;
6. половая железа

**Окраска – гематоксилин-эозин.  
Микрофотосъемка × 50.**

Эта закладка, вероятно, образуется в результате сближения и слияния изначальных дорсальной и вентральной закладок, как результат вращения кишки и неравномерности роста кишечной стенки. Главный (вирсунгов) проток определяется в виде анастомоза дистальной части дорсального протока с протоком вентральной закладки, открывающимся в двенадцатиперстную кишку. Проксимальная часть протока дорсальной закладки облитерируется и теряет связь с кишкой и определяется в виде добавочного (санториниевого) протока. Выявлены тесные топографо-анатомические взаимоотношения как между мезонефрос и постоянной почкой, так и левой половой железой, надпочечником и закладкой поджелудочной железы. Последняя вместе с дорсальной брыжейкой почти соприкасается с левой половой железой, прилегающей к паренхиме первичной почки. У эмбрионов 15 мм ТКД топография, форма и размеры закладки поджелудочной железы изменяются в связи с особенностями местонахождения нижнего «комплекса органов», представленного массивным надпочечником, постоянной почкой, мезонефрос и левой половой железой. Закладка поджелудочной железы приобретает форму «равнобедренного треугольника» и плотно соприкасается с левой половой железой. Отчетливо контурируются две «петли» будущей тонкой кишки, расположенные в брюшной полости зародыша, соприкасающиеся с дорсальной закладкой поджелудочной железы. Первая кишечная «петля», увлекаемая брыжейкой, проникает в широкий пупочный канатик. Чревный ствол определяется на уровне межпозвоночного диска закладок тел XI-XII грудных позвонков. Желточно-брыжеечная артерия огибает зачаток поджелудочной железы, следуя дорсальнее последней, и проникает в общую брыжейку. Нижняя брыжеечная артерия располагается в мезенхиме между закладками крестцового отдела симпатического ствола и прямой кишки.

**Обсуждение.** При сопоставлении данных, представленных в работах отечественных и зарубежных исследователей по вопросу об источниках развития и формирования поджелудочной железы на ранних стадиях внутриутробного развития [1, 3], мы пришли к заключению, что у 5-недельных эмбрионов выявляются два за-

чатка поджелудочной железы (вентральный и дорсальный), которые располагаются в мезогастриум и находятся в топографо-анатомической близости с закладками желудка и селезенки. Наша точка зрения совпадает с результатами исследования ряда ученых-морфологов [5, 4, 7, 9, 10, 11, 12]. К концу зародышевого периода определяется единая, хорошо выраженная закладка поджелудочной железы, которая является результатом слияния дорсального и вентрального зачатков этого органа пищеварительной трубки. На сериях срезов эмбрионов человека подробно изучены топографо-анатомические соотношения закладки поджелудочной железы со смежными органами на разных стадиях пренатального онтогенеза и выявлены этапы и возрастные особенности расположения поджелудочной железы. Локализация, форма и другие параметры поджелудочной железы изменяются в зависимости от сроков и характера расположения чревного ствола и желточно-брыжеечной артерии.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования структурных преобразований производных пищеварительной трубки, в частности, поджелудочной железы позволили уточнить сроки развития и источников формирования зачатков и идентификацию единой закладки поджелудочной железы. Представлена динамика коррелятивных соотношений поджелудочной железы с прилегающими закладками органов на ранних стадиях пренатального онтогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриология и возрастная гистология внутренних органов человека. – М., 1976. – 403 с.
2. Каган И.И., Жуков И.И. Близнецы на этапах пренатального онтогенеза. – Оренбург, 2007. – 180 с.
3. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1971. – № 1-2. – С. 153-155.
4. Милованов А.П., Савельев С.В. Внутриутробное развитие человека. – М., 2006. – 384 с.
5. Молдавская А.А. Эмбриогенез органов пищеварительной системы человека. Атлас. – М., 2006. – 174 с.
6. Тельцов Л.П., Соловьев Л.П. Наследственность и этапность развития органов человека и животных в онтогенезе // Российские морфологические ведомости. – 2001. – № 1-2. – С. 153-155.
7. Фалин Л.И. Эмбриология человека. Атлас. – М., 1976. – 543 с.
8. Янин В.Л., Дунаев П.В. Морфологическая характеристика эмбриональных гистогенезов как основа формирования критериев оценки уровня развития зародыша // Региональные экологические проблемы и здоровье населения. – Ханты-Мансийск, 1999. – С. 21-28.
9. Baumgarten K. Intrauterine growth retardation // J. Obstet Gynecol. – 1983. – Vol. 15, № 4-6. – P. 369-373.
10. Juke B., Leurgans S. Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome // J. Am. Diet.Assoc. – 1996. – Vol. 96. – P. 178-181.
11. Victoria A., Mora G. Perinatal outcome, placental pathology, and dischorionic twins // J. Obstet Gynecol. – 2001 – Vol. 97, № 2. – P. 310-315.
12. Sandler M. The cell transcription factors and development at the pancreas // J. Molecular medicine. – 1997. – Vol. 75, №. 5. – P. 327-340.

**Молдавская** Анна Аркадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-35-18, e-mail: agma@astranet.ru

**Савищев** Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@actranet.ru

УДК 616.91:616.5-005

© Р.А. Садретдинов, Х.М. Галимзянов, Д.Н. Рассказов, 2010

**Р.А. Садретдинов, Х.М. Галимзянов, Д.Н. Рассказов**

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЛИХОРАДКАХ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

В статье представлены результаты обследования 75 больных (25 больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (АРЛ), 25 больных Ку-лихорадкой, 25 больных Лихорадкой Западного Нила (ЛЗН)) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). По данным ЛДФ определены гемодинамические типы микроциркуляции у больных АРЛ, Ку-лихорадкой, ЛЗН, выраженность нарушений микроциркуляции кожи у больных данными лихорадками. Определена возможность использования метода ЛДФ в диагностике АРЛ, Ку-лихорадки и ЛЗН, а также для проведения и коррекции лечебного процесса.

**Ключевые слова:** Ку-лихорадка, лазерная доплеровская флоуметрия, Лихорадка Западного Нила, микроциркуляция, Астраханская риккетсиозная лихорадка.

R.A. Sadretdinov, H.M. Galimzyanov, D.N. Rasskazov

## THE PECULIARITIES OF MICROCIRCULATION IN THE SKIN IN INFECTIOUS FEVERS

The article presents the results of examination of 75 patients (25 of them with the Astrakhanian fever rickettsial, 25 with Q-fever and 25 with fever of West Nile) made by laser Doppler flowmetry. It was revealed the hemodynamic types of microcirculation of patients with Astrakhanian fever rickettsial, Q-fever and fever of West Nile, expressed disorders in skin microcirculation. The use of laser Doppler flowmetry should be advised for diagnostics and treatment of the Astrakhanian fever rickettsial, Q-fever and fever of West Nile.

**Key words:** Q-fever, laser Doppler flowmetry, fever of West Nile, microcirculation, the Astrakhanian fever rickettsial.

В последнее время на территории ряда регионов, в том числе и Астраханской области, наблюдается напряженная эпидемическая ситуация по лихорадкам, характеризующимся кожными проявлениями [1]. Высыпания на коже имеют важное диагностическое значение. Появление сыпи на коже – экзантемы наблюдается при очень многих инфекционных лихорадках, как риккетсиозной, так и вирусной этиологии. Экзантемы весьма разнородны. При лихорадках изменяется функция многих систем поддержания гомеостаза, в том числе и микроциркуляторный кровоток в коже больных, что в конечном итоге предопределяет течение процесса. Участие кровеносных сосудов в формировании воспалительных процессов кожи является существенным компонентом патоморфоза данных заболеваний. Значительные затруднения в выявлении вызывает картина без выраженного геморрагического синдрома, что подтверждает необходимость применения современных методов диагностики. Сосуды кожи в виде поверхностного (сосочковый слой) и глубокого (на границе с подкожной клетчаткой) сплетений содержат небольшое количество ШИК-положительных, диастазорезистентных веществ, сульфгидрильных групп и РНК. Эндотелий сосудов способен к фаго- и пиноцитозу, обуславливая явления проницаемости. В нем обнаруживаются активные многих ферментов, в частности ферментов энергетического обмена, а также активность неспецифических эстераз и холинэстераз. Система микроциркуляции кожи представляет собой соединение нескольких взаимодействующих друг с другом компонентов сосудистой системы [3]. Проведенные исследования показали, что патология кожи связана, в первую очередь, с сосудистыми нарушениями в дерме, которые способствуют вторичному поражению эпидермиса и придатков кожи. Страдают клетки эндотелия преимущественно мелких сосудов. Звено мелких сосудов обеспечивает одну из важнейших функций крови – транспортную, поэтому именно от морфофункционального состояния данного уровня зависит метаболизм и перфузия клеток и тканей. Одним из ведущих симптомов при лихорадках является поражение кожи. Появление сыпи – экзантемы характерно для многих лихорадок, которые регистрируются в Астраханской области, что затрудняет постановку правильного диагноза. На современном этапе является актуальным проведение адекватной диагностики инфекционных лихорадочных заболеваний, где наряду с учетом данных эпидемиологического анамнеза, клинической симптоматики и показателей ранней лабораторной диагностики является рациональным применение новых методик и технологий для увеличения достоверности диагностики. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) имеет неоспоримое преимущество перед другими методиками исследования микроциркуляции оценивать состояние функционирования механизмов управления кровотоком. Самым доступным органом для исследования микроциркуляции методом ЛДФ является кожа. Изучение реакции кожного кровотока на проведение функциональных проб позволяет не только оценить характер кровотока в микроциркуляторном русле, резерв капиллярного кровотока, но и косвенно оценить регуляцию сосудов микроциркуляторного звена во внутренних органах [2].

**Материалы и методы.** Нами проведено клиническое и инструментальное обследование 75 больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой, Ку-лихорадкой и Лихорадкой Западного Нила (25 больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой (АРЛ) – 33,3%, 25 больных Ку-лихорадкой – 33,3% и 25 больных Лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) – 33,3%), находившихся на стационарном лечении в Областной инфекционной клинической больнице (ОИКБ) г. Астрахани за период 2006-2009 гг. Данные лихорадки имеют сходные механизмы передачи и клиническую картину, особенно в начальный период.

Диагноз базировалась на комплексе клинико-эпидемиологических данных, а также серологических реакциях. Оценки состояния микроциркуляторного русла кожи проводилась с помощью отечественного аппарата – лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА»).

Возрастной интервал колебался в пределах от 19 до 82 лет. Среди обследуемых преобладали мужчины – 62% (56 человек), а женщины составили – 38% (34 человека). Чаще всего больные госпитализировались в ОИКБ на 2-6 сутки от начала заболевания. Длительность пребывания в отделении составила в среднем – 12 дней. При поступлении у большинства больных состояние оценивалось как среднетяжелое – 89%, тяжелое – 9%, легкой степени тяжести – 2%. У большинства больных регистрировалась лихорадка 82%. При осмотре кожных покровов у больных отмечалась экзантема. Сыпь носила преимущественно розеолезный (82%) характер. Локализация сыпи: верхние конечности (23%), туловище (45%), нижние конечности (32%). Продолжительность сыпи в среднем – 5-7 дней. В 25% случаев у пациентов наблюдалось увеличение подчелюстных, заднешейных лимфатических узлов, не

спаянных между собой, безболезненных при пальпации. Сопутствующая патология выявлена у 21% больных (хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония). Показатели микроциркуляции регистрировались с 4 точек наиболее характерных для локализации высыпаний при данных инфекционных лихорадках: кожа груди, правого предплечья, живота и правой голени, термопроба проводилась в тех же точках.

**Результаты исследования.** Анализ полученных доплерограмм выявил наиболее выраженные изменения показателей микроциркуляции в 4 точке (правая голень). В остальных точках изменений не отмечено. Важным этапом исследования периферического кровообращения методом лазерной доплерофлоуметрии явилось определение гемодинамического типа микроциркуляции, при этом учитывались как средние значения перфузии тканей кровью и показатели амплитудно-частотного спектра, так и результаты нагрузочных проб. Важная роль отводилась результатам функциональной пробы (термопроба). Среднестатистические параметры перфузии и данные амплитудно-частотного анализа играли лишь вспомогательную роль. При поступлении у 76% больных выявлен тот или иной патологический тип микроциркуляции. Среди патологических типов микроциркуляторной гемодинамики приблизительно равный удельный вес принадлежал спастическому и застойному типу: у больных АРЛ – 26,0% и 24,2% соответственно, у больных ЛЗН – 15,9% и 13%, при Ку-лихорадке наименьшие показатели – 10,5% и 6,7%. Гиперемический и стазический типы выявлялись в следующих тенденциях: при АРЛ 10,5% и 8,9%, ЛЗН – 8,1% и 7,2%, при Ку-лихорадке – 6,2% и 5,6%. В 6,7% при АРЛ, 5,4% при ЛЗН, 4,2% при Ку-лихорадке определялся смешанный тип. Таким образом, у 76% больных при поступлении регистрировались патологические гемодинамические типы микроциркуляции. Имели место все известные типы гемодинамики. Однако чаще выявлялись спастический и застойный типы. Функциональная тепловая проба позволяет выявить реактивность микрососудов, их резистентность, состояние регуляторных механизмов и резерв микроциркуляторного русла. При сравнительном анализе тепловой пробы выявлено существенное снижение резерва капиллярного кровообращения тепловой пробы у больных АРЛ, ЛЗН и Ку-лихорадкой по сравнению с контрольной группой. Эти изменения связаны со сниженной способностью к вазодилатации микроциркуляторных сосудов на воздействие повышенного притока крови, поскольку в сосудистой стенке формируются специфические дегенеративные изменения по типу продуктивного васкулита. Снижение резерва капиллярного кровообращения в 2 и более раза может быть принято в качестве диагностического критерия. Это может свидетельствовать об уже имеющихся изменениях в микроциркуляторном русле, что проявляется снижением резервных возможностей микрососудов по увеличению притока крови во время реактивной тепловой гиперемии и косвенно подтверждает литературные сведения о возможности формирования таких осложнений в дальнейшем как микроангиопатии.

**Выводы.** Таким образом, метод ЛДФ благодаря высокой информативности позволяет получить объективную информацию о параметрах микроциркуляции в клинических условиях в режиме реального времени и объективно использовать ее для проведения диагностики АРЛ, Ку-лихорадки и ЛЗН с кожными проявлениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галимзянов Х.М., Кабачек Н.И., Василькова В.В. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки. – Астрахань, 2009. – 156 с.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005. – 125 с.
3. Самцов А.В. Кожные и венерические болезни. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – 314 с.

**Садретдинов** Ренат Ажимахмудович, аспирант кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Галимзянов** Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Рассказов** Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: likhoradka@mail.ru

УДК616.24-002.191-053.3

© Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, Н.А. Белопасова, 2010

**Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, Н.А. Белопасова**

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Проанализирован спектр осложнений и сопутствующих заболеваний у больных с муковисцидозом. В ходе исследования доказано, что у больных с хроническим высевом *Ps aeruginosa* и *V. serasia*, по сравнению с больными со стафилокок-



ковой инфекцией, чаще наблюдались как легочные и внелегочные осложнения. Среди сопутствующих заболеваний доминируют различные варианты аллергопатологии.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, осложнения, сопутствующие заболевания, возбудители.

D.F. Sergienko, O.A. Bashkina, H.M. Galimzyanov, N.A. Belopasova

## THE PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF MUCOVISCIDOSIS IN CHILDREN

The range of complications and attendant diseases in patients with mucoviscidosis was analysed. The investigation proved that the patients with chronic sifting of *Ps. aeruginosa* and *B. cepacia* in comparison with patients having staphylococci infection had pulmonary and out-lungs complication more often. Among attendant diseases the prevalence had different variants of allergic pathology.

**Key words:** mucoviscidosis, children, complications, attendant diseases, agents.

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, протекающее с сочетанным нарушением функции органов дыхания, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, гепатобилиарной системы. Несмотря на характерную полиорганность, бронхолегочные изменения преобладают в клинической картине и определяют фатальный прогноз у 95% пациентов [1]. Известно, что в патогенезе кистозного фиброза основную роль играют инфекции [2, 3]. Благодаря генетическим мутациям в гене трансмембранного регулятора белка, контролирующего внешнесекреторные механизмы, респираторный тракт больных представляет собой уникальную среду для комфортного существования бактерий. Затрудненный мукоцилиарный клиренс, дисбалансированный местный иммунитет и «коллапс» антиоксидантной системы – способствуют инфицированию и колонизации микроорганизмов. Несмотря на многообразие патогенных организмов, спектр микробных агентов, выявляемый в респираторном тракте у больных МВ, ограничен. В первые годы жизни пациентов с муковисцидозом в микробном пейзаже бронхов преобладает золотистый стафилококк, позднее – синегнойная палочка (в начале появляются «плоские», а затем и «мукоидные» штаммы). В последнее время возросла роль *B. cepacia*, *St. maltophilia*, которые ведут к формированию тяжелого, неконтролируемого гнойно-воспалительного процесса в респираторном тракте и гибели больного в течении 2-х лет после инфицирования [1, 2, 3].

Муковисцидоз – заболевание, которое характеризуется развитием целого спектра легочных и внелегочных осложнений. Большинство из них, такие как сахарный диабет, остеопороз, развиваются преимущественно у подростков и взрослых больных, другие (цирроз печени, полипоз носа, синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО), кровохарканье, ателектазы и др.) возникают в любом возрасте. Независимо от тяжести и длительности течения заболевания у детей с муковисцидозом возможно присоединение сопутствующей патологии. В своем исследовании мы решили проанализировать спектр и частоту встречаемости осложнений и микспатологий у детей с кистозным фиброзом с учетом доминирующего микробного агента в бронхиальном дереве.

**Цель исследования:** изучить клинические проявления недуга, определить частоту и характер осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с муковисцидозом с учетом микробного агента в бронхиальном дереве.

**Материалы и методы.** Основу исследования составили 158 детей с диагнозом муковисцидоз в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, находившиеся на лечении в отделении медицинской генетики Детской республиканской клинической больницы г. Москвы, отделении пульмонологии МУЗ II городской детской клинической больницы г. Астрахани и отделении пульмонологии МУЗ VII городской больницы г. Волгограда.

Средний возраст, обследованных больных составил 6,7 года. Выявлено, что большую часть пациентов составляют девочки – 65,7%, мальчики меньшую – 34,3%.

Всем больным диагноз МВ верифицировался на основании: анамнестических данных, доминирующих клинических синдромов: респираторного и кишечного; подтверждался трехкратными положительными потовыми пробами. Некоторым больным в сомнительных случаях дополнительно проводилось измерение разности электрических потенциалов на эпителии носа (ниже – 40 mV) и ДНК-диагностика.

Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации (клиническая история болезни, заключение специалистов по параклиническим методам обследования). Кроме того, нами была разработана детализованная анкета-опросник, которая отражала состояние здоровья ребенка с момента рождения, развитие и течение заболевания.

Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными методами, включая общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, копрограмма), биохимические исследования крови (общий белок, общий и конъюгированный билирубин, глюкоза крови, АЛТ, АСТ, холестерин, панкреатическая амилаза, б-липопротеиды, сывороточное железо, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, уровень калия, натрия, кальция, фосфора), рентгенограмму грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости, ЭКГ, Эхо-КГ, спирографию (начиная с 6 летнего возраста). По индивидуальным показаниям дети обследовались на аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБПА) с определением IgE общих и специфических – IgE к *Asp. fumigatus* методом твердофазного иммунного анализа.

У детей с циррозом печени проводились доплероскопия печени и фиброгастроуденоскопия для уточнения степени варикозного расширения вен пищевода.

В обязательном порядке все дети консультированы ЛОР-врачом и кардиологом. По показаниям проводились консультации гинеколога, уролога, гастроэнтеролога, эндокринолога.

В стандартный план обследования включался бактериологический посев мокроты. Микробный пейзаж, у обследуемых детей отличался разнообразием флоры, что обуславливало специфичность воспалительного процесса, особенность течения основного заболевания, а также определяло тактику терапии. Учитывая важность специфики инфекционного агента, проведено распределение больных по доминирующему бактериальному возбудителю на 4 группы. Первую группу составили пациенты, у которых преобладающим микробным агентом, обуславливающим инфекционный процесс в легких, являлась *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) – 72 ребенка (45,5%). У пациентов второй группы выявлен хронический высев *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) – 39 детей (24,6%). Третья группа была представлена детьми с МВ, у которых инфекционный процесс индуцировался *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) (34 ребенка – 21,5%). 4 группу составили 13 пациентов, у которых микробный агент из бронхиального дерева не высеян (8,4%).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

**Результаты исследования и их обсуждение.** Все пациенты, находившиеся под наблюдением, были рождены без проведения пренатальной диагностики, хотя при сборе семейного анамнеза было выявлено, что в 14 семьях ранее рожденные дети погибали в младенческом возрасте от легочной патологии. В 6 семьях, у умерших в неонатальном возрасте детей, был диагностирован муковисцидоз.

Несмотря на то, что около 90% обследованных нами детей с муковисцидозом были рождены своевременно, масса при рождении у 24% не достигала 3 кг и колебалась от 2550 г до 2900 г, причем у всех этих пациентов впоследствии была диагностирована тяжелая форма заболевания. Возможно, это связано с наличием асептического воспаления и внутриутробном поражении поджелудочной железы у плодов с МВ, которое может явиться причиной нарушения метаболических процессов и препятствовать нормальному набору массы [4].

Возраст появления первых симптомов МВ в виде респираторного синдрома составил  $0,72 \pm 0,16$  года, кишечного –  $0,45 \pm 0,1$  года. Средний возраст постановки диагноза МВ в изучаемой группе равнялся 3,56 года. Разброс в возрасте установления диагноза, колебался от первых дней жизни до 17 лет.

Изменения со стороны бронхолегочной системы на первом году жизни появились у 82,6% детей. Первым проявлением МВ в виде респираторного синдрома было покашливание с постепенным нарастанием типичной клинической картины поражения легких при данном заболевании: упорный приступообразный кашель с трудноотделяемой вязкой, гнойной мокротой, нарастающая одышка, аускультативно: длительно сохраняющиеся влажные хрипы на фоне проводимой, иногда интенсивной антибактериальной терапии в условиях реанимационного отделения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в первые месяцы жизни наблюдались у 91,5% пациентов в виде характерного синдрома мальабсорбции: увеличение размеров живота, учащение стула, полифекалия, визуально определяемой стеатореи. В 12% (19 детей) случаев встречался ректальный пролапс. У 62% детей (98 человек) отмечалась низкая прибавка массы тела при хорошем уходе и сохранном аппетите уже на первом году жизни. У 8,23% детей (13 человек) был диагностирован мекониальный илеус, обусловленный скоплением в петлях тонкой и подвздошной кишок густой массы мекония, обтурирующей просвет кишки. Несмотря на то, что клиническая картина заболевания разворачивалась уже в первые месяцы жизни, диагноз на первом году был выставлен лишь 36,7% детей. Это наблюдение указывает на низкую настороженность и неудовлетворительное знание врачами клинических проявлений этого тяжелого наследственного недуга.

В процессе исследования обращалось внимание на особенность индивидуального течения МВ у пациентов при различных возбудителях (табл. 1).

Из 158 пациентов у 132 (84,3%) заболевание протекало с осложнениями. Среди наиболее часто встречающихся можно выделить следующие: легочное сердце в стадии субкомпенсации (29,2%), билиарный цирроз печени с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии (12,6%), полипоз носа (16,5%), ателектазы в легких (8,3%), остеопороз (6,3%). Реже встречались кровохарканье, спонтанный пневмоторакс, синдром дистальной интестинальной обструкции.

Ни у одного из обследованных пациентов, не был диагностирован аллергический бронхопальмональный аспергиллез (АБПА), хотя по данным зарубежных авторов его частота у больных МВ варьирует от 5 до 15%.

В подгруппе пациентов, у которых не выявлено диагностически значимого микробного роста из бронхиального дерева, выявлено наименьшее количество осложнений со стороны бронхолегочной и сердечнососудистой системы. Это, в первую очередь, связано с младшим возрастом детей, составляющих данную подгруппу: 10 из 13 пациентов были второго полугодия жизни, двое – 1,5 лет, один – четырехлетний ребенок. Но именно эта категория больных лидировала по встречаемости такого грозного осложнения как синдрома Псевдо-Бартера.

У больных с хроническим высевом *Ps. aeruginosa* и *B. cepacia*, по сравнению с больными со стафилококковой инфекцией, достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) наблюдались как легочные осложнения, такие как ателектазы и поликистоз легкого, так и внелегочные: полипоз носа и остеопороз, субкомпенсированное легочное сердце. Не найдено существенных различий между группами по частоте развития билиарный циррозов и дизметаболических нефропатий.

Осложнения МВ у больных, в зависимости от возбудителя (n=158)

Осложнение МВ	Ps. aeruginosa n=72		V. seracía n=39		St. aureus n= 34		Возбудитель не выявлен n= 13		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Хроническое легочное сердце в стадии субкомпенсации	20	27,8	19	48,7	6	17,6	1		46	29,2
Хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации	3	4,2	4	10,3	-	-	-		7	4,4
Полипоз носа	12	16,7	10	25,7	4	11,7	-		26	16,5
Кровохарканье	-		3	7,7	-	-	-		3	1,9
Ателектазы	6	8,3	5	12,8	2	5,8	-		13	8,3
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез	-	-	-		-	-	-		0	0
Спонтанный пневмоторакс	-	-	3	7,7	-	-	-		3	1,9
Цирроз печени	14	19,5	9	23	8	23,5	1		32	20,2
формирующийся	4	5,5	3	7,7	4	11,7	1		12	7,4
сформированный	10	14	6	15,4	4	11,7	-		20	12,6
МВ сахарный диабет	2	2,8	4	10,3	2	5,8	-		8	5
Остеопороз	4	5,5	5	12,8	1	3	-		10	6,3
СДИО	-	-	-	-	1	3	-		1	0,6
Синдром Псевдо-бартера	-	-	-	-	-	-	4		4	2,5
Дизметаболическая нефропатия	1	1,4	1	2,6	1	3	-		3	1,9
Поликистоз легких	2	2,7	3	7,7	-	-	-		5	3,2

Больные с контаминацией золотистого стафилококка ни уступали пациентам с иными возбудителями по частоте встречаемости циррозов печени. Они относились к старшей возрастной группе (15-17 лет); со стороны респираторного тракта у них были выявлены минимальные изменения (показатели ОФВ1 были выше 90%). У 4 из 5 пациентов с диагностированными ателектазами идентифицированы оксациллинрезистентные штаммы стафилококка.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания в изучаемых группах больных МВ (n=158)

Сопутствующее заболевание	Ps. aeruginosa n=72	V. seracía n=39	St. aureus n= 34	Возбудитель не выявлен n= 13	Абс. число	% от общ. числа
Бронхиальная астма	10	1	1	-	12	8
Вазомоторный ринит	1	-	-	-	1	0,6
Аденоидные вегетации	1	4	4	-	9	5,7
Другие виды мальабсорбции	3	1	1	-	5	3
Лекарственная аллергия	6	8	4	-	18	11,4
Нарушение слуха (врожденное)	2	2	-	-	4	2,5
ДЖВП	8	3	5	1	16	10,1
Морфологическая патология почек	2	1	-	1	4	2,5
Хронический неактивный гепатит В, С	3	1	-	-	4	2,5
Невротические тики	1	3	2	-	6	3,8
Тубинфицирование	5	6	2	-	13	8,3

Необходимо отметить, что у больных с хроническим высевом V. seracía достоверно чаще, чем в других группах наблюдалось ателектазирование, кровохарканье и спонтанный пневмоторакс. Легочные осложнения, связанные с повреждением морфологических структур органа, усугубляли степень гипоксемии, гиперкапнии, что приводило к дальнейшему снижению вентиляционной способности легких и формированию декомпенсированного легочного сердца, развитие которого прослеживалось чаще у данной подгруппы детей с МВ. Легочные осложнения и связанные с ними нарушение сердечной деятельности являются следствием действия факторов вирулентности возбудителя. Помимо этого, пациенты с V. seracía лидировали по развитию сахарного диабета и остеопороза. Однако эти осложнения наблюдались у детей старшей группы (15-17 лет) и мы полагаем, что связаны с длительностью заболевания и проводимой терапией.

Течение муковисцидоза в 74,6% случаев усугублялось различной сопутствующей патологией, такой как: бронхиальная астма (БА) у 12 детей (8,0%), дискинезией желчевыводящих путей – у 16 детей (10%), лекарственная аллергия – у 18 детей (11,4%); течение кишечного синдрома осложняло наличие лактазной недостаточ-

ности или целиакией у 5 детей (3%); ЛОР-патология в виде аденоидных вегетаций у 9-ти детей (5,7%), снижения остроты слуха – у 4-х детей (2,5%). Хронический неактивный гепатит В и С усугублял поражение гепатобилиарной системы у 4 пациентов (2,5%). Астенизация 13 больных была следствием сочетания основного процесса МВ с туберкулезным инфицированием (табл. 2).

Несмотря на многообразие сопутствующих заболеваний, у больных муковисцидозом превалирует аллергическая патология (бронхиальная астма, различные формы лекарственной аллергии – 17,4%) и дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) (10,1%). Доминирование аллергопатологии у детей с муковисцидозом косвенно свидетельствует о выраженном дисбалансе в цитокиновой системе регуляции воспаления и нарушении соотношения Th1/Th2 лимфоцитов в сторону последних. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) аллергические заболевания диагностировались у детей с доминирующей грамотрицательной флорой в респираторном тракте, чем при инфицировании *St. aureus* (22,8% и 14,7% соответственно).

В ходе исследования мы обратили внимание на высокий процент тубинфицированных среди больных (8,3%). Хроническое заболевание легкого с нарушением с нарушенным клиренсом само по себе предрасполагает к заболеванию туберкулезом. Дополнительными факторами являются плохой нутритивный статус, частое использование глюкокортикоидов, что часто наблюдается у тяжелых больных. Среди тубинфицированных пациентов лидировали с контаминацией *Ps. aeruginosa* и *V. serasia*.

**Заключение.** Анализ данных показал, что несмотря на характерные клинические проявления муковисцидоза на первом году жизни, доступность лабораторной диагностики, диагноз у большинства пациентов устанавливался в более поздние сроки. Резюмируя наше исследование, необходимо отметить, что у больных с хроническим высевом *Ps. aeruginosa* и *V. serasia*, по сравнению с больными со стафилококковой инфекцией, чаще наблюдались как легочные и внелегочные осложнения, что обуславливало более тяжелое течение заболевания и состояние при поступлении. Однако, бесспорным лидером в развитии легочных осложнений, связанных с повреждением морфологических структур легкого (ателектазирование, кровохарканье и спонтанный пневмоторакс) принадлежит *V. serasia*. Среди сопутствующих заболеваний доминируют различные варианты аллергопатологии. Достоверно чаще сопутствующие заболевания как аллергической, так и инфекционной природы развиваются у больных с грамотрицательной флорой. Все вышеизложенное является яркой клинической иллюстрацией взаимодействия возбудителей с механизмами иммунного ответа макроорганизма, изучение которых позволит уточнить патогенетические механизмы недуга и прогнозировать течение болезни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. [и др.]. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы. – М., 2008. – 104 с.
2. Кондратьева Е.И. Генетические и иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 56-60.
3. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.Д. [и др.]. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом // Пульмонология. – 2006, приложение. – С. 81-83.
4. Koch C. Early infection and progression of Cystic Fibrosis Lung Disease // Pediatric Pulmonology. – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 232-236.

**Сергиенко** Диана Фекретовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 61-01-84, e-mail: gazken@rambler.ru

**Башкина** Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Галимзянов** Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Белопасова** Наталья Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

УДК: 616.33-002.44-001.5-078.73

© М.А. Топчиев, Н.Ю. Шапошников, Э.А. Кчибеков, И.В. Срибный, 2010

**М.А. Топчиев<sup>1</sup>, Н.Ю. Шапошников<sup>1</sup>, Э.А. Кчибеков<sup>1</sup>, И.В. Срибный<sup>2</sup>**

### **ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНЕМИИ И ОСТРОФАЗНОГО ОТВЕТА ПРИ ПЕРФОРАТИВНОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПЕРИТОНИТА**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>Лаборатория иммунологических исследований «РЕКОН»

Исследование показателей цитокинов крови и острофазного С-реактивного белка (СРБ) выполнено 18 больным после ушивания перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной различными формами перитонита

показало, что на 3-и сутки после операции отмечается более высокая продукция интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и СРБ, а также после распространенного гнойного перитонита, чем после других форм перитонита, с последующим снижением к 7-м суткам. Таким образом, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  являются дополнительными маркерами синдрома системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, осложненной различными формами перитонита. Регресс показателей ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и СРБ указывают на стихание системной воспалительной реакции организма после операции, а сохраняющиеся высокие значения данных показателей или их нарастание являются признаком сохраняющегося воспалительного процесса с развитием различных осложнений (формирование абсцесса брюшной полости или развитие перитонита).

**Ключевые слова:** цитокины, перфоративная язва, ушивание, перитонит.

M.A. Topchiev, N.Yu. Shaposhnikov, E.A. Kchibekov, I.V. Sribnyi

## THE PECULIARITIES OF CYTOKINEMIA AND ACUTE PHASE RESPONSE IN PERFORATIVE GASTRODUODENAL ULCER COMPLICATED BY DIFFERENT FORMS OF PERITONITIS

The research of indices of blood cytokines and acute phase C-reactive protein (CRP) was made in 18 patients after suture of perforative ulcer of stomach and duodenum complicated by different forms of peritonitis, showed that indices of IL-6, FNT –  $\alpha$  and CRP had maximum meanings on the 3-d day after operation and spread of purulent peritonitis more often met than other forms of peritonitis, with following reduce to the 7-th day. So, IL-6, FNT- $\alpha$  were additional markers of systemic inflammatory response syndrome in perforative gastroduodenal ulcer complicated by different forms of peritonitis. Regress of indices IL-6, FNT- $\alpha$  and acute phase C-reactive protein was indicated on calm down of systemic inflammatory response syndrome after operation remaining high meanings or growing of them were signs of preservation of inflammatory process with development of different complications (forming abscess of abdominal cavity or development of peritonitis).

**Key words:** cytokines, perforative ulcer, suture, peritonitis.

Перфорация язвы является одним из наиболее опасных и тяжелых осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, которые требуют немедленного оперативного лечения. Несмотря на внедрение современных противоязвенных препаратов в консервативное лечение язвенной болезни, частота этого осложнения увеличивается с каждым годом и составляет 2 – 32% [5, 7]. Летальность при прободной язве также до настоящего времени остается высокой и составляет 4 – 20,4% [2, 8, 10]. В настоящее время стало чаще применяться лапароскопическое ушивание перфоративного отверстия с последующим курсом медикаментозной терапии, однако в экстренной ситуации в большинстве отечественных клиник доминирующим принципом устранения осложнения – перфорации, является ее ушивание [1, 2, 9]. Это остается правилом и для большинства районных больниц, служащих основным звеном оказания помощи больным этим осложнением.

Исследования иммунологического ответа при оперативных вмешательствах в последнее время приобретают большой интерес [3, 4, 6]. Однако работ по изучению уровня цитокинов, как маркеров системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, недостаточно.

**Цель исследования:** разработать дополнительные маркеры синдрома системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, осложненной различными формами перитонита.

**Задачи исследования:**

1. Изучить динамику показателей интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-4 при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита.
2. Изучить динамику показателей острофазного С-реактивного белка при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита.

**Материал и методы.** Работа выполнена сотрудниками кафедры общей хирургии Астраханской государственной медицинской академии на базе МУЗ ГКБ № 3 в 2009-2010 гг. У 18 больных при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной различными формами перитонита изучены показатели провоспалительных цитокинов крови: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) и острофазного С-реактивного белка (СРБ). С распространенным гнойным перитонитом было 5 больных, с диффузным серозно-фибринозным – 8 больных, с местным серозным – 5 больных. Все больные были сопоставимы по возрасту ( $41,8 \pm 0,6$ ;  $40,6 \pm 1,4$ ;  $39,4 \pm 1,2$ ). Больные с местным серозным перитонитом поступили в стационар через 1-3 часов от начала заболевания, с диффузным серозно-фибринозным – через 3-6 часов, с распространенным гнойным перитонитом – через 24 и более часов. Степень тяжести перитонита определялась по Мангеймскому индексу перитонита (MPI). У всех больных перитонит был I степени тяжести (Мангеймский индекс перитонита менее 21 балла): MPI у больных с местным серозным перитонитом составил 5-12 баллов, с диффузным серозно-фибринозным – 6-12 баллов, с распространенным гнойным – 17-20 баллов. Всем больным было выполнено ушивание перфоративной язвы двухрядными узловыми швами (с использованием кетгута и шелка). Санация брюшной полости проводилась до «чистой воды» 2-4 литрами растворов антисептиков (фурацилин, хлоргексидин). Операцию заканчивали дренированием брюшной полости 1-3 дренажами. В 2-х случаях выполнена назогастроинтестинальная интубация кишечника, в остальных случаях в желудок устанавливался зонд.

В послеоперационном периоде проводилась адекватная терапия, включающая антибиотики, анальгетики, антикоагулянты, инфузионную (кристаллоидные и коллоидные растворы), общеукрепляющую и противоязвенную терапию.

Для количественного определения цитокинов использовали набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови ЗАО «Вектор-Бест» и автоматический спектрофотометр «Multiskan Ascent V1.25». Динамику показателей СРБ исследовали с помощью набора реагентов «DiaSys» иммунотурбидиметрическим тестом с использованием биохимического анализатора «Labio 200» в лаборатории иммунологических исследований «Рекоп». Исследования выполнялись в динамике: на 3 и 7 сутки после операции. Контрольную группу составили 8 доноров.

Статистический анализ полученных результатов осуществлен с использованием пакетов «Excel» Statistica 6.0 с определением среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (δ), ошибки средней арифметической (m). Степень статистической достоверности определена с помощью критериев Фридмана, Манна-Уитни. Результаты считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Динамика показателей (M±m) цитокинов (пг/мл) и СРБ (мг/л) в сыворотке крови больных при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита, после ушивания показана в таблице. За норму приняты данные контрольной группы из 8 доноров.

Как видно из таблицы 1, после ушивания перфоративной язвы, осложненной различными формами перитонита, показатели ИЛ-6, ФНО-α и СРБ имеют максимальные значения на 3-и сутки после операции. К 7-м суткам после операции данные показатели снижаются, но превосходят показатели контрольной группы. Причем, на 3-и и 7-е сутки после операции наблюдаются более высокие показатели ИЛ-6, ФНО-α и СРБ после ушивания перфоративной язвы, осложненной распространенным гнойным перитонитом, чем диффузной серозно-фибринозной формой, а минимальные – после ушивания перфоративной язвы, осложненной местным серозным перитонитом ( $p < 0,05$ ). ИЛ-4 наоборот, повышался и имел максимальные значения на 7-е сутки после операции (а не на 3-и), но также превосходил показатель контрольной группы. Кроме того, на 3-и и 7-е сутки после операции отмечались более высокие значения ИЛ-4 после ушивания перфоративной язвы, осложненной распространенным гнойным перитонитом, чем диффузной серозно-фибринозной формой, а минимальные – после ушивания перфоративной язвы, осложненной местным серозным перитонитом ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Динамика показателей (M±m) цитокинов (пг/мл) и СРБ (мг/л) в сыворотке крови при перфоративной язве, осложненной различными формами перитонита, после ушивания перфорации**

Показатель	Контрольная группа n=8	Форма перитонита					
		Распространенный гнойный (МРІ 17-20 баллов) n=5		Диффузный серозно-фибринозный (МРІ 6-12 баллов) n=8		Местный серозный (МРІ 5-12 баллов) n=5	
		3-и сутки	7-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
<b>ИЛ-4</b>	0,48±0,09	0,53±0,18*	0,76±0,32	0,32±0,26	0,74±0,37	0,19±0,28	0,72±0,4**
<b>ИЛ-6</b>	0,91±0,27	266,08±258,5*	69,43±65,7	89,45±32,4	19,1±33,43	41,85±12,5	18,3±11,6**
<b>ФНО-α</b>	0,77±0,27	7,56±4,96*	4,15±3,08	6,67±3,24	3,19±2,98	4,71±22,0	2,44±1,3**
<b>СРБ</b>	2,9±0,7	72,43±23,15*	37,71±13,5	49,55±33,7	26,93±19,0	45,24±25,4	22,3±18,1**

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий на 3-и сутки между формами перитонита; \*\* –  $p < 0,05$  – достоверность различий на 7-е сутки между формами перитонита и контрольной группой

У 11 больных послеоперационный период протекал без осложнений. У 7 больных (у 5 – с гнойным перитонитом, у 1 – с серозно-фибринозным и у 1 – с серозным перитонитом) наблюдались моторно-эвакуаторные нарушения в раннем послеоперационном периоде I-III степени, клинически проявлявшиеся вздутием и чувством тяжести в эпигастральной области, сопровождающиеся икотой, срыгиваниями или рвотой. У 2-х больных (у 1 – с серозным перитонитом, у 1 – с гнойным) послеоперационный период осложнился пневмонией. Все осложнения под действием проводимой терапии к 7-м суткам разрешались с последующей выпиской из стационара (на 10-11-е сутки после диффузного серозно-фибринозного и местного серозного перитонитов, и на 13-14-е сутки после распространенного гнойного перитонита). Так как на 7-е сутки показатели ИЛ-6, ФНО-α и СРБ снижались, но были выше показателей контрольной группы, больным продолжали проводить антибактериальную (до 8-х суток), общеукрепляющую и противоязвенную терапию.

**Заключение.** Проведенные исследования и сравнительный анализ динамики уровня цитокинов и острофазного СРБ после ушивания перфоративной язвы, осложненной различными формами перитонита показали, что на 3-и сутки после операции отмечалась более высокая продукция ИЛ-6, ФНО-α и СРБ, которая снижалась к 7-м суткам, превосходя при этом показатели контрольной группы. Более высокие значения цитокинемии и СРБ наблюдались у больных с распространенным гнойным перитонитом на 3-и и 7-е сутки после операции, чем при других формах перитонита ( $p < 0,05$ ). Таким образом, ИЛ-6 и ФНО-α являются дополнительными маркерами синдрома системной воспалительной реакции при перфоративной гастродуоденальной язве, осложненной различными формами перитонита. Регресс показателей провоспалительных интерлейкинов и острофазного СРБ указывают на стихание системной воспалительной реакции после ушивания перфоративной язвы, осложненной

различными формами перитонита, а сохраняющиеся высокие значения данных показателей или их нарастание являются признаком сохраняющегося воспалительного процесса с развитием различных осложнений (формирование абсцесса брюшной полости или развитие перитонита).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артмеладзе М.С. Хирургическая тактика при перфоративных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 21 с.
2. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Головин Р.А. Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему // Рус. мед. журнал. – 2005. – № 25. – С. 3-7.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20-35.
4. Минаев С.В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 41-46.
5. Хаджаев О.Ч., Лупальцев В.Н. Лечение прободных гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 28-30.
6. Черных Е.Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа // Мед. иммунология. – 2001. – № 3. – С. 415-429.
7. Acevedo C., Suc B., Fourtanier G. Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer // Ann. Chir. – 1999. – Vol. 53, № 1. – P. 19-22.
8. Hillakivi T., Lang A., Tein A. [et al.]. Evaluation of risk factors for mortality in surgically treated perforated peptic ulcer // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol. 47, № 6. – P. 1765-1768.
9. Lee F.Y., Leung K.L., Lai B.S. Predicting mortality of patients operated on for perforated peptic ulcers // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136, № 1. – P. 90-94.
10. Provenzale D., Wong J.B., Onken J.E. [et al.]. Performing a cost effectiveness analysis: Surveillance of patients with ulcers // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, № 2. – P. 93-97.

**Топчиев** Михаил Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская 2, тел. (8512) 45-91-38, e-mail: juranick@mail.ru

**Шапошников** Николай Юрьевич, аспирант очного отделения кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Кчибеков** Элдар Абдурагимович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Срибный** Игорь Васильевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологических исследований «РЕКОН», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Трофимова 151/Мечникова, 39; тел.: (8512) 30-63-73

**Ф.Р. Асфандияров**

## **ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ СИСТЕМЫ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ДАННЫМ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Общепризнанной является точка зрения о возможности возникновения нефрогенной гипертонии в связи со стенозированием почечной артерии. Анализ спиральных компьютерных томограмм свидетельствует о наличии различных нарушений строения системы почечных артерий.

*Ключевые слова:* нефрогенная гипертония, кровоснабжение почки, спиральная компьютерная томография.

F.R. Asfandyarov

### **ALTERNATIVE ANATOMY OF RENAL ARTERY SYSTEM IN NEPHROGENAL HYPERTENSION ACCORDING TO SPIRAL COMPUTER TOMOGRAPHY**

The conception of possibility of appearance of nephrogenal hypertension in connection with stenosing of renal artery is known to be existed. The analysis of spiral computer tomogram witnesses the presence of different damages in the structure of renal artery system.

*Key words:* nephrogenal hypertension, renal blood supply, spiral computer tomography.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы гипертоническая болезнь занимает одно из первых мест. При этом вазоренальная артериальная гипертензия наблюдается в среднем у 7% больных с артериальной гипертензией.

Со времени блестящих исследований Н. Goldblatt (1934) основной причиной вазоренальной артериальной гипертонии принято считать стенозирование почечной артерии и ее основных ветвей вызванных атеросклерозом, при котором атеросклеротическая бляшка приводит к сужению сосуда [2].

Не менее важной причиной стенозирования почечной артерии является фибромускулярная дисплазия ее стенки [1], в основе которой лежат врожденный дефицит эластических волокон, компенсаторная гипертрофия мышечного слоя с последующим развитием множественного стеноза, по форме напоминающего нитку бус [2,3].

По нашим наблюдениям, так же как по данным литературы, возраст подавляющего большинства больных с вазоренальной артериальной гипертонией (89%) колебался в пределах 42-53 лет, хотя вазоренальная гипертония может встречаться и у детей.

Несмотря на значительную распространенность вазоренальной артериальной гипертонии, диагностика уровня поражения почечной артерии и ее ветвей представляет определенные трудности.

До последнего времени наиболее широко используемым методом исследования больных с подозрением на вазоренальную гипертонию после предварительного применения общеклинических методов исследования являлось сочетание дуплексного ультразвукового сканирования почечных артерий в сочетании с почечной ангиографией (аортография с дополнением по показаниям селективной артерио- и венографии).

Ультразвуковая аппаратура нового поколения резко улучшает качество визуализации, дает возможность определять характер распределения крови в системе почечной артерии, пространственное распределение движущихся элементов крови. При этом наиболее информативными остаются индексы резистивности, пульсационности и временные показатели, характеризующие фазы ускорения и замедления крови. Однако эти методы не исключают возможности ошибки в диагностике, так как не дают полного представления о всей системе кровоснабжения почки.

Почечная ангиография позволяет диагностировать различные формы поражения почечной артерии и ее ветвей, установить характер и степень стеноза, его локализацию, одно – или двусторонность поражения, наличие постстенотического расширения почечной артерии.

К сожалению, к недостаткам этого метода исследования относится возможность тяжелых осложнений, одним из которых является воздействие контрастного вещества на паренхиму почки и ее микроциркуляторное русло.

Одним из наиболее информативных методов исследования больных с нефрогенной гипертонией, используемых в последние годы, является компьютерная реносцинтиография с введением гиппурана 1251 или гиппурана 123.

Компьютерный анализ рентгенсцинтиограмм позволяет оценить топографию, размеры, форму почек, определить состояние секреторной и экскреторной функции почки.



С помощью ЭВМ возможно дать количественную оценку истинной функции каждой почки, установить разницу между состоянием левой и правой почки, которая в норме колеблется в пределах 0,871 ( $\pm 10\%$ ), построить кривые секреторной и экскреторной активности правой и левой почки, определить функциональную активность сегментов каждой почки. Однако при таком обследовании больного с подозрением на вазоренальную артериальную гипертензию не удается выявить состояние всей сосудистой системы почки.

Достаточно перспективным методом обследования больного при нефрогенной гипертонии является циркулоцинтиграфия почек. При этом состояние кровоснабжения почек определяется путем внутривенного введения пертехнетата-99 Tc с последующим определением поступления препарата с артериальной кровью в почки.

К сожалению, на достоверность результатов влияет скорость введения пертехнетата. Исследование начинается через 10 секунд после инъекции препарата, в связи с тем, что за это время пертехнетат поступает в почки. Через 20 секунд результаты исследования становятся мало достоверными в связи с тем, что пертехнетат за это время поступает во все органы брюшной полости. Нет сомнения, что циркулоцинтиграфия почек с пертехнетатом позволяет оценить состояние кровообращения каждой почки, однако этот метод исследования больных с подозрением на вазоренальную артериальную гипертензию, на наш взгляд, может быть наиболее эффективным в сочетании со спиральной компьютерной томографией.

Сравнительная оценка спиральных компьютерных рентгеноангиотомограмм больных с вазоренальной артериальной гипертензией с коррозионными препаратами сосудистой системы почек практически здоровых людей, погибших от травм или асфиксии, позволила расширить наши представления о возможных механизмах формирования неполноценности кровоснабжения почек, как вероятной причины формирования вазоренальной артериальной гипертензии.

Нами проведен анализ 76 спиральных компьютерных рентгеноангиотомограмм (152 почки) больных с подозрением на нефрогенную гипертонию.

На спиральных компьютерных рентгеноангиотомограммах у десяти больных были выявлены признаки ампуловидного расширения и стеноза у устья почечной артерии.

Аналогичных изменений на коррозионных препаратах в норме нами обнаружено не было.

В трех случаях у больных с подозрением на вазоренальную артериальную гипертонию правая почечная артерия была укорочена и конусовидно расширена, в то время как левая почечная артерия была удлинена и по диаметру уступала правой почечной артерии.

Как одну из причин возможного нарушения кровотока в почке можно считать врожденную деформацию основного ствола почечной артерии. На препаратах плодов нами были выявлены случаи односторонней волнообразной почечной артерии. Нормальное строение почечной артерии при ее волнообразной форме существенно не влияет на кровоток в почечной артерии и соответственно кровоснабжение почки. Однако возможное утолщение внутреннего слоя стенки артерии неизбежно приводит при таком ее строении к нарушению гемодинамики и кровоснабжения почки. Спиральное строение основного ствола почечной артерии нами было выявлено на шести спиральных компьютерных рентгеноангиотомограммах.

У данных больных с подозрением на вазоренальную артериальную гипертензию на спиральных компьютерных рентгеноангиотомограммах в четырех случаях был деформирован основной ствол левой почечной артерии, в двух случаях основной ствол правой почечной артерии.

Деформированная почечная артерия, как правило, была укорочена и по диаметру превосходила противоположную артерию. В трех случаях ветви основного ствола почечной артерии охватывали основной ствол почечной вены.

Естественно, что при деформированных почечных артериях возникают определенные трудности кровотока. Почки находятся в неравнозначных условиях кровоснабжения, что может привести к ишемизации почки с деформированной почечной артерией.

В десяти случаях отмечалось сужение дистального отдела основного ствола правой (7) и левой (3) почечной артерии.

У больных с вазоренальной нефрогенной гипертонией на спиральных компьютерных ангиотомограммах в 25 случаях отмечались различные варианты прободающих или дополнительных артерий, берущих начало от аорты и подходящих к верхнему или нижнему полюсу правой или левой почки.

Проведенные нами исследования с использованием коррозионных препаратов показали, что единственным источником кровоснабжения определенных участков почки могут быть дополнительные артерии, берущие начало от аорты и идущие чаще всего к верхнему или нижнему полюсу почки. Диаметр этих артерий не превышает 3-5 мм.

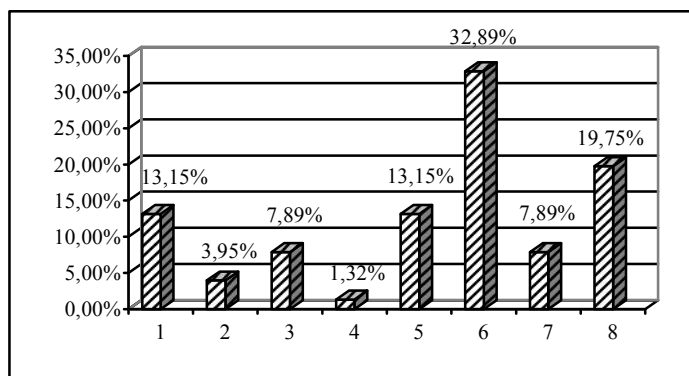
В связи с этим можно считать, что спазмирование или стеноз дополнительных артерий могут приводить к ишемизации определенных участков почки и привести к нефрогенной гипертонии, в то время как основной ствол почечной артерии и его ветви могут иметь нормальную структуру без нарушенного в них кровотока. И, как видно, на представленном материале таких больных составляло большинство.

Промежуточное положение при нефрогенной гипертонии, вызванной нарушениями структуры и функции системы почечной артерии и изменениями паренхимы почек, занимают случаи сдавливания почечной артерии и ее ветвей массивными камнями.

В 15 случаях у больных с нефрогенной гипертензией по данным спиральной компьютерной рентгеноангиографии никаких существенных отклонений в анатомии почечной артерии и ее ветвей выявлено не было.

Мы не исключаем возможность структурных изменений на уровне микроциркуляторного русла. И в данных случаях спиральная компьютерная томография для диагностики причин возникновения нефрогенной гипертензии является неинформативной.

Наши наблюдения по вариантной анатомии системы почечной артерии при нефрогенной гипертензии можно представить в виде диаграммы (рис. 1).



**Рис. 1.** Распределение отклонений в строении системы почечной артерии и ее ветвей при нефрогенной гипертензии по данным спиральной компьютерной рентгеноангиографии: 1 – стеноз устья почечной артерии – 13,15%; 2 – сужение диаметра почечной артерии, конусовидное утолщение устья противоположной артерии – 3,95%, 3 – спиральная деформация почечной артерии – 7,89%, 4 – S образный изгиб почечной артерии 1,32%, 5 – сужение дистального отдела почечной артерии – 13,15%, 6 – прободящие или дополнительные артерии – 32,89%, 7 – массивные камни, сдавливающие ветви почечной артерии – 7,89%, 8 – видимая «норма» – 19,75%

Нарушения кровоснабжения почки и возможность ее ишемизации связано не только атеросклеротическими бляшками и сужением просвета магистральных сосудов. Немаловажным фактором является врожденная деформация почечной артерии и ее ветвей. Большой процент занимает наличие дополнительных и прободящих артерий. Диаметр прободящих и дополнительных артерий, питающих изолированные участки почки, как правило, сужен, и в связи с этим при набухании стенки артерии, вызванном избытком Na, наступает ишемизация участка почки, кровоснабжаемого дополнительной или прободящей артерией. В то время как в основных участках почки кровоснабжаемых почечной артерией существенной ишемизации не наблюдается.

Выявленные отклонения в анатомии почечной артерии и ее основных ветвей являются важным фактором в диагностике нефрогенной гипертензии первого типа.

Таким образом, спиральная компьютерная томография является существенным звеном в диагностике нефрогенной гипертензии, вызванной нарушениями кровотока в системе почечной артерии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кутырина И.М., Михайлов А.А. Почки и артериальная гипертензия. В кн.: Нефрология. – М., 2000. – С. 164-167.
2. Тареева И.Е. – Нефрология. – М., 2000. – С. 478.
3. Kasiske B.L. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney // Kidney Int. – 1987. – Vol. 31 – P. 1153-1159.

**Асфандияров** Фаик Растямович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

УДК 616.831-005.1:616.89-008.434.5-073

© А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Р.Н. Коновалов, Е.И. Кремнева, 2010

**А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Р.Н. Коновалов, Е.И. Кремнева**

### **ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (фМРТ) В ОПРЕДЕЛЕНИИ МЕХАНИЗМОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗА ПОСТИНСУЛЬТНЫХ РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ**

Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

В работе дается сравнительная оценка современных методов определения локализации специфических функций в мозге. Подчеркивается важность использования функциональной магнитно-резонансной томографии для получения клини-

чески значимой информации о механизмах восстановления речи у больных инсультом, мониторингования эффективности лечения, прогнозирования исхода реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** инсульт, афазия, функциональная магнитно-резонансная томография.

A.V. Belopasova, A.S.Kadyukov, R.N.Konovalov, E.I. Kremneva

### THE SIGNIFICANCE OF FUNCTIONAL MAGNET-RESONANCE TOMOGRAPHY (fMRT) IN DETERMINATION OF MECHANISMS OF RESTORING AND PROGNOSIS OF POST-INSULT ARTICULATING DAMAGES

The article deals with the comparative estimation of modern methods of determination of localization of some specific functions in the brain. The importance of usage of magnet – resonance tomography should be underlined for clinically significant information about mechanisms of speech restoration in patients with insult, for monitoring the effectiveness of treatment, prognosis of the outcome of rehabilitative measures.

**Key words:** *insult, aphasia, functional magnet-resonance tomography.*

Сосудистые заболевания головного мозга остаются важной медицинской и социальной проблемой, являясь одной из основных причин смертности и длительной инвалидизации населения. Огромный социальный и экономический ущерб от сосудистых заболеваний головного мозга определяет актуальность совершенствования реабилитации [3]. Наряду с двигательными, чувствительными, координаторными нарушениями, у большинства больных перенесших инсульт отмечаются расстройства высших корковых функций, среди которых особое место занимают речевые расстройства. Поскольку восстановление речи относительно редко происходит спонтанно, необходимо проводить интенсивное коррекционное воздействие, направленное на восстановление этой сложной интегративной функции. Для внедрения более эффективных методик реабилитации важным моментом является понимание механизмов восстановления и реорганизации нарушенных функций головного мозга в свете современной концепции нейропластичности [4].

В настоящее время существует много методов визуализации различных уровней функционирования ткани, включая оценку кровоснабжения ткани, метаболизма, рецепторной активности, косвенно позволяющих исследовать механизмы нейропластичности. Одни из них основаны на картировании функций с использованием данных об электрической активности головного мозга – электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитоэнцефалография (МЭГ). Достоинством этих методик является высокое временное разрешение нейрональных процессов (приблизительно 10-100 мс). К другим относятся – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), которые отличаются высоким пространственным разрешением (несколько миллиметров) и средним, по сравнению с ЭЭГ и МЭГ, временным разрешением.

Функциональная МРТ стала стандартом для визуализации региональной мозговой активности при выполнении соматосенсорных и когнитивных задач, и сейчас широко используется в нейронауках [21], в частности, для определения локализации специфических функций в мозге человека. Мозговые функции оцениваются косвенным путем, с помощью обнаружения локальных гемодинамических изменений в артериолах, капиллярах и дренирующих венах (BOLD-blood-oxygen-level-dependent) в так называемых «функциональных зонах», то есть в областях головного мозга, которые отвечают за выполнение двигательной, чувствительной, речевой или когнитивной функции. При этом требуется специфическая стимуляция нейрофункциональных систем, так как спонтанная мозговая активность не может быть измерена [13].

Методика фМРТ использует кровь как внутренний контраст и не требует внутривенного введения гадолиний содержащих или радиоактивных контрастных веществ. Выявляемые с помощью фМРТ физиологические механизмы нейроваскулярного взаимодействия не полностью раскрыты, однако считается, что существует взаимосвязь BOLD-сигнала с непосредственной нейрональной активностью. Мощные градиентные системы и сверхбыстрые импульсные последовательности, используемые в МРТ, делают возможным исследование всего мозга в клинически удобных временных рамках. Улучшенная система обработки данных и незамедлительный их анализ (фМРТ в реальном времени) способствуют удобству применения фМРТ в клинической практике. Функциональная нейровизуализация предоставляет большое количество новых возможностей для клинической диагностики и исследований, открывает новое поле в нейрорадиологии – от строго морфологической оценки, до измерения функции мозга [17, 19].

В основе BOLD-эффекта лежит отличие свойств оксигенированного гемоглобина от деоксигенированного. В то время как оксигенированный гемоглобин (оксиHb) является диамагнетиком, деоксигенированный гемоглобин (деоксиHb) – парамагнетик, влияющий на локальную магнитную восприимчивость, вызывающий изменение магнитного поля внутри и вокруг кровеносных сосудов – в капиллярной сети и в венах. В течение гемодинамического ответа (фаза сверхснабжения) соотношение оксиHb к деоксиHb возрастает, приводя к большей однородности локального магнитного поля. Расфазировка возбужденных спинов происходит медленнее в более однородном магнитном поле, приводя к тому, что фиксируется более сильный МР-сигнал в состоянии активации нейронов, чем в состоянии их покоя. Изменение локального соотношения оксиHb/деоксиHb и, как следствие, изменение однородности магнитного поля является, таким образом, эндогенным маркером нейрональной активности. Участки с измененной активностью выявляются с помощью специальной статистической

обработки, выделяются в виде карт активации и совмещаются с анатомическим изображением головного мозга [17, 19].

Как правило, общий дизайн исследования для пациентов, перенесших инсульт, представлен блоковой парадигмой, где периоды стимуляции (продолжительностью 30 с) чередуются с контрольными участками такой же длительности без стимуляции. Общая продолжительность одного исследования составляет 4-5 минут. В периоде покоя пациенту представляется нейтральная картинка – изображение икса на белом фоне (X) или трех точек (...), чтобы предупредить возникновение познавательной деятельности.

В периоде активности пациент выполняет представленное ему задание (парадигму), направленное на стимуляцию зоны мозга, отвечающую за определенную функцию. Что касается изучения двигательной функции, динамики ее восстановления, то общепринятой парадигмой считается отведение и приведение указательного пальца или поочередное загибание пальцев всей руки, а также выполнение аналогичных действий в уме (моторная парадигма). Для оценки речевой функции определенной парадигмы до настоящего времени нет. Сложные парадигмы используются для изучения семантических и фонологических процессов. Пациенту предъявляется одновременно картинка и слово (слово как звуковой сигнал) и он должен решить, относятся ли они к одной и той же семантической категории или нет. В фонологическом тесте пациент определяет, рифмуются ли слова, например, **стол** (картинка) и **вол** (как звуковой стимул) [11]. Возможен и другой вариант задания: пациенту каждые 5 секунд называют существительное (звуковая стимуляция), к которому необходимо придумать и назвать про себя глаголы, относящиеся к этому слову (например, существительное «собака» – глаголы «лаять, кусать, скулить...»). К более простым парадигмам, для стимуляции речевых зон, относятся – называние картинок, представленных на экране, чтение слов или простых предложений [20].

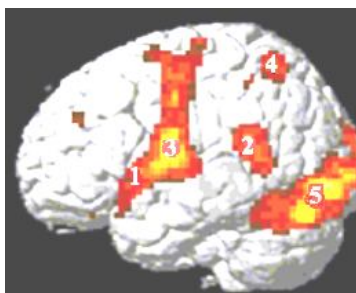
Нет определенности и в вопросе о том, каким образом пациент должен выполнять речевое задание – про себя или вслух. При сравнительном исследовании паттерна активации в течение выполнения речевой парадигмы вслух или про себя выявлялась заметная активация речевых зон в процессе называния глаголов про себя, но при этом исследователи не могли контролировать правильность выполнения задания пациентом [22]. Чтобы обойти эту проблему Keith R. с соавторами предложили чтение про себя простых предложений (средний состав 5 слов), после чего необходимо было дать утверждение «верно» или «неверно», нажатием одного или двух раз на кнопку, соответственно [20]. Правильность ответов подтверждала понимание вопросов и того, что пациент выполняет требуемое задание.

При выборе парадигмы нужно учитывать тот факт, что выполнять ее будет пациент, перенесший инсульт, имеющий речевые и когнитивные трудности, поэтому она должна быть подобрана таким образом, чтобы исследователь был уверен, что пациент сможет правильно понять и сделать требуемое задание. Перед началом исследования необходимо проводить обучающие занятия с испытуемым, четко объяснять ему правила выполнения инструкций, так как при предъявлении задания непосредственно, когда пациент лежит в магнитном томографе, у многих возникает стрессовая реакция. Обнаружение при этом чрезмерной активации или наоборот ее отсутствия в речевых зонах, а также заинтересованности дополнительных областей головного мозга, могут сбивать исследователя при обработке полученных результатов. По мнению некоторых авторов, о тревожности и сниженном уровне внимания свидетельствует возникновение активации в правой задней части поясной извилины, миндалевидно-гиппокампулярном комплексе, левой верхней лобной извилине, что коррелирует с худшим выполнением задания [8, 14]. Shulman с соавторами предложили, что повышение активации в задней части поясной извилины и области предклинья (поля 7,31) регистрируется при рассеянном внимании, тогда как при сосредоточении на задании активность снижается [18].

Участки статистически значимого повышения МР-сигнала при выполнении задания, выявленные при последующей математической обработке изображений, соответствуют зонам нейрональной активности мозга. Их выделяют цветом, строят карты нейрональной активности и накладывают на T1-взвешенное МРТ-изображение (анатомический срез) или на трехмерную модель мозга, что позволяет оценить соотношение зоны поражения (инфаркта) с функционально значимыми зонами мозга, например, моторной, сенсорной или речевой корой. При оценке полученных данных принимают во внимание не только пространственное расположение очага активации, но также подсчитывают индекс латерализации (LIs) и объем активации ( $R_{overlap}$ ,  $R_{volume}$ ). Эти параметры сравниваются у основной и контрольной групп, а также у одного и того же субъекта в динамике восстановления нарушенной функции [16].

Одним из решающих моментов при использовании функциональной МРТ, является правильная трактовка полученных результатов, при которой необходимо знание не только структурной, но и функциональной организации головного мозга. Результаты исследований пациентов должны обсуждаться совместно с нейрорентгенологом, неврологом и нейрофизиологом.

У здоровых праворуких испытуемых при выполнении речевой парадигмы можно ожидать активацию зон, расположенных в задней части левой нижней лобной извилины (зона Брока), поле 44 по Бродману – моторный центр речи, в задней части левой верхней височной извилины (зона Вернике), поле 22, 37 – сенсорный центр речи и в сенсомоторной коре, поле 1-6 [5] (рис. 1).



**Рис. 1. Визуализация зон активации в левом полушарии головного мозга у здоровых правшей при выполнении речевой парадигмы: 1 – зона Брока, 2 – зона Вернике, 3 – моторная зона органов артикуляции, 4 – дополнительная речевая зона, 5 – зрительная зона.**

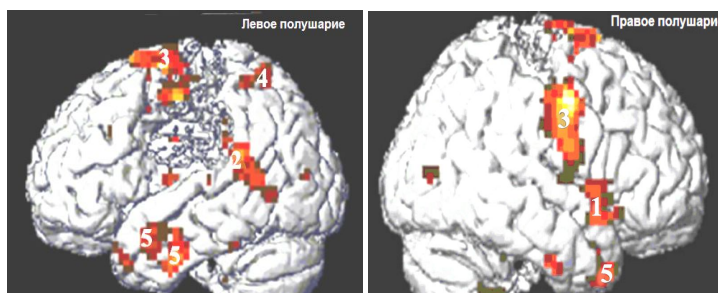
У пациентов, перенесших инсульт, помимо расширения активации или ее смещения относительно вышеописанных зон и появления их правосторонних гомологов, можно наблюдать активацию дополнительных областей головного мозга (рис. 2). Исследования с применением фМРТ, посвященных изучению восстановления речи после инсульта, подтверждают гипотезу ученых Института мозга РАН о динамической локализации функций как основе их реорганизации в случаях локального повреждения элементов функциональной системы [1, 2].

В одном из исследований была прослежена активация в постинфарктной зоне головного мозга и область ее расширения кзади и кпереди от повреждения в процессе восстановления. Согласно полученным данным, эти закономерности отмечены через несколько недель после инсульта и, особенно, четко представлены у пациентов спустя годы после перенесенной болезни [7]. В том же исследовании указывается на возникновение активации в участках, гомологичных речевым зонам в правом полушарии. Высказано предположение, что в нем изначально имеется «речевая сеть», но она гораздо менее развита, чем в левом полушарии, и правое полушарие каждого человека способно воспринимать лингвистические потоки, но не способно «производить» речь. При повреждении «речевой сети» левого полушария функцию на себя берет правополушарная сеть.

Данные исследования подтверждают концепцию лево-правополушарного взаимодействия в процессе восстановления. Инфаркт не приводит к значимому снижению или повышению общих активационных объемов у пациентов. Казалось бы, двусторонняя или правосторонняя сеть должна использовать больше корковых областей для выполнения речевого задания, чем исходная левосторонняя сеть, в частности, из-за того, что работа правого полушария менее эффективна для продукции речи, чем левого. Но полученные данные не подтверждают этого. Были представлены доказательства того, что компенсаторная активность правого полушария находится в обратной зависимости от степени восстановления поврежденной зоны левого полушария, что коррелирует с лучшим исходом речевых нарушений. Если отсутствует активация в зоне повреждения, то в аналогичной зоне правого полушария возрастает активация. И наоборот, чем быстрее и эффективнее идет восстановление зоны повреждения, тем менее выражена активность в правополушарной гомологичной зоне.

В исследовании Cardebat с соавторами лучшее восстановление речи было ассоциировано с двусторонней активацией в нижних лобных долях по сравнению с активацией преимущественно гомологичных отделов правого полушария. Как оказалось, правая нижняя лобная извилина «работает» менее эффективно в одиночку, чем обе нижние лобные извилины, «работающие» вместе [8, 7].

Данные You Cao с соавторами подтверждают эту гипотезу – восстановление метаболизма левой верхней височной извилины было связано с лучшей плавностью речи и меньшим количеством ошибок, сделанных в Token-тесте [7]. Это позволило авторам сделать вывод, что реорганизация левополушарных структур более эффективна, чем компенсаторные возможности только правого полушария. Cardebat с соавторами также отмечает роль именно двусторонней активации верхней височной извилины в лучшем восстановлении пациентов с афазией.



**Рис. 2. Перераспределение зон активации у пациентки с моторной афазией после перенесенного НМК в левом полушарии головного мозга при выполнении речевой парадигмы: 1 – зона Брока, 2 – зона Вернике, 3 – моторная зона органов артикуляции, 4 – дополнительная речевая зона, 5 – дополнительная сенсорная область**

При оценке результатов выполнения парадигмы необходимо учитывать, тот факт, что изначально задание обрабатывается зрительным или слуховым анализатором, что приводит к возбуждению первичных зон коры головного мозга. Затылочные доли (поля 17-19), а также верхняя и средняя височные извилины (поля 41, 42, 22) должны исключаться из анализа результатов исследования [5]. Исследователю стоит помнить, что более широкое распространение и специфичность активации характерны не только для больных, перенесших инсульт, но и для пожилых людей без нарушений мозгового кровоснабжения в анамнезе, в силу возрастных изменений их церебральных сосудов и, следовательно, изменений нейроваскулярных связей. Атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и наличие гемодинамически значимых стенозов, также может влиять как непосредственно на нейроны (ишемия), так и на кровоток, а, следовательно, на уровень BOLD-сигнала [6]. Поэтому, если у таких пациентов в последующем возникнет инсульт, то при фМРТ-исследовании в постинсультном периоде будет довольно трудно разграничить, какие из наблюдаемых изменений вызваны инсультом, а какие – предшествующими стенозами.

Еще одним фактором, потенциально влияющим на результаты исследования, является ангиогенез – изменения в перифокальной зоне инсульта [9]. Хотя и считается, что из-за нарушения локальной нейрональной организации в этой зоне в подострой стадии инсульта BOLD-сигнал может быть снижен или вообще отсутствовать, и возникать уже в хронической стадии (3-6 мес.) [15], вполне возможно, что нейрональная активность все-таки имеется и в подострую стадию, но не визуализируется именно в силу недостатка полноценно функционирующих зрелых сосудов [10].

При всей значимости метода фМРТ имеется ряд ограничений, препятствующих его внедрению в широкую клиническую практику. Среди них высокие требования к МР-томографу, потребность в технических устройствах для представления визуальных и звуковых стимулов, возможность возникновения артефактов и ложноположительных результатов, связанных с произвольными движениями пациента. Трудность или даже невозможность стандартизации активирующих заданий (учитывая различный уровень мотивации пациентов при их выполнении, что неизбежно отражается на уровне сигнала) [12].

Несмотря на существующие ограничения и сложность интерпретации данных, функциональная МРТ может предоставить клинически значимую информацию о пациентах с цереброваскулярной патологией. Во-первых, это возможность прогноза исхода реабилитационных мероприятий и ранняя классификация пациентов на группы с предположительно хорошим или плохим восстановлением нарушенных функций. Во-вторых, исследования в этой области важны для выбора терапии. У пациентов со схожей клинической картиной в острую стадию инсульта дальнейшее восстановление может идти по разным механизмам. При относительно небольшом очаге можно рассчитывать на перераспределение зон активации и вовлечение околоинфарктных зон, в случае более обширного инфаркта – на механизмы вовлечения ипсилатерального полушария. Соответственно, возможно применить различные терапевтические подходы у этих пациентов – например, активность правого полушария можно модулировать при помощи специальных речевых заданий, стимулирующих его работу (пение песен со словами, занятия по цветным картинкам). В-третьих, применение фМРТ имеет большое значение при мониторинговании эффективности проводимых восстановительных процедур.

Знание основ нейрональной пластичности может помочь выработать стратегию для усиления восстановительного потенциала, формирования новых нейрональных связей при повреждениях головного мозга. Это становится возможным благодаря целенаправленному использованию современных высокотехнологичных методик, одной из которых является функциональная МРТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андриянов О.С. О принципах структурно-функциональной организации мозга. – М., 1999. – 252 с.
2. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Структурная асимметрия корковых формаций мозга человека. – М., 2003. – 155 с.
3. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. – М.: Интермедика, 2002. – 208 с.
4. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М., 2008. – 560 с.
5. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504 с.
6. Calautti C., Baron J.C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 1553-1566.
7. Cao Y., Vikingstad E.M., George K.P. [et al.]. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI // *Stroke*. – 1999. – № 30. – P. 2331-2340.
8. Cardebat D., Demonet J.F., de Boissezon X. [et al.]. Behavioral and neurofunctional changes over time in health and aphasic subjects // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 2900-2906.
9. Carmichael S.T. Plasticity of cortical projections after stroke // *Neuroscientist*. – 2003. – № 9. – P. 64-75.
10. D. Esposito Mark. Functional MRI: application in clinical neurology and psychiatry // *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 78. – P. 110.
11. Fernandes B., Cardebat D., Demonet J.F. [et al.]. Functional MRI follow-up study of language processes in

- healthy subjects and during recovery in case of aphasia // *Stroke*. – 2004. – № 35. – P. 2171-2176.
12. Field A.S., Yen Yi-Fen, Burdette J.H. [et al.]. False cerebral activation on BOLD functional MR images: study of low-amplitude motion weakly correlated to stimulus // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – № 21. – P. 1388-1396.
  13. Frank J.A., Ostuni J.L., Yang Yihong [et al.]. Technical solution for an interactive functional MR imaging examination: application to a physiologic interview and study of cerebral physiology // *Radiology*. – 1999. – Vol. 210, № 1. – P. 260-268.
  14. Heiss W.D. Key role of the superior temporal gyrus for language performance and recovery from aphasia. Editorial comment // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 2906-2907.
  15. Heiss W.D., Kessler J., Thiel A. [et al.]. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of post-stroke aphasia // *Ann. Neurology*. – 1999. – № 45. – P. 430-438.
  16. Peck Kyung K., Moore Anna B., Crosson Bruce A. [et al.]. Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy // *Stroke*. – 2004. – № 35. – P. 554-559.
  17. Scott H. Faro, Feroze B. Mohamed. *Functional MRI*. – New York, Springer, 2005. – 546 p.
  18. Shulman Robert G. Research strategies for Functional Neuroimaging: A comment of the Interview with R. G. Shulman // *J. of Cogn. Neuroscience*. – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 167-169.
  19. Stippich C. (Ed.) *Clinical Functional MRI*. – New York, Springer, 2007. – 266 p.
  20. Thulborn Keith R., Carpenter Patricia A., Just Marcel A. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke // *Stroke*. – 1999. – № 30. – P. 749-754.
  21. Toga A., Mazziotta J. *Brain mapping: The Systems*. – San Diego, Calif.: Academic Press, 2000. – 669 p.
  22. Yetkin F. Zerrin, Hammeke Thomas A., Swanson Sara J. [et al.]. A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language task // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1995. – № 16. – P. 1087-1092.

**Белопасова** Анастасия Владимировна, аспирант отделения реабилитации Научного Центра Неврологии РАМН, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, тел. (495) 490-20-02, (495) 490-20-05, e-mail: institute@neurology.ru

**Кадьков** Альберт Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения реабилитации Научного Центра Неврологии РАМН, г. Москва

**Коновалов** Родион Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики Научного Центра Неврологии РАМН, г. Москва

**Кремнева** Елена Игоревна, аспирант отделения лучевой диагностики Научного Центра Неврологии РАМН, г. Москва

УДК 616.61-089

© А.В. Быков, И.А. Куликов, 2010

**А.В. Быков<sup>1</sup>, И.А. Куликов<sup>3</sup>, В.М. Мирошников<sup>2</sup>, А.С. Чугунов<sup>3</sup>**

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ НЕОТЛОЖНОЙ ПАТОЛОГИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>3</sup>МУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15», г. Волгоград

Изучены и проанализированы объем, сроки, характер и ближайшие результаты применения трансуретральных эндоскопических оперативных вмешательств у больных с мочепузырными кровотечениями и острой задержкой мочеиспускания.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция простаты, мочепузырное кровотечение, острая задержка мочеиспускания, внутренняя оптическая уретротомия, рак мочевого пузыря.

A.V. Bykov, I.A. Kulikov, V.M. Miroshnikov, A.S. Chugunov

## **THE POSSIBILITIES OF APPLICATION OF TRANSURETHRAL OPERATIONS IN URGENT PATHOLOGY OF THE LOWER URINARY TRACT**

There were studied and analyzed the score, terms, nature and immediate results of transurethral endovideoscopic surgery in patients with urinary bladder hemorrhage and acute urinary retention.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, transurethral prostatic resection, urinary bladder hemorrhage, acute urinary retention, internal optical urethrotomy, bladder cancer.

В настоящее время малоинвазивные оперативные вмешательства широко внедряются в клиническую практику, так как обладают целым рядом неоспоримых преимуществ по сравнению с традиционными хирургическими

ческими доступами, при которых неизбежна выраженная травматизация здоровых тканей при подходе к патологическому очагу. Кроме того, малоинвазивные технологии позволяют сократить длительность оперативного вмешательства и сроки послеоперационной реабилитации [1, 2, 3].

Несколько последних десятилетий в результате внедрения наукоемких технологий во все отрасли медицины значительно изменились подходы к диагностике и лечению большинства заболеваний органов и систем человека. Урология как клиническая дисциплина представляет собой один из тех ярких примеров, когда благодаря внедрению новых технологий произошло не просто изменение тактики в лечении некоторых болезней, а «революционный» переворот, повлекший за собой разработку принципиально новой лечебно-диагностической стратегии в отношении подавляющего большинства урологических заболеваний [4, 5, 6, 7].

Одним из основных направлений, утвердившихся в клинической практике, является трансуретральная электрохирургия нижних мочевыводящих путей (НМВП): мочевого пузыря, предстательной железы, мочеиспускательного канала. Сегодня трансуретральные вмешательства (ТУВ) по данным ведущих отечественных и зарубежных авторов являются «золотым стандартом» в лечении доброкачественной гиперплазии и склероза предстательной железы (в ряде случаев – злокачественных опухолей ее), доброкачественных опухолей и поверхностного рака мочевого пузыря. Внутренняя оптическая уретротомия – это метод выбора при непротяженных стриктурах простатического и мембранозного отделов уретры, а контактная трансуретральная цистолитотрипсия используется более чем в 85% случаев цистолитиаза [8, 9, 10, 11, 12].

У больных пожилого возраста, отягощенных сопутствующими интеркуррентными заболеваниями, выполнение традиционного оперативного вмешательства, направленного на создание адекватного оттока мочи, часто оказывается делом трудновыполнимым или невозможным. Малоинвазивные операции обладают минимальной травматичностью, с одной стороны, и большим диапазоном диагностических и оперативных возможностей, с другой. Они избавляют эту категорию больных от вынужденных паллиативных вмешательств, приводящих, как правило, к социальной дезадаптации пациентов, ухудшению качества их жизни, а также способствуют прогрессированию воспалительно-ретенционных заболеваний мочевых путей [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Актуальность широкого внедрения в клиническую практику щадящих и одновременно высокоэффективных методов оперативного лечения у больных с неотложной урологической патологией, становится все более очевидной при возрастающей продолжительности жизни людей и ростом требований населения к качеству оказания медицинской помощи. Национальная особенность Российской хирургии и, особенно, урологии – плановых больных и операций больше, чем экстренных. Однако малоинвазивные технологии предназначены для плановых вмешательств. Поэтому изучение их возможностей у больных с экстренной патологией в условиях неотложной урологической практики – еще одно подтверждение актуальности этого вопроса.

Целью работы явилось получение новых данных, позволяющих улучшить результаты трансуретральных оперативных вмешательств у больных с экстренной патологией нижних мочевыводящих путей.

**Материал и методы.** В основу работы положены результаты клинических наблюдений за 302 больными с патологией нижних мочевыводящих путей, лечение которых проводилось в клинике хирургических болезней факультета усовершенствования врачей Волгоградского медицинского университета на базе урологического отделения Муниципального учреждения здравоохранения клинической больницы скорой медицинской помощи г. Волгограда. Всем пациентам выполнены трансуретральные видеоцистоскопические вмешательства. Исследование не было рандомизированным и включало исторический контроль.

Генеральную совокупность наших наблюдений составили пациенты обоих полов в возрасте от 32 до 89 лет, которым выполняли ТУВ. Средний возраст больных был равен  $66,3 \pm 8,9$  года.

Наши наблюдения распределены на 2 группы. Первую группу составил 141 больной с острой урологической патологией нижних мочевыводящих путей. Внутри данной группы пациентов распределили по признаку характера неотложного состояния на две подгруппы: больные с острым обструктивным синдромом нижних мочевых путей – 80 случаев и больные с мочепузырными кровотечениями – 61 случай. При этом группа больных с острой задержкой мочеиспускания рассмотрена в сравнительном аспекте с контрольной группой – плановых ТУВ. Пациенты, оперированные по поводу мочепузырного кровотечения, по понятным причинам, не имеют группы аналогичного сопоставления.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Под неотложными ТУВ мы подразумеваем операции, которые не могут быть отложены на длительное время и должны быть выполнены без выписки больного из стационара. Они, в свою очередь, разделены (по аналогии с классификацией операций на желчных путях) на:

1. Экстренные (до 24 часов от момента поступления больного в стационар).
2. Срочные (24-72 часа от момента поступления).
3. Отсроченные (более 72 часов от момента поступления больного в урологическое отделение).

**Трансуретральный гемостаз.** При мочепузырных кровотечениях среди ТУВ экстренными операциями являлись вмешательства, проводившиеся сразу после постановки диагноза мочепузырного кровотечения. Они выполнялись по жизненным показаниям, когда процесс с самого начала имел бурное течение с угрожающей симптоматикой. Таких пациентов за представленный период времени было 5.

К срочным операциям были отнесены те, которые проводили в связи с безуспешными попытками консервативного лечения (неэффективностью инфузионной гемостатической терапии и прижатием кровоточащих сосудов баллоном катетера Фоли), нестабильностью гемостаза при кровоточащих опухолях мочевого пузыря и



предстательной железы. Эти вмешательства осуществлялись в период от суток и не позднее 72 часов с момента поступления больного в урологическое отделение после проведенной максимально необходимой предоперационной подготовки (15 больных).

При отсроченных операциях больным проводилось ТУВ позже 72 часов при купировании острых процессов консервативно, после коррекции сопутствующей патологии и более детального обследования. Это пациенты, у которых остановка кровотечения достигнута после консервативных мероприятий, но гемостаз не являлся достаточно стабильным, чтобы выписать пациента из стационара. Отсроченные операции проведены 41 больному.

Мочепузырное кровотечение дебютировало, как первый грозный симптом в течение таких заболеваний, как опухоли мочевого пузыря (МП) (52 случая), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) (7 случаев), злокачественные опухоли предстательной железы (2 случая). Сроки и объем оперативных трансуретральных вмешательств представлен в таблице 1.

Таблица 1

### Сроки и объем оперативных ТУВ

Объем ТУВ	Сроки трансуретральных вмешательств			Всего
	Экстренные (до 24 часов)	Срочные (до 72 часов)	Отсроченные (более 72 часов)	
ТУ деблокада мочевого пузыря	4	5	8	17
ТУР опухоли МП	1	7	29	37
ТУР ДГПЖ	-	2	2	4
ТУР шейки МП	-	1	2	3
Всего	5	15	41	61

Из таблицы 1 видно, что основными операциями при мочепузырных кровотечениях являются трансуретральная резекция (ТУР) опухоли мочевого пузыря, деблокада мочевого пузыря от сгустков крови с последующей коагуляцией кровоточащих сосудов.

Большинство пациентов – 32 человека (52,4%), подвергшихся ТУВ, были в возрастном диапазоне 61-74 года, 18 человек (29,5%) – в возрасте 75 и более лет, а 11 (18%) пациентов – в возрасте 22-60 лет.

В исследуемой группе практически все больные имели сопутствующую патологию. Большинство сопутствующих заболеваний (59%) представлено патологией сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, аритмии, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь и их сочетание у одного и того же больного). Группа «прочие» стоит на втором месте по частоте (19,6%) и включает больных с церебросклерозом, последствиями перенесенного нарушения мозгового кровообращения, болезнью Паркинсона, облитерирующим эндартериитом и варикозным расширением вен нижних конечностей. Ожирение и сахарный диабет составили по 8,2% в каждой группе. Болезни органов дыхания сопутствовали основному заболеванию у 2 (3,2%) больных. Во всех группах преобладала патология сердечно-сосудистой системы, причем в группе экстренных ТУВ сопутствующая патология представлена исключительно ею. Наибольшее число больных с сопутствующей патологией оказалось в группе отсроченных ТУВ (60,6%). Это в 10 раз больше, чем в группе экстренных ТУВ и почти в 2 раза больше, чем в группе срочных операций. Связано это с тем, что предоперационная подготовка и обследование больных с экстренными вмешательствами проводится по сокращенной программе, оперативное лечение выполняется по жизненным показаниям, когда нет времени на большинство дополнительных методов обследования, позволяющих дополнительно выявить сопутствующее заболевание. При срочных и отсроченных ТУВ времени на обследование остается больше, поэтому больные обследовались более детально.

Послеоперационные осложнения при трансуретральном гемостазе возникли в 22,9% случаев. Наибольшее число осложнений (33,3%) зарегистрировано в группе пациентов после срочных операций. Наименьшее число послеоперационных осложнений возникло после отсроченных ТУВ (19,5%), так как эти больные подвергались более тщательной предоперационной подготовке. В большинстве случаев (18%) осложнениями являлись ранние мочепузырные кровотечения, возникшие после ТУВ по поводу опухолей мочевого пузыря. В этих случаях причиной рецидива кровотечения была распадающаяся опухоль больших размеров у пожилых больных с сопутствующей интеркуррентной патологией в стадии суб- и декомпенсации, в условиях которой ТУВ сводилось к минимуму («деблокада» полости мочевого пузыря от сгустков крови, коагуляции кровоточащих сосудов) по причине высокого наркозного риска. Этим был достигнут гемостаз, достаточный для дообследования больного, компенсации основных жизненных функций его организма с целью повторного ТУВ. В этих случаях стойкий гемостаз достигался вторым этапом, когда трансуретральное вмешательство проведено в максимально допустимом объеме. В таблице 2 сопоставлена длительность до- и послеоперационного пребывания больных с осложнениями и без них.

В исследуемой группе пациентов с внутривезикулярными кровотечениями получены следующие результаты. После срочных неосложненных ТУВ пребывание больных в стационаре приближается к двум неделям, что объясняется достаточно быстрой предоперационной подготовкой, отсутствием длительной катетеризации в предоперационном периоде. Вместе с тем длительное пребывание больных в стационаре после отсроченных

ТУВ можно объяснить нестабильностью консервативного гемостаза, длительной катетеризацией в предоперационном периоде (ведущей к послеоперационным осложнениям), и в ряде случаев, необходимостью наложении надлобкового свища, как первого этапа перед предполагаемым ТУВ.

Таблица 2

**Сроки пребывания больных с мочепузырными кровотечениями с осложнениями и без осложнений после ТУВ (койко-дни)\***

Наличие послеоперационных осложнений	Экстренные (M±m)			Срочные (M±m)			Отсроченные (M±m)		
	до	после	общ.	до	после	общ.	до	после	общ.
Осложненные	-	-	-	-	20,2±1	28±0,5	10,8±5	17,7±9,5	28,5±8
Неосложненные	-	14,5±5	14,7	2,1±0,	12,1±5	14,5±5	11,6±6	14,5±6,0	26,1±8

Примечание: \* - p<0,05

При оценке показателя пребывания больного в стационаре установлено, что в случае экстренных видеоэндоскопических оперативных вмешательств послеоперационный период до момента выписки больного из стационара увеличен на 2,87 койко-дня по сравнению с отсроченными оперативными вмешательствами (p=0,5; t=-0,58), в то время как при выполнении аналогичных операций в срочном порядке он был ниже по сравнению с экстренным оперативным вмешательством на 5,73 койко-дня (p=0,49; t=0,7). Следует отметить, что минимальное количество проведенных дней до оперативного вмешательства (в случае экстренных операций) увеличивает длительность пребывания больного в стационаре. Это связано, по-видимому, с выполнением лишь диагностического минимума и отсутствием применения дополнительных методов исследования.

Таблица 3

**Длительность пребывания больных в стационаре при мочепузырных кровотечениях различного происхождения (M±m)**

Операция	Экстренные, к/дн		Срочные, к/дн		Отсроченные, к/дн	
	до	после	до	после	до	после
ТУ «деблокада» мочевого пузыря	0,7±0,05	15±0,71	2±0,08	18±1,36	11±4,53	19,2±10,5
ТУР ДГПЖ	-	-	2,3±0,6	9,3±2,3	9,3±2,9	19,5±11,7
ТУР опухоли мочевого пузыря	-	-	2,2±0,4	13,0±6,2	13,0±6,5	14,7±6,9
ТУР шейки мочевого пузыря	-	-*	2,5±0,7	15,0±1,4	11±8,4	23,5±7,7

Примечание: \* - в экстренном порядке не производились или из-за малого числа не имеют статистического значения

Обращает на себя внимание тот факт, что количество проведенных койко-дней в стационаре до оперативного вмешательства существенно отличается при выполнении срочных и отсроченных операций (на 8,69 койко-дня), в то время как длительность пребывания этой же группы больных после видеоэндоскопического вмешательства отличается в меньшей степени по сравнению с таковыми у группы больных, прооперированных в экстренном порядке.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что течение послеоперационного периода при видеоэндоскопических оперативных вмешательствах зависит, прежде всего, от характера патологии, вызвавшей кровотечение, и объема оперативного вмешательства. Поэтому целесообразно сравнивать показатели койко-дня не только в зависимости от характера экстренности оперативных видеоэндоскопических вмешательств, но и от нозологической формы, вызвавшей кровотечение (табл. 3).

При увеличении сроков пребывания ургентных больных с мочепузырными кровотечениями в стационаре, растет объем предоперационной подготовки, качество и уровень обследования. Соответственно растет и объем оперативных вмешательств, причем они становятся более радикальными.

**ТУВ при синдроме инфравезикальной обструкции.** ТУВ в неотложном порядке было выполнено у 80 больных, что составило 33,1% от ТУВ, проведенных по поводу инфравезикальной обструкции (ИВО). Острая задержка мочеиспускания осложнила течение таких заболеваний как: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (у 59 больных), терминальная стадия стриктуры уретры (у 15 пациентов), рак предстательной железы, «вколоченный» конкремент уретры – по 3 случая соответственно. Причинами ТУВ при хронической ИВО (161 случай) явились: доброкачественная гиперплазия предстательной железы в 117 случаях, стриктура уретры – в 21, камень мочевого пузыря – в 11, злокачественные новообразования предстательной железы – в 3 случаях, склероз шейки мочевого пузыря – в 5, злокачественные новообразования мочевого пузыря – в 3, сочетание аденомы предстательной железы с опухолью мочевого пузыря – у 1 больного.

ТУВ в неотложном порядке подвергались лица от 45 до 89 лет, средний возраст составил  $65 \pm 8,6$  лет. Это были преимущественно лица мужского пола (в 86% случаев) и пожилого возраста (61-74 года). Средний возраст оперированных больных в подгруппах в зависимости от срочности составил: при экстренных операциях  $81 \pm 11,3$  лет, при срочных  $60,6 \pm 7,5$  лет, при отсроченных  $65,9 \pm 6,3$  лет.

В контрольной группе средний возраст пациентов, преимущественно мужчин (97,2%), составил  $66,7 \pm 8,7$  лет ( $p < 0,05$ ). Возрастной диапазон оперированных больных лежал в пределах пожилого и старческого возраста: 77,6% пациентов имели возраст 61-75 и более лет.

Сопутствующую патологию имели практически все оперированные больные как в основной (24 пациента – 88,9%), так и в контрольной (197 больных – 92%) группах (табл. 4).

Как следует из таблицы 4, большинство сопутствующих заболеваний и в основной, и в контрольной группах представлено патологией сердечно-сосудистой системы (59 и 64% соответственно).

Таблица 4

**Сопутствующие заболевания в основной и контрольной группах**

Сопутствующая патология Число больных	Основная группа (n=80)		Контрольная группа (n=161)	
	Абс.	%	Абс.	%
Сердечно-сосудистая патология	47	59,2	103	64
Патология органов дыхания	12	14,8	15	9,3
Патология желудочно-кишечного тракта	3	3,7	2	1,2
Эндокринная патология	3	3,7	7	5,1
Метаболические нарушения	3	3,7	7	4,3
Сосудистая патология головного мозга	3	11,1	9	5,6
Прочие	1	1,25	6	3,7

Это ишемическая болезнь сердца, различные формы нарушения ритма сердца, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь и их сочетание у одного и того же больного. Болезни органов дыхания стоят на втором месте по частоте (14,8% в основной, 9,3% – в контрольной) и включают больных с хронической обструктивной болезнью легких, эмфиземой, пневмосклерозом. Сосудистая патология головного мозга занимает третье место среди интеркуррентной патологии (11,1% и 5,6% соответственно). Это больные с церебросклерозом, последствиями перенесенного нарушения мозгового кровообращения, болезнью Паркинсона. Эндокринопатии и метаболические нарушения (ожирение) сопутствовали примерно поровну в обеих группах. Заболевания желудочно-кишечного тракта сопутствовали течению основного заболевания в группе неотложных ТУВ. Это связано с тем, что предоперационная подготовка и обследование больных с неотложными вмешательствами проводится по сокращенной программе, оперативное лечение выполняется по жизненным показаниям, когда нет времени на большинство дополнительных методов обследования, позволяющих выявить дополнительное заболевание.

Основным видом ТУВ была трансуретральная резекция предстательной железы (185 операций), выполненная преимущественно по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы – заболевания, в подавляющем большинстве случаев вызывающего ИВО. В подгруппе экстренных операций выполнено 5 ТУВ в связи с невозможностью дренирования мочевого пузыря путем катетеризации и невозможностью осуществления эпицистостомии. В подгруппах срочных и отсроченных оперативных вмешательств растет количество выполненных ТУВ: в экстренном порядке выполнено 6 (2,4%) вмешательства, в срочном порядке – 30 ТУВ (12,5% от всех ТУВ, выполненных по поводу синдрома ИВО), в основном, за счет ТУР ДГПЖ (18,2%). В отсроченном порядке ТУР ДГПЖ произведена 44 пациентам (4,9%).

Внутренняя оптическая уретротомия проводилась у больных с острым обструктивным синдромом со стороны НМВП: в срочном порядке у 8 (3,3%), в отсроченном – у 2 (0,8%). Это второй по частоте (4,1%) вид ТУВ в основной группе. Данная операция осуществлялась больным с выраженной послеоперационной рубцовой стриктурой уретры (во всех случаях в разные сроки эти пациенты перенесли чреспузырную аденомэктомию). В 1 случае в экстренном порядке больному проведена контактная цистолитотрипсия по поводу вколоченного конкремента в области шейки мочевого пузыря.

Таким образом, в наиболее «выгодном» положении среди больных, которым операция проводится неотложно, оказываются пациенты срочной и отсроченной подгрупп ТУВ, так как предоперационное обследование осуществляется более детально. Основным видом ТУВ в контрольной группе также является ТУР ДГПЖ (49,7% от числа ТУВ, выполненных по поводу ИВО).

Внутренняя оптическая уретротомия выполнена у 21 (8,7%) пациента по поводу стриктур уретры различного происхождения, локализации и протяженностью от 5 до 15 мм. В 5 случаях (2%) произведена трансуретральная контактная цистолитотрипсия. Трансуретральная коррекция шейки мочевого пузыря планово выполнена у 2 (0,8%) пациентов. Ранее они подвергались чреспузырной аденомэктомии (во всех случаях проводили Л-инцизию шейки мочевого пузыря на 12-, 7- и 5-ти часах условного циферблата резектоскопа). В 3,3% в

контрольной группе произведена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря и в 2% – резекция опухоли предстательной железы.

Мы считаем, что одним из основных показателей оказанной помощи является длительность пребывания больного, подвергшегося ТУВ, в стационаре. Она отражена в таблице 5.

Таблица 5

**Длительность пребывания в стационаре больных основной и контрольной групп в до- и послеоперационном периоде ( $p \leq 0,05$ )**

Срочность ТУВ	Пребывание больного в стационаре, койко-день		p
	До операции $M \pm m$	После операции $M \pm m$	
Экстренные	-*	21 $\pm$ 3,1	
Срочные	2,2 $\pm$ 0,6	13,7 $\pm$ 6,0	p<0,05
Отсроченные	9,5 $\pm$ 4,25	15,5 $\pm$ 6,4	p<0,05
Плановые	8,5 $\pm$ 4,9	10,0 $\pm$ 6,0	p<0,05

**Примечание:** \* - статистически недостоверно из-за малой выборки

При оценке показателя койко-дня установлено, что существенное увеличение срока пребывания больного в стационаре (в среднем на 11 койко-дней по сравнению с контрольной группой) имеет место при экстренных трансуретральных операциях.

После срочных видеоэндоскопических операций пребывание больного увеличено по сравнению с контрольной группой на 3,7 койко-дней.

Пребывание больного после отсроченных видеоэндоскопических вмешательств увеличено по сравнению с контрольной группой на 5,5 койко-дней.

Таким образом, при сокращении предоперационной подготовки до минимального уровня снижается и качество, и объем операции, в связи с чем увеличивается срок послеоперационной реабилитации пациента. При увеличении, «затягивании» по различным причинам предоперационного пребывания больного в стационаре, также увеличивается послеоперационный койко-день. Наиболее оптимальным в сравнительном аспекте представляется подготовка больного к срочной неотложной операции, то есть в течение 72 часов от момента поступления его в урологическое отделение.

Течение послеоперационного периода в исследуемых группах после ТУВ осложнилось у 48 больных (19,9%). Частота осложнений в основной группе составила 15% (12 случаев). Они распределились следующим образом: в подгруппе экстренных в 2-х случаях (33,3%) после ТУВ имело место раннее послеоперационное внутрипузырное кровотечение, остановленное консервативными мероприятиями. В подгруппе срочных ТУВ осложнения отмечены в 13,3%: у 1 пациента (3,3%) развилось послеоперационное кровотечение, в 1 случае (3,3%) – острый эпидидимит, у 2 больных (6,6%) – острая задержка мочеиспускания. В подгруппе отсроченных ТУВ течение послеоперационного периода осложнилось у 6 (13,6%) больных: по 1 случаю послеоперационного кровотечения и острого эпидидимита (2,2%), у 4 пациентов (9%) развился острый пиелонефрит. Все осложнения купированы консервативно назначением гемостатической, антибактериальной терапии.

В контрольной группе число осложнений составило 16,1% (26 случаев). То есть существенной разницы в количестве осложнений между неотложными и плановыми ТУВ нет. Основным послеоперационным осложнением явилось мочепузырное кровотечение в ранние (до 3 суток) сроки после операции, по поводу чего выполняли «деблокаду» мочевого пузыря через тубус резектоскопа с вапоризацией кровоточащих сосудов. Во всех 9 случаях (5,6%) достигнут устойчивый гемостаз. Обструкция нижних мочевых путей сохранялась в виде острой задержки мочи в 4,3%. Она во всех случаях ликвидирована консервативно назначением адекватной противовоспалительной терапии, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и селективными альфа-D1-адреноблокаторами. Острый гнойный эпидидимит развился в 4,3% после плановых ТУВ. Во всех случаях выполнялась ревизия органов мошонки и эпидидимэктомия на стороне поражения. В данной группе в 1,2% случаев (2 ТУВ) произошло интраоперационное внутрибрюшинное ранение мочевого пузыря с развитием гидроперитонеума, что потребовало конверсии в объеме лапаротомии, ушивания раны мочевого пузыря на эпицистостоме, дренирования брюшной полости и паравезикального пространства. Острый пиелонефрит развился в 0,6% после плановых ТУВ. Он купирован консервативно назначением антибактериальной терапии с учетом антибиотико- и резистогаммы бакпосева мочи.

**Заключение.** Изучение сроков, характера и объема ТУВ показало, что почти у половины больных удается выполнить операцию в необходимом объеме в отсроченном порядке. Однако многие ТУВ применялись в экстренном и срочном порядке, что было продиктовано безуспешностью консервативных мероприятий при продолжающемся кровотечении или острой задержке мочеиспускания.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности выполнения ТУВ при мочепузырных кровотечениях и синдроме острой задержки мочеиспускания. В то же время они диктуют необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Предложенная нами рабочая классификация ТУВ позволяет, по нашему мнению, облегчить их систематизацию и унификацию в неотложной урологической практике.

Таким образом, трансуретральные оперативные вмешательства, рассчитанные изначально как паллиатив для ослабленных, отягощенных выраженной соматической патологией больных, могут и должны широко применяться при urgentных состояниях в урологической практике: синдромах обструкции и кровотечения из нижних мочевых путей. Этому способствует развитие современных эндоскопических технологий, а эндовидеохирургический контроль обеспечивает максимальный лечебный эффект при одновременной минимальной интраоперационной хирургической агрессии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под редакцией Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1999. – 216 с.
2. Избранные лекции по урологии: руководство для врачей / под ред. Н.А. Лопаткина, А.Г. Мартова. – М.: МИА, 2008. – 556 с.
3. Камалов А.А., Даренков А.Ф., Чиненный В.Л. [и др.]. Профилактика воспалительных осложнений после трансуретральных эндоскопических вмешательств на нижних и верхних мочевых путях // Сборник научных трудов «Эндоскопическая хирургия и дистанционная литотрипсия». – М., 2002. – 240 с.
4. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 351 с.
5. Корюков Д.В., Лапуда О.Д., Соболенко Ю.А. Послеоперационные осложнения при ТУР предстательной железы // Материалы 10-го Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 744.
6. Левковский Н.С. Трансуретральная резекция предстательной железы и мочевого пузыря. – СПб.: Вита Нова, 2002. – 200 с.
7. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Эффективность и перспективы современной эндоурологии // Материалы 10-го Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 655-684.
8. Мангадзе Г., Хвадагиани Г., Церетели А. [и др.]. Трансуретральная резекция простаты без ограничения массы простаты, 10-летний опыт // Материалы 10-го Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 142.
9. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Практическое руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. – М.: Триада-М., 1997. – 144 с.
10. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. – Харьков: Факт, 2002. – 303 с.
11. Петров С.Б., Левковский С.Н. Трансуретральная электрорезекция в лечении больных с рецидивами ДГПЖ // Материалы 10-го Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 769.
12. Поздняков К.В. Частота развития острой задержки мочеиспускания, обусловленной гиперплазией простаты, среди мужского населения Московской области // Материалы 3-й Всероссийской конференции «Мужское здоровье». – М., 2006. – С. 121.
13. Ситдыков Э.Н., Беляев А.Р., Ситдыкова М.Э. [и др.]. Трансуретральная резекция мочевого пузыря при новообразованиях // Казанский мед. журн. – 1992. – № 2. – С. 131-133.
14. Суханов С.В. Острая задержка мочеиспускания: тактика действий в стационаре // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 7. – С. 553-555.
15. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostate hyperplasia (2003). Charter 1: Diagnosis and treatment recommendations // J. Urol. – 2003 – № 170 – P. 530-547.
16. Borth C.S., Belko D.T., Nickel J.C. Impact of medical therapy on transurethral resection on the prostate: a decade of change // Journal of Urology. – 2004. – Vol. 171, I. 2 (Pt.1). – P. 668-671.
17. Chang C.C., Kuo J.Y., Chen K.K. [et al.]. Transurethral prostatic resection for acute urinary retention in patients with prostate cancer // Annals of Royal College Surgeons of England. – 2004. – Vol. 86, I. 6. – P. 428-431.
18. Emberton M., Fitzpatrick J.M. The Reten – World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results // Internal Journal Clin. Pract. – 2008. – Vol. 62, I. 1. – P. 18-26.
19. Fitzpatrick J.M., Kirby R.S. Management of acute urinary retention // VJU int. – 2006. – Vol. 97, I. 4. – P. 727-733.
20. Khastgir J., Khan A.L., Speakman M. Acute urinary retention: medical management and the identification of risk factors for prevention // Nature Clinical Practice Urology. – 2007. – Vol. 4, I. 8. – P.411-431.

**Быков** Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с нейрохирургией факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

**Куликов** Игорь Александрович, врач урологического отделения МУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15», Россия, 400112, г. Волгоград, ул. Андиганская, 1А, тел. (8442) 67-23-73

**Мирошников** Валентин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414400, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 30-64-99

**Чугунов** Андрей Станиславович, кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, старший ординатор урологического отделения МУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15», Россия, 400112, г. Волгоград, ул. Андиганская, 1А, тел. (8442) 67-23-73

УДК 616.71-007:546.221

© Л.А. Гончарова, Р.М. Махмудов, А.А. Арапов, 2010

**Л.А. Гончарова<sup>1</sup>, Р.М. Махмудов<sup>2</sup>, А.А. Арапов<sup>2</sup>**

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СКЕЛЕТА В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ РЕГИОНЕ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», г. Астрахань

В работе приведены результаты статистического и математического анализа врожденных пороков скелета в сопоставлении с накоплением серосодержащих веществ в атмосфере. Выведен фактор кумуляции токсических веществ, построен прогноз.

**Ключевые слова:** экологически неблагоприятный регион, дети, пороки скелета, математическое моделирование, прогноз.

L.A. Goncharova, R.M. Mahmudov, A.A. Arapov

### **PROGNOSIS OF CONGENITAL SKELETAL DEFECTS IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE REGION**

The article deals with the results of statistic and mathematical analysis of congenital skeletal defects in connection with consumption of sulphur containing substances in the atmosphere. The accumulation factor is found out and the prognosis is given.

**Key words:** ecologically unfavorable region, skeletal defects, mathematical modelling, prognosis, children.

В Астраханской области, где с середины восьмидесятых годов прошлого столетия активно эксплуатируется крупное газовое месторождение с повышенным содержанием сернистых соединений, сложилась неблагоприятная экологическая ситуация, о чем сообщается в работах В.И. Бойко [4], Н.А. Агаджанян с соавт. [1], В.Н. Бучина [6]. Известно, что растущий организм чутко реагирует на неблагоприятные факторы окружающей среды, что обычно проявляется в увеличении различных патологических проявлений, росте заболеваемости, как это отмечено в работах Н.Ф. Измерова [7] и Н.П. Бочкова [5]. Учеными АГМА в настоящее время доказано повышение бронхолегочной патологии [2], диспропорциональность роста скелета и дисгармоничность физического развития детей, рожденных и проживающих в данном регионе [7]. Врожденные пороки в целом, и врожденные пороки опорно-двигательного аппарата в этом смысле также являются важным показателем экологического благополучия региона.

**Цель и задачи исследования.** Определить тенденции и прогностические показатели для врожденных пороков опорно-двигательного аппарата в Астрахани и Астраханской области и для этого: 1) провести статистические исследования частоты указанной патологии на глубину 20 лет; 2) построить прогноз врожденной патологии скелета в этом регионе на ближайшее десятилетие.

Таблица 1

#### **Абсолютные показатели врожденных аномалий по г. Астрахани и Астраханской области**

Годы	Общее число родившихся	Число заболеваний врожденными аномалиями	
		всего	в том числе впервые в жизни установленным диагнозом
1991	13938		1119
1992	12131		1221
1993	10384		1280
1999	9662	6219	1596
2000	10027	6109	1457
2001	10549	5997	1320
2002	11623	6339	1472
2003	12160	6847	1674
2004	12358	6913	1733
2005	12121	6822	1665
2006	12434	6534	1942
2007	12856	6482	1881

**Материал и методы исследования.** Материалом наших исследований были врожденные пороки опорно-двигательного аппарата, выявленные при рождении в родильных домах № 1 и № 2 г. Астрахани и наблюдавшиеся в детском ортопедическом отделении ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», а также данные, полученные в Управлении статистики по Астраханской области.

Сводные данные по всем порокам развития, зарегистрированным в регионе за истекший период представлены в таблице 1.

Представленные показатели говорят о том, что при неоднозначных цифрах общего числа новорожденных (снижение рождаемости до 2003 г., и медленный рост в последующем) отмечается постепенный рост абсолютных показателей детей с врожденными пороками развития. Отмечается увеличение доли множественных пороков развития.

Таблица 2

**Среднегодовые концентрации сероводорода и диоксида серы в атмосферном воздухе (по данным ЛООС)**

Год исследования	Сероводород (мкг/м <sup>3</sup> )	Диоксид серы (мкг/м <sup>3</sup> )
1991	4	10
1992	3	8
1993	2	9
1994	2	5,5
1995	2	6
1996	2,5	6
1997	2	7
1998	1,5	6,5
1999	2	8
2000	2	9
2001	2	8
2004	2	7
2005	2	6
2006	2	5

Данные получены в лаборатории охраны окружающей среды (ЛООС) – (И.А. Аксенов, 2008) [2].

Выявление существующих тенденций в региональной врожденной патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА), а также построение прогноза, должно иметь непосредственное практическое значение. Для решения поставленных задач мы обобщили наши данные и произвели их обработку с помощью специальных программ [3], а также программ, разработанных в Научно-производственной лаборатории «Новые технологии», г. Астрахань. При этом использовались методы нейроинформатики и гибридных экспертных систем, реализованных в специализированном программном комплексе «АО-2009».

За основу были взяты показатели загрязнения атмосферы по 2 основным веществам за изучаемый период (таблица 2).

**Результаты исследования.** Поскольку нас интересовали только серосодержащие соединения, из всех компонентов мы выбрали только 2 – сероводород и диоксид серы. Вышеназванные химические агенты выбраны нами еще и потому, что их измерения производились в регионе повсеместно и регулярно на протяжении всего изучаемого периода. Полученные абсолютные значения были нами логарифмированы для удобства математической обработки, так как концентрации разных токсикантов имеют в окружающей среде разный порядок значений. Суммарное загрязнение окружающей среды (СЗ) серосодержащими токсикантами определено нами как сумма логарифмов:

$$CЗ = \lg(H_2S \text{ мкг/м}^3) + \lg(SO_2 \text{ мкг/м}^3)$$

Для дальнейшего анализа нами были выведены коэффициент кумуляции (КК) и фактор кумуляции (ФК). Коэффициент кумуляции является поправочным при анализе возрастающей экологической нагрузки в условиях перманентного накопления в окружающей среде серосодержащих токсикантов. Коэффициент кумуляции необходим для дальнейшего вычисления фактора кумуляции. Фактор кумуляции отражает степень воздействия на живой организм в текущем году серосодержащих токсикантов, аккумулированных в предыдущие годы в окружающей среде.

$$ФК = (CЗ_n + CЗ_{n-1}) \times КК_n,$$

где n – текущий год, а (n-1) – предшествующий год.

Результаты проведенного анализа приведены в таблице 3.

Применение при расчетах КК и ФК нелинейных методов обработки результатов с использованием нейронных сетей позволило нам провести математическое моделирование дальнейшего изменения структуры изучаемой нами патологии при имеющемся уровне загрязнения окружающей среды.

Абсолютные показатели врожденных пороков развития (ВПР) (включая патологию опорно-двигательного аппарата) и соотношения между ними приведены в сводной таблице 4.

Анализ абсолютных показателей, а также результатов их математической обработки показывает медленный рост врожденной патологии скелета на фоне непостоянных цифр рождаемости (спад в конце 90-х годов, и медленный рост на протяжении 2005-2007 гг.).

Таблица 3

**Суммарное загрязнение серосодержащими токсикантами с учетом коэффициента и фактора кумуляции**

Анализируемый год	Среднегодовая концентрация H <sub>2</sub> S, мкг/м <sup>3</sup>	Среднегодовая концентрация SO <sub>2</sub> , мкг/м <sup>3</sup>	Суммарное загрязнение (СЗ), УЕ	Коэффициент кумуляции (КК), УЕ*	Фактор кумуляции (ФК), УЕ*
1991	4	10	1,60206	0,04	0,145
1992	3	8	1,380211	0,05	0,149
1993	2	9	1,255273	0,06	0,158
1999	2	8	1,20412	0,3	0,738
2000	2	9	1,255273	0,4	0,984
2001	2	8	1,20412	0,5	1,229
2004	2	7	1,146128	0,8	1,880
2005	2	6	1,079181	0,9	2,003
2006	2	5	1	1	2,079

Примечание: УЕ\* – условные единицы

Таблица 4

**Показатели врожденных пороков развития в Астрахани**

Анализируемый год	Общее число новорожденных (ОЧН), п	Новорожденных с ВПР, п	Новорожденных с ВПР, % от ОЧН	Новорожденных с ВПР ОДА, п	Новорожденных с ВПР ОДА, % от ОЧН	Новорожденных с ВПР ОДА, % от ВПР
1991	9499	454	4,78	66	0,69	14,54
1992	6971	632	9,07	79	1,13	12,50
1993	7461	591	7,92	81	1,086	13,71
1999	6921	520	7,51	118	1,71	22,69
2000	7976	610	7,65	123	1,54	20,16
2001	7223	576	7,97	144	1,99	25,00
2004	8723	581	6,66	107	1,23	18,42
2005	8112	516	6,36	116	1,43	22,48
2006	9002	602	6,69	134	1,49	22,26

Результаты проведенной корреляции полученных данных приведены в таблице 5.

Статистическое исследование показывает, что ежегодное суммарное загрязнение серосодержащими продуктами отрицательно коррелирует с относительной долей врожденных пороков развития опорно-двигательного аппарата, как от общего числа родившихся, так и от общего числа детей с врожденными пороками развития. Следовательно, абсолютные значения среднегодовых концентраций сероводорода и диоксида серы не превышающее ПДК, не отражает реальную степень влияния этих токсикантов на формирование опорно-двигательного аппарата.

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции Пирсона между частотой встречаемости врожденных пороков развития у новорожденных и некоторыми экологическими параметрами**

Новорожденные с патологией	Суммарное загрязнение (СЗ), УЕ	Фактор кумуляции (ФК), УЕ
ВПР, % от ОЧН	$r = -0,1908^*$	$r = -0,2400^*$
ВПР ОДА, % от ОЧН	$r = -0,6333^{**}$	$r = 0,4606^{**}$
ВПР ОДА, % от ВПР	$r = -0,6644^{**}$	$r = 0,7059^{**}$

Примечание: \* –  $r > 0,1$  (корреляция не достоверна), \*\* –  $r < 0,01$  (корреляция достоверна)

Введение и использование в расчетах фактора кумуляции позволило оценить значимость накопленного длительного действия серосодержащих токсикантов на частоту возникновения врожденных пороков опорно-двигательного аппарата. Рост фактора кумуляции сопровождается увеличением доли врожденных пороков опорно-двигательного аппарата от общего числа новорожденных (взаимосвязь средней силы – коэффициент корреляции около 0,5). Еще более выражено влияние длительного накопления сероводородсодержащих продуктов. Оно проявляется при анализе взаимосвязи фактора кумуляции с долей пороков опорно-двигательного



аппарата от общего числа врожденных пороков развития (взаимосвязь ближе к функциональной – коэффициент корреляции более 0,7).

В итоге на первый план по значимости выходит не краткосрочное воздействие серосодержащими поллютантами, а постоянное влияние долговременного накопления токсикантов, которое мы учитываем через разработанный нами «фактор кумуляции» (ФК).

Выявлена тенденция к увеличению числа детей с врожденными пороками опорно-двигательного аппарата среди общего числа новорожденных с пороками в течение 7-10 лет до 32,0-33,5% без существенного изменения структуры самой патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Гужвин А.П., Полунин И.Н. Экологическая безопасность и здоровье. – Москва-Астрахань, 2000. – С. 145.
2. Аксенов И.А. Клинико-эпидемиологическая оценка состояния здоровья детей, длительно проживающих в районе расположения крупного газохимического комплекса: автореф. дис. ... д-ра наук. – Астрахань, 2008. – 41 с.
3. Банк В.Р., Котова Т.В., Тараскина А.В. Общая теория статистики. – Астрахань, 2006. – 391 с.
4. Бойко В.И. Гигиенические аспекты освоения Астраханского газоконденсатного месторождения // Астраханская областная научно-практическая конференция «Медико-биологические аспекты экологических проблем Астраханского газового комплекса». – Астрахань, 1989. – С. 3-7.
5. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Катосова Л.Д. Мониторинг врожденных пороков развития в условиях загрязнения среды обитания человека // Сборник лекций для врачей «Экологические проблемы педиатрии». – М., 1997. – С. 51-62.
6. Бучин В.Н. Мониторинг здоровья детей, проживающих в районе расположения Астраханского газового комплекса // «Среда обитания и здоровье населения» Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Оренбург, 2001. – Т. 1. – С. 88-91.
7. Удочкина Л.А. Влияние серосодержащих газов на постнатальный остеогенез трубчатых костей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 22 с.

**Гончарова** Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Махмудов** Рамиль Мукминович, врач-лаборант ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, 6

**Арапов** Анатолий Анатольевич, врач-ортопед ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Медиков, 6

УДК 618.19-006-071

© Е.М. Добренькая, А.М. Добренький, М.Н. Добренький, 2010

**Е.М. Добренькая<sup>1</sup>, А.М. Добренький<sup>2</sup>, М.Н. Добренький<sup>1</sup>**

### **КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ТКАНЕВЫХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>ГУЗ «Астраханский областной онкологический диспансер», г. Астрахань

На основе исследования 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости изучено прогностическое значение содержания рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП) и амплификации HER2/neu у 181 больной с местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ). Показано, что наличие рецепторов стероидных гормонов в тканях опухоли молочной железы, как и отсутствие онкобелка HER-2/neu коррелирует с наиболее высокими показателями 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Рецепторный статус и амплификация онкобелка HER-2/neu являются важными прогностическими критериями, относящимися к биологическим свойствам опухоли и их необходимо учитывать при выработке плана комплексного лечения у больных с местно-распространенными формами РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, 3-х летняя выживаемость, 5-летняя выживаемость, тканевые маркеры, прогноз.

E.M. Dobrenkaya, A.M. Dobrenkiy, M.N. Dobrenkiy

#### **CLINICAL MEANING OF SOME TISSUE MARKERS IN PROGNOSIS OF MAMMARY GLAND CANCER**

The base of work was investigation of 3 and 5 years general and non-relapse survival studying prognostic meaning of content in receptors of estrogene (RE), progesterone (RP) and amplification of HER-2/neu in 181 patients with locally distributed mammary

gland cancer (MGC). It was showed the presence of steroid hormones in tissues of mammary gland tumour and absence of oncoprotein HER-2/neu correlated with the most high indexes of 3-5 years survival. Receptory status and amplification of oncoprotein HER-2/neu are important prognostic criteria referring to biological properties of tumour and they should be considered into attention in case of working –out the plan of complex treatment for patients with locally distributed forms of mammary gland cancer.

**Key words:** mammary gland cancer, 3 and 5 years survival, tissue markers, prognosis.

В настоящее время распространение рака молочной железы (PMЖ) у женщин приобрело глобальный характер. Ежегодно в мире выявляется около 1 млн. новых случаев, а в 2010 году ожидается около 1 млн. 450 тысяч вновь выявленных больных [5]. Результаты лечения PMЖ сегодня, несомненно, имеют тенденцию к улучшению. Тем не менее, обилие существующих способов терапии PMЖ, отсутствие четко обоснованных показаний к единым комбинированным и комплексным методам лечения создают перед клиницистами значительные трудности в выборе рационального плана лечения. Число умерших от PMЖ увеличилось за 20 лет на 72% и достигло по России к 2000 году 19,5 тысяч человек [3, 5]. До настоящего времени недостаточно изучена проблема оценки эффективности системы лечебных воздействий при PMЖ. Нет четких критериев и однозначных показаний для того или иного хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения, обоснований последовательности их применения и интервалами между различными этапами лечения. Индивидуальный план лечения данной категории больных все еще нередко составляется на основании личного опыта и интуиции клиницистов, учитывающих лишь несколько факторов, характеризующих опухоль и особенности организма носителя опухоли. Вместе с тем, лишь индивидуальный прогноз может подсказать в каждом конкретном случае наиболее рациональный план лечебных мероприятий.

В последнее время в клинической онкологии помимо прогностических факторов выделяют и предсказывающие факторы, указывающие на эффект того или иного лечения, которые могут иметь и прогностическое значение [2, 4]. Однако такие исследования единичные, представленные в отдельных статьях, прогностическая роль многих факторов, относящихся к биологическим особенностям PMЖ, остаются предметом дискуссий и требуют дальнейшего изучения.

Для установления индивидуального прогноза чаще всего используются факторы, характеризующие биологические свойства опухоли: локализация и размеры опухолевого очага, длительность заболевания до начала лечения, состояние кожи, окружающих тканей, соска, клинко-анатомическую форму, темпы роста опухоли, гистологическое строение, состояние регионарных лимфоузлов.

В качестве прогностических факторов, относящихся к биологическим особенностям опухоли, изучаются тканевые маркеры PMЖ. Среди огромного количества биологически значимых показателей, которые могут помочь в прогнозе раннего PMЖ и выборе адьювантной терапии при распространенном процессе, является определение рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и оценка экспрессии (амплификации) гена HER-2/neu. В литературе имеются сведения о неблагоприятном течении опухолевого процесса при сочетании отрицательных РЭ, РП и HER-2/neu, так называемом базальном подтипе PMЖ [6]. Гиперэкспрессия HER-2/neu также рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [7, 8].

Целью данной работы явилось определение прогностического значения содержания РЭ, РП и амплификации онкобелка HER-2/neu на основе изучения 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у 181 больной местно-распространенным PMЖ, получавших комплексное лечение в областном онкологическом диспансере г. Астрахани с 2004 по 2008 годы в возрасте от 27 до 68 лет (средний возраст – 49 лет). Стадии PMЖ устанавливались в соответствии с 5-м изданием Международной классификации TNM пересмотра 1997 года (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение больных по стадиям заболевания**

Стадия заболевания		Число больных	
		абсолютное	в процентах (%)
II Б	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	67	37,0
	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	22	12,1
III А	T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	30	16,6
	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	40	22,2
	T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	22	12,1
Всего		181	100

Использовали прямой метод определения показателей выживаемости [1]. Всем больным до начала лечения проводилась трепанобиопсия опухоли. Определение содержания РЭ, РП, статуса HER-2/neu осуществляли иммуногистохимическим методом на парафиновых срезах с помощью коммерческого набора (антитела фирмы «Dako»).

Комплексное лечение состояло из трех этапов. На первом этапе больным проводилась неoadьювантная химиотерапия (схемы CMF и CAF) до 2-х курсов, на втором этапе – радикальное хирургическое лечение (модифицированная мастэктомия по Маддену). На третьем этапе – адьювантная химиогормонотерапия (гормонотерапия при рецептор-положительных опухолях).

Из общего числа обследованных больных РМЖ положительные РЭ выявлены в 95 случаях (52,4%), отрицательные – в 86 случаях (47,6%). Положительные рецепторы прогестерона определились в 88 случаях (43%), отрицательные – в 93 случаях (57%). Частота встречаемости эстроген- и прогестерон-положительных рецепторов составила 32,45% (n=59), эстроген- и прогестерон-отрицательных – 44,5% (n=81). У 17 пациенток (9,53%) РЭ были положительны, а РП – отрицательны, у 24 (13,5%) РЭ были отрицательны, а РП – положительны.

При исследовании экспрессии HER-2/neu установлено, что в 140 случаях (77,4%) больных РМЖ опухоль являлась HER-2/neu-негативной, в 14 случаях (7,8%) – «слабо-позитивной» (2+) и в 27 случаях (14,8%) «позитивной» (3+). В целом гиперэкспрессия HER-2/neu выявлена в 44 случаях (22,6%) случаев. У 21 больной (11,6%) имело место сочетание отрицательных РЭ, РП и HER-2/neu.

Исследование результатов 3-х и 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от содержания РЭ и РП показало: при положительных РЭ и РП 3-х и 5-летняя выживаемость соответственно составила: 76,3% и 62,2%, при отрицательном РЭ и РП – 29,1% и 18,3%, при положительных РЭ и отрицательных РП 61,2% и 39,4%, при отрицательных РЭ и положительных РП этот показатель составил 53,4 и 41,3% (рис. 1).

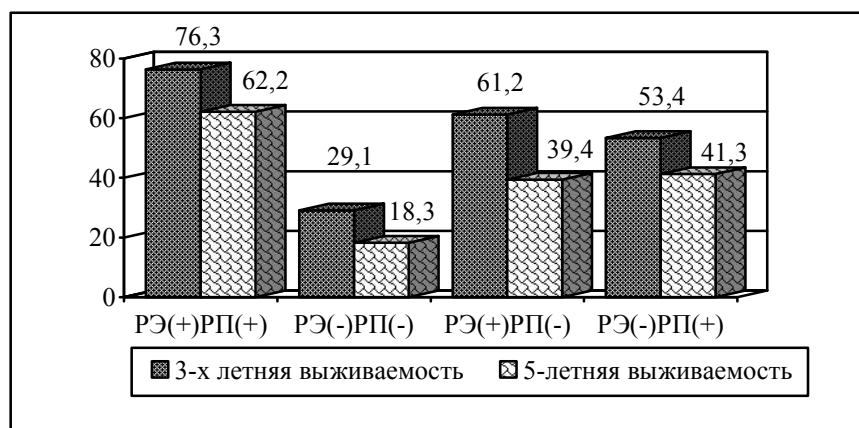


Рис. 1. Результаты общей 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от содержания РЭ и РП

Результаты общей выживаемости больных зависели также от уровня экспрессии HER-2/neu. Так у HER-2/neu-отрицательных больных 3-х и 5-летняя выживаемость составила 74,1% и 65,1%, в группе больных с уровнем экспрессии HER-2/neu (2+) эти показатели равнялись 20,4 и 8,6%, а в группе больных с уровнем экспрессии HER-2/neu (3+) – 6,2% и 1,5% (рис. 2).

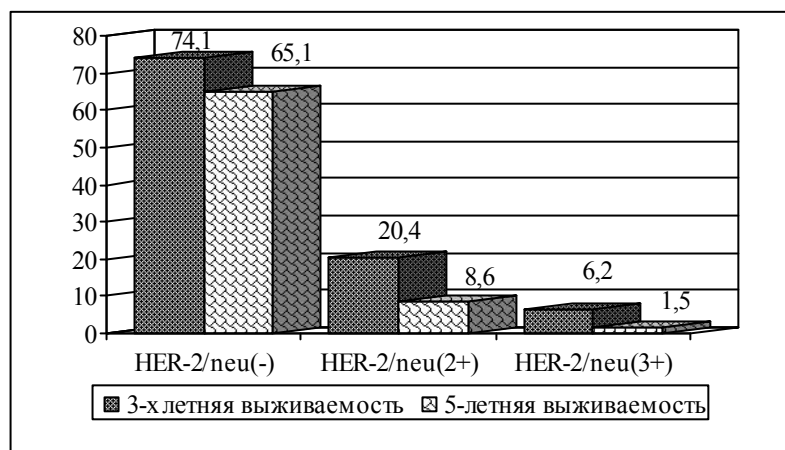
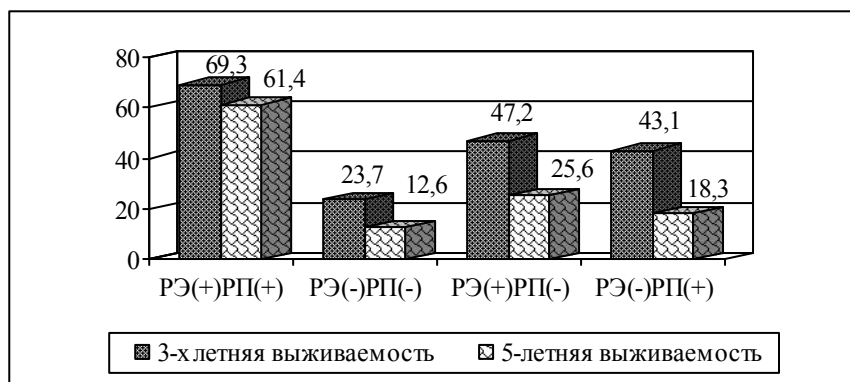


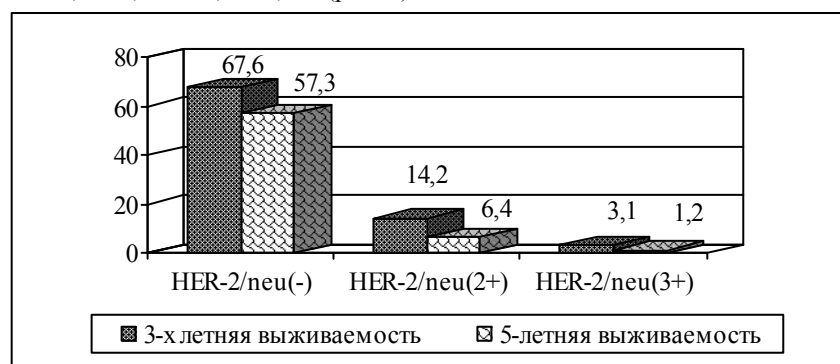
Рис. 2. Результаты общей 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от амплификации онкобелка HER-2/neu

Безрецидивная 3-х и 5-летняя выживаемость у больных с положительными РЭ и РП составила 69,3 и 61,4%, при отрицательных РЭ и РП она равнялась соответственно 23,7 и 12,6%, при положительных РЭ и отрицательных РП эти показатели составили 47,2 и 25,6%, а при отрицательных РЭ и положительных РП – 43,1 и 18,3% (рис. 3).



**Рис. 3. Результаты безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от содержания РЭ и РП.**

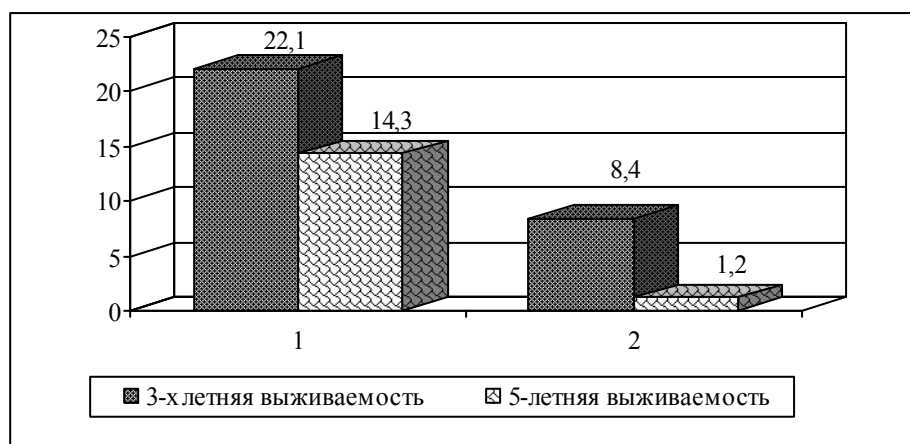
Безрецидивная 3-х и 5-летняя выживаемость у больных с отсутствием онкобелка HER-2/neu составила 67,6 и 57,3%, при уровне экспрессии HER-2/neu (2+) и (3+) эти показатели были в несколько раз ниже и соответственно составили 14,2 и 6,4% и 3,1 и 1,2% (рис. 4).



**Рис. 4. Результаты безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от амплификации онкобелка HER-2/neu**

При сочетании отрицательных РЭ, РП, HER-2/neu показатели 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости соответственно составили: 22,1 и 14,3%, 8,4 и 1,2%. (рис. 5).

Таким образом, наличие рецепторов стероидных гормонов в тканях опухоли молочной железы, как и отсутствие онкобелка HER-2/neu коррелирует с наиболее высокими показателями 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Отсутствие рецепторов стероидных гормонов, а также гиперэкспрессия HER-2/neu в злокачественных тканях молочной железы значительно снижают показатели 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Самыми неблагоприятными в прогностическом плане являются опухоли имеющие отрицательные РЭ, РП и HER-2/neu.



**Рис. 5. Результаты общей и безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ при отрицательных РЭ, РП и HER-2/neu**

Рецепторный статус и амплификация онкобелка HER-2/neu являются важными прогностическими критериями, относящимися к биологическим свойствам опухоли и их необходимо учитывать при выработке плана комплексного лечения у больных с местно-распространенными формами РМЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Березкин Д.П. Принципы и методы постановки индивидуального прогноза у больных основными формами злокачественных опухолей. – Л., 1972. – С. 10-21.
2. Семиглазов В.Ф. Значение прогностических предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы // Практическая онкология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 26-30.
3. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Развитие маммологической службы в России // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии». – М., 2004. – С. 11-15.
4. Хмелевский Е.В., Харченко В.П. Особенности лучевой терапии гормонозависимого рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 711-715.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. [и др.]. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 35-39.
6. Azambuja E., Castro G.Jr., Durbeag V. [et al.]. The triple negative profile dilemma and its clinic in early breast cancer // 5-th European breast cancer conference. Nice-France 21-25 March 2006. – Abstract book. – A. 237.
7. Chang J.C., Hilsenbeck S.J. Prognostic and predictive markers // Diseases of the breast 3-d edition. – Lippincott Williams Wilkins, 2004. – P. 675-696.
8. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. [et al.]. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 177-183.

**Добренская** Екатерина Михайловна, клинический ординатор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Добренский** Алексей Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-онколог первой категории ГУЗ «Областной онкологический диспансер», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Б. Алексеева, 57, тел. (8512) 45-92-31, e-mail: dobrenkiy@mail.ru

**Добренский** Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

УДК: 616.89-008.46:615.851

© И.Н. Демичева, А.Н. Чуканов, 2010

**И.Н. Демичева, А.Н. Чуканов**

### **ОБ ОПЫТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПСИХОЛОГО-ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ СТРЕСС И ПРОХОДЯЩИХ В КАЧЕСТВЕ СВИДЕТЕЛЕЙ И ПОТЕРПЕВШИХ В СЛЕДСТВЕННОМ ПРОЦЕССЕ**

ГУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница», г. Астрахань

В психотерапевтической практике существует ряд отработанных методик, позволяющих активизировать информацию, хранящуюся в памяти человека. Эти методики не являются новыми, они официально разрешены к применению и широко используются в ежедневной работе практикующих врачей психотерапевтов. В основе метода лежат ассоциативные способы «извлечения информации» из памяти человека, которые позволяют более подробно восстановить события, происходившие на месте преступления. Нами применялись как углубленные клинические беседы с пациентами, так и методы психоэмоциональной релаксации, гипносуггестии, чаще при неглубоком гипнотическом состоянии – гипнорепродукционный опрос для активизации мнестической информации.

**Ключевые слова:** *стресс, восстановление информации, психоэмоциональная релаксация, гипнорепродукция.*

I.N. Demicheva, A.N. Chukanov

### **THE EXPERIENCE OF USAGE OF PSYCHOLOGICAL-PSYCHOTHERAPEUTIC METHODS OF INFORMATIONAL REHABILITATION IN PERSONS ENDURED STRESS AND UNDERGOING INVESTIGATORY PROCESS AS WITNESSES AND VICTIMS**

The psychotherapeutical practice has some worked-out methodics giving the possibility to activate the information keeping in human memory. These methods are not new, they are officially permitted to usage and are used widely in everyday work of the practical doctors-psychotherapeutists. The base of these methods is the associative ways of receiving information from human memory which accurately restore the events taking place during the crime. There were used the profound clinical conversations with patients and the methods of psychoemotional relaxation, hypnosuggestion, in case of not deep hypnotic condition - hypnoreproductive questionary for activization of mnestic information.

**Key words:** *stress, informational rehabilitation, psychoemotional relaxation, hypnoreproduction.*

Используя накопленный практический опыт в области психотерапии, мы применяли методы углубленного клинического опроса потерпевших и свидетелей, детального разъяснения им мотивов направления на психолого-психотерапевтическое исследование, добровольности их участия в, так называемом, «эксперименте», их прямую заинтересованность в результатах расследования.

В соответствии с «Законом о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», клиническая беседа и выбранные психолого-психотерапевтические методики, принципы их проведения, разъяснения их безопасности для психофизического здоровья человека, являлись принципиальным подходом к выполнению данной работы [7]. При необходимости, предварительно проводилась активизирующая беседа для снятия психоэмоционального напряжения, внутренней скованности, необоснованности опасения перед предстоящей «процедурой», так и отсутствию каких-либо последствий для здоровья пациента по ходу проведения, и по завершению психотерапевтического сеанса [1]. Одновременно с работниками правоохранительных органов (следователями, сотрудниками прокуратуры) проводилась пояснительная беседа о методах проведения и воздействия на психику человека, «изъятия» дополнительной и значимой информации, о возможных неудачах в ходе «эксперимента». Кроме этого предлагалось составить список лаконично изложенных вопросов, как общего плана, так и касающихся материалов следствия, которые должны быть заданы обследуемому с целью получения дополнительной информации, значимой для прояснения обстоятельств дела, в том числе и психологически заблокированной, имеющей значение для следствия. Предварительная подготовка играет значительную роль для понимания следователями существа медицинского подхода в «эксперименте», помогает снять у обследуемого ощущение эмоционального напряжения, тревоги, скованности, что, в свою очередь, профилактирует дополнительный стресс [7].

Ведение медицинской документации – амбулаторной карты ф. № 025/у, утвержденной приказом Минздрава № 255 от 22.11.2004 г., является обязательным. В ней регистрируется информация результатов прошедшего медицинского обследования и проведенных психотерапевтических сеансов без выводов следственного характера. В ходе проведения клинического психолого-психотерапевтического исследования, с согласия пациента, и как рекомендуется при исследованиях подобного рода, использовалась аудио- и видеозапись.

Нами предоставляется большинство экспериментально-клинических случаев по сотрудничеству со следователями и психотерапевтами, имеющих многообразную картину, реально отражающую специфику данного аспекта работы.

Так пациентка П. 17 лет, которая проходила по делу в качестве свидетеля попытки изнасилования, в ходе применения гипносуггестии [4], смогла воспроизвести в памяти информацию для следствия, описав внешние данные молодого человека, и сообщила, что на руке у него была печатка серебристого цвета. Достоверно известно, что благодаря этой, казалось бы, незначительной детали, полученной в ходе сеанса, был задержан подозреваемый.

Потерпевшая П. 25 лет в ходе опроса сообщала одни сведения в отношении внешнего вида подозреваемого, а в ходе релаксации – возраст, внешний вид и другие [3].

Так, потерпевшая Б. 20 лет, проходившая так же по этому делу, в ходе релаксации [2] смогла вспомнить, во что был одет преступник, цвет его волос, вплоть до запаха, исходившего от него. В результате у следствия сложились некоторые выводы о серийности изнасилования одним «лицом».

Свидетельница П., 18 лет, у которой была убита подруга, в ходе углубленного опроса и проведенной релаксации подтвердила сведения, касающиеся данного дела и подтвержденные полиграфом.

Свидетель Т., 32 лет, проходила по делу об убийстве ее мужа, легко релаксировала, а затем погрузилась в неглубокий гипноз. В этом состоянии спокойно, «на одной ноте» сообщила сведения по делу, вплоть до того, что подозревает своего любовника в убийстве мужа. Сеанс гипноза происходил в присутствии следователя, проводившего видеосъемку.

Свидетель Н. 60 лет, при обычном опросе, находясь в состоянии беспокойства и тревоги (на фоне стресса) не могла вспомнить многие факторы, которые повлияли бы на раскрытие жестокого изнасилования и убийства ее внучки. При гипносуггестии удалось получить информацию, которую «скрывала ее память», а именно вспомнила название кафе, откуда в последний раз был сделан звонок ее внучки [6]. Это послужило дополнительной «зацепкой» в раскрытии данного преступления.

Потерпевшая Б., 35 лет, подверглась физическому и сексуальному насилию. На приеме пациентка находилась в состоянии стресса, отмечала, что идет постоянное «прокручивание» в голове психотравмирующей ситуации и это мешает восстановить в памяти детали происшедшего. На коже лица и рук, отмечались ссадины и кровоподтеки, жаловалась на головные боли, боли в груди, в области шеи. На приеме, кроме эмоциональной лабильности отмечались протестные реакции, то замолкала на полуслове, то прекращала вообще отвечать на

поставленные вопросы. Себя характеризовала как резкая, грубая, пыталась оправдаться, желая предстать в лучшем, выгодном для нее свете. При попытке провести суггестию, стала жаловаться на учащенное сердцебиение, «нехватку воздуха», глубоко и шумно дышала, порой делая каскадные вздохи. При повторных попытках продолжить методику так же отмечались аналогичные реакции. Затем пациентка демонстративно скрестила руки на груди и повернулась на бок от врача, т.е. «закрылась психологически» [5]. Сеанс был прерван по инициативе врача, т.к. есть основание предполагать саботаж, кроме того, следователь говорил, что испытуемая упомянула о том, что будет сопротивляться проведению сеанса. Определенные сложности возникли при проведении сеанса, не только из-за психического состояния пациентки и характерологических особенностей, но и в том, что при исследовании проводилась видеосъемка (с согласия пациентки). Были назначены малые транквилизаторы, нейропротекторы и через несколько дней было проведено повторное исследование. Психическое состояние пациентки и ее реакция на исследование были адекватны. Видеокамера, которая была установлена на некотором удалении, не мешала обследуемой, удалось достичь состояния релаксации, что позволило в ходе опроса узнать в деталях происшедшее: цвет одежды преступника, его восточные черты лица, и даже восстановить в памяти, что ранее видела его за рулем как водителя, возможно, маршрутного такси. Но, из-за чрезмерного приема алкоголя накануне происшедшего, потерпевшая амнезировала события, которые происходили до нападения насильника, а именно, как прощалась с подругами, как садилась в такси, разговаривала с попутчиками или нет? Данное выпадение из памяти некоторых фактов, было обусловлено не стрессовыми запретами, а следствием выраженного алкогольного опьянения.

Свидетель Г., 33 лет был представлен следователями-криминалистами для проведения психотерапевтических методик, в частности, гипноза, с целью получения дополнительных сведений по делу убийства сотрудника милиции. Пациент отказался от проведения гипноза, ссылаясь на «животный» страх перед этой «процедурой» и потребовал дать письменные гарантии, что у него после сеанса гипноза не возникнут психические заболевания. Следователю даны разъяснения, что гр-ну Г. проведение гипноза, в данном случае, противопоказано.

Так, при проведении углубленного опроса, в ходе релаксации, а затем гипноза, свидетель А., 40 лет, находясь в состоянии раппорта с врачом, отвечал как на вопросы общего плана, так и на вопросы, касающиеся следствия. Как при предварительной клинической беседе, по ходу сеанса релаксации, так и по окончании исследования пациент старался показать активное сотрудничество, тем не менее, не дал каких-либо значимых сведений по материалам дела.

Гр. П., 48 лет, проходил по уголовному делу свидетелем, в связи с исчезновением его сына. В состоянии глубокой релаксации дал сведения, общего характера, о его отношениях с сыном, конфликтной ситуации, но детали событий того дня дать не смог, т.к. ссылаясь на алкогольное опьянение накануне.

Гр. П., 49 лет, является супругой выше указанного гр. П. и также проходила по делу свидетелем, в связи с исчезновением их сына, была представлена прокурором для проведения гипноза, с целью уточнения деталей происшествия. Пациентка вела себя адекватно, отвечала лаконично, короткими фразами, как бы заранее подготовив их. Все ответы, касающиеся взаимоотношений в семье, описывала и преподносила с положительной стороны, уклоняясь от уточняющих вопросов [5]. При «затруднении» ответить жаловалась на ощущения покалывания и сдавливания в области сердца, подчеркивала, что вынуждена постоянно принимать сердечные средства. Данный случай можно расценить как психологическую толерантность к подобного рода обследованиям. После сеанса формально заявила, что состояние стало значительно лучше, внешне же ее поведение и состояние как до, вовремя и после обследования можно считать стабильным и идентичным. Таким образом, для следствия такое поведение испытуемой во время сеанса оказалось продуктивным, т.к. имелись основания считать, что она намеренно скрывала важные сведения по делу.

Из проведенного нами исследования по реконструкции памяти у двенадцати лиц наблюдались следующие результаты; так семь пациентов дали продуктивную информацию, потенциально способствующую раскрытию уголовных дел. В ряде случаев поведение испытуемых, их субъективная мотивация, установочное, формальное, а порой даже негативное отношение к исследованию опосредованно давало дополнительную информацию для сотрудников правоохранительных органов. Были случаи, когда вследствие состояния пациента приходилось применять психофармакотерапию, что позволяло более успешно провести психосуггестию. В трех случаях клиническое обследование прекращалось как из-за оппозиционного отношения обследуемого, так и по инициативе (1 случай) врача психотерапевта, с учетом медицинских показаний.

Таким образом, следует накапливать подобный практический материал, совершенствовать подготовку врачей психотерапевтов по данному направлению. Это позволит сформировать научно-практический опыт и использовать его в своей деятельности, принимать участие в совместных встречах с сотрудниками органов МВД и Прокуратуры по обсуждению проблемы в целом и деталей конкретных клинических случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бухановский А.О. [и др.]. Общая психопатология. Пособие для врачей. – 3 изд. – Ростов на Дону: изд-во ЛРНЦ «Феникс», 2003. – 416 с.
2. Карвасарский Б.Д. Психотерапевтическая энциклопедия. – СПб.: «Питер», 2001. – 1125 с.
3. Лобзин В.С., Решетников М.М. Аутогенная тренировка. Справочное пособие для врачей. – Л.: Медицина, 1986. – 279 с.

4. Майерс Д. Социальная психология. 5-е Международное издание. – СПб.: Питер, 2000. – 684 с.
5. Мегелица Ю.Л. Судебно-психиатрическая оценка психических расстройств потерпевших. Методические рекомендации. – М., 1988. – 15 с.
6. Телле Р. Психиатрия с элементами психотерапии / пер. с нем. Г.А. Обухова. – Мн.: Интерпрессервис, 2002. – 496 с.
7. Хэтуэй Майкл Гипноз. – М., 2005. – 251 с.

Демичева Ирина Николаевна, врач психотерапевт ГУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница»

Чуканов Александр Николаевич, врач психотерапевт ГУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница», Россия, 414011, г. Астрахань, Началовское шоссе, 15, тел./факс (8512) 49-13-50, поликлиническое отделение, тел. (8512) 44-58-21, e-mail: okpb@bk.ru

УДК 616.12-008.331.1-08

© Е.А. Дербенцева, М.Л. Максимов, О.В. Дралова, Т.А. Эсаулова, Д.Ш. Дубина, А.К. Стародубцев, 2010

**Е.А. Дербенцева<sup>1</sup>, М.Л. Максимов<sup>2</sup>, О.В. Дралова<sup>2</sup>,  
Т.А. Эсаулова<sup>1</sup>, Д.Ш. Дубина<sup>1</sup>, А.К. Стародубцев<sup>2</sup>**

## **БЛОКАТОР АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВАЛСАРТАН И СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР РЕНИНА АЛИСКИРЕН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава»

Изучалась терапевтическая эффективность и безопасность применения первого селективного ингибитора ренина алискирена и блокатора ангиотензиновых (АТ1)-рецепторов ангиотензина II валсартана у больных артериальной гипертензией (АГ), микроальбуминурией (МАУ) и эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности валсартана и алискирена у больных с АГ, МАУ и ЭД как в режиме монотерапии, так и в комбинации.

**Ключевые слова:** алискирен, валсартан, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальная дисфункция.

E.A. Derbentseva, M.L. Maksimov, O.V. Dralova, T.A. Esaulova, D.Sh. Dubina, A.K. Starodubtsev

### **BLOCKER OF THE AT1-RECEPTORS VALSARTAN AND SELECTIVE INHIBITOR OF RENIN ALISKIREN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

The therapeutic efficiency and safety of usage of the first selective inhibitor of renin aliskiren and blocker of the angiotensin (AT1)-receptors of angiotensin II valsartan in patients with arterial hypertension, microalbuminuria (MAU) and endothelial dysfunction were studied. The received results testified high efficiency and safety valsartan and aliskiren in patients with arterial hypertension, MAU and endothelial dysfunction both in monotherapy mode and in combination.

**Key words:** aliskiren, valsartan, arterial hypertension, microalbuminuria, rennin-angiotensin-aldosteron system, endothelial dysfunction.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) в настоящее время рассматривается как нейрогуморальная система, играющая важную роль в регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразную цепочку биохимических превращений, начинающуюся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата [8].

Наличие у лекарственных препаратов способности подавлять активность РААС имеет решающее значение в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности, хронической сердечной недостаточности (ХСН), АГ. На сегодняшний день в арсенале практического врача имеются препараты, способные различными путями воздействовать на все основные составляющие РААС: ренин, ангиотензин II, альдостерон.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – один из новых и наиболее динамично развивающихся классов кардиологических препаратов. Появившись в начале 90-х годов, они стремительно завоевали место среди основных классов антигипертензивных препаратов. Установлено, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение уровня ренина, ангиотензина II и других связанных с ними метаболитов, ведет не только к АГ, но и повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, нефропатии, ремоделирования сердца и сосудов [15].

Одним из наиболее клинически изученных БРА на сегодняшний день следует по праву считать валсар-



тан. Гипотензивная и органопротективная эффективность, а также безопасность и хорошая переносимость валсартана подтверждены в многоцентровых клинических исследованиях с участием более 100 000 пациентов из различных стран: VALUE, VALIANT, NAVIGATOR, VAL-HeFT, JIKEI HEART, Val-PREST, VALVACE, VALOR и др.

Валсартан – антагонист рецепторов ангиотензина II непептидной природы, конкурентно, высокоспецифично и избирательно блокирует рецепторы подтипа AT1. Валсартан не блокирует рецепторы подтипа AT2, которые продолжают выполнять свою функцию [4].

Препарат не влияет на частоту и ритм сердечных сокращений, ортостатическую адаптацию после изменений положения туловища, а также гемодинамических реакций вследствие симпатической стимуляции после нагрузки. Для реализации терапевтического эффекта препарата не требуется метаболических превращений. Он эффективен независимо от пола и возраста больных, как при кратковременном, так и при длительном применении [9].

Эффективность валсартана при АГ, его хорошая переносимость и безопасность при длительном применении полностью подтверждены рядом клинических исследований [1, 2, 11, 12].

В настоящее время прошел клинические исследования и зарегистрирован во многих странах мира, в том числе и в России, первый селективный ингибитор ренина непептидной структуры, обладающий выраженной активностью – алискирен. Алискирен действует, связываясь с активным участком молекулы ренина, предотвращая связывание ренина с ангиотензиногеном и тем самым блокируя образования ангиотензина I, предшественника ангиотензина II. Считается, что оптимальная начальная доза алискирена – 150 мг 1 раз в день; при необходимости доза может быть увеличена до 300 мг. При мягкой и умеренной АГ монотерапия алискиреном 1 раз в сутки обеспечивает достоверное дозозависимое снижение АД, при этом антигипертензивный эффект алискирена сохраняется более 24 часов после приема [6, 7].

Алискирен обладает, по меньшей мере, сопоставимой эффективностью с антигипертензивными препаратами других групп. Выраженность антигипертензивного эффекта не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела [10]. В исследованиях были продемонстрированы дополнительные кардиопротективные и нефропротективные свойства препарата [13, 14].

Известно, что комбинация гипотензивных средств у пациентов группы высокого и очень высокого риска, позволяет более эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. Возможность комбинированного воздействия на РААС препаратами с разными механизмами действия послужила поводом для проведения данного исследования.

Целью исследования было изучить терапевтическую эффективность, безопасность, влияние на ЭД и МАУ БРА валсартана (препарат Валсафорс, Promo-Med, Россия), прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена (препарат Расилез, Novartis, Швейцария) в режиме монотерапии и в комбинации у больных АГ II-III степени.

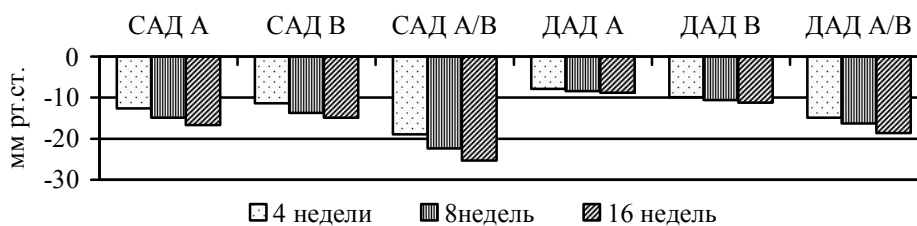
**Материалы и методы.** В исследование были включены 78 пациентов с АГ II-III степени, МАУ и ЭД, мужчины и женщины 35-65 лет (средний возраст  $53,5 \pm 7,9$  лет), время наблюдения составило 16 недель (112 дней). Предшествующая антигипертензивная терапия у обследуемых больных была неэффективной. Пациенты были распределены методом простой рандомизации в следующие группы: 1-я группа (19 человек) – монотерапия валсартаном в дозе 160 мг в сутки, 2-я группа (22 человека) – монотерапия алискиреном 300 мг в сутки, 3-я группа (21 человек) – комбинированная терапия валсартан/алискирен 160/300 мг в сутки.

Показатели эффективности и безопасности оценивались клинически, а также по данным офисного измерения АД, суточного мониторирования АД, количественного определения МАУ в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа (аппарат Nycocard reader II, Норвегия). Кроме того, для оценки влияния проводимой терапии на функцию эндотелия сосудов проводили вазодилатационные пробы с реактивной гиперемией по методике D.S. Celermajer (1992) [5].

Переносимость препаратов в обоих исследованиях оценивалась клинически и по заполнению соответствующих опросников.

При не достижении критериев эффективности (значения АД более 140/90 мм рт. ст.) при монотерапии и дальнейшей комбинации этих препаратов для усиления гипотензивного эффекта пациентам назначался амлодипин.

**Результаты и их обсуждение.** В группе пациентов, получающих валсартан через 4 недели терапии было отмечено снижение САД на  $11,4 \pm 0,8$  мм рт. ст., через 8 недель – на  $13,7 \pm 1,0$  мм рт. ст., через 16 недель – на  $14,9 \pm 1,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ); снижение ДАД через 4, 8 и 16 недель терапии валсартаном составило  $9,9 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $10,6 \pm 1,2$  мм рт. ст. и  $11,2 \pm 1,2$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, получающих алискирен САД снизилось через 4 недели на  $12,6 \pm 0,9$  мм рт. ст., через 8 недель – на  $14,9 \pm 1,0$  мм рт. ст., через 16 недель – на  $16,7 \pm 1,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ); ДАД через 4 недели терапии алискиреном снизилось на  $7,9 \pm 1,1$  мм рт. ст., через 8 недель – на  $8,4 \pm 1,2$  мм рт. ст., через 16 недель –  $8,8 \pm 1,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). В группе комбинированной терапии отмечалась максимальная динамика как САД –  $18,9 \pm 1,6$  мм рт. ст. через 4 недели,  $22,4 \pm 1,8$  мм рт. ст. через 8 недель и  $25,3 \pm 2,0$  мм рт. ст. через 16 недель соответственно ( $p < 0,001$ ), так и ДАД –  $14,9 \pm 1,3$  мм рт. ст. через 4 недели,  $16,3 \pm 1,5$  мм рт. ст. через 8 недель и  $18,6 \pm 1,6$  мм рт. ст. через 16 недель соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).



А – алискирен, В – валсартан, А/В – алискирен/валсартан

Рис. 1. Гипотензивная эффективность валсартана, алискирена и их комбинации. Снижение САД и ДАД, мм рт. ст.

Таким образом, и монотерапия валсартаном и алискиреном, и их комбинированное применение в большей степени обеспечивает достоверно выраженный гипотензивный эффект у пациентов с АГ II-III степени, МАУ и ЭД ( $p < 0,05$ ).

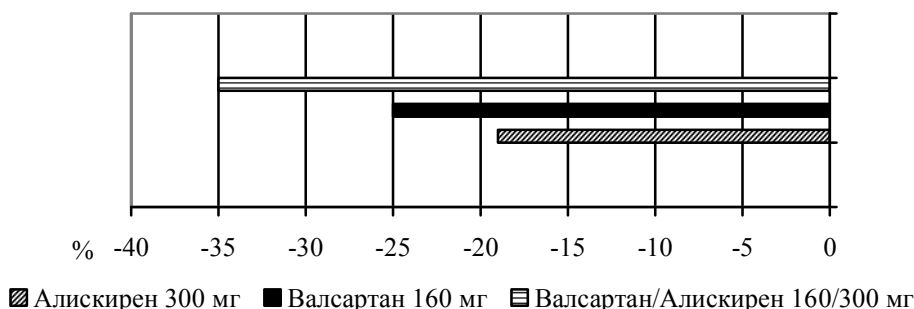


Рис. 2. Динамика МАУ в группах наблюдения

При изучении нефропротективных свойств валсартана, алискирена и их комбинации оценивалась доля пациентов (%), у которых было отмечено снижение выраженности МАУ и степень ее уменьшения через 16 недель терапии. Диагностическим титром МАУ считался диапазон значений 10-200 мг/л. Были получены следующие результаты: в 1 группе пациентов по окончании периода наблюдения отмечено снижение МАУ на 25%, во 2 группе – на 19% и в 3 группе – на 35% (рис. 2).

Следует отметить, что нормальных значений уровня экскреции альбумина достигли 32% (6 пациентов) в группе валсартана, 27% (6 пациентов) в группе алискирена, 43% (9 пациентов) в группе комбинированной терапии.

Результаты количественного определения уровня МАУ в утренней порции мочи больных АГ II-III степени с МАУ и ЭД, показали достоверное нефропротективное действие валсартана, алискирена и их комбинации ( $p < 0,05$ ).

Во всех группах наблюдения через 16 недель отмечалось уменьшение эндотелиальной дисфункции ( $p < 0,01$ ). Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией через 16 недель составил у больных 1 группы  $14,9 \pm 3,8\%$ , 2 группы –  $15,3 \pm 4,1\%$ , 3 группы –  $17,6 \pm 4,5\%$  (рис. 3).

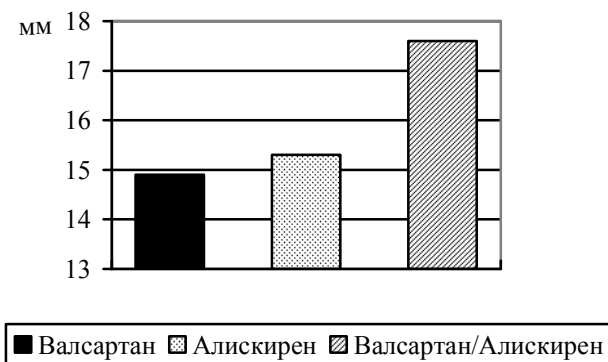


Рис. 3. Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией

Таким образом, улучшение функции сосудистого эндотелия у больных АГ II-III степени с МАУ происходит как при монотерапии валсартаном и алискиреном, так и при комбинированной терапии этими препаратами. Более выраженное влияние на ЭД оказывает комбинация валсартана и алискирена.

Безопасность и переносимость валсартана оценивалась клинически и по результатам анализа заполнения опросников. Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии валсартаном, алискиреном и их комбинацией. У 1 больного был отмечен эпизод головной боли. Других и более серьезных побочных эффектов отмечено не было.

**Заключение.** Совместное назначение ПИР алискирена и БРА валсартана блокируя сразу два звена РА-АС, наиболее полно подавляет выработку ангиотензина II, что снижает опасность развития конечных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, БРА валсартан и ПИР алискирен являются эффективными и безопасными лекарственными средствами, что позволяет клиницистам наиболее современно, с точки зрения патофизиологических механизмов, и крайне просто и надежно, с точки зрения ежедневного практического применения, оптимизировать фармакотерапию артериальной гипертензии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чудновская Е.А., Струтынский А.В. Применение блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии // РМЖ. – 2004 – № 12. – С. 727-731.
2. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Козловская Н.Л. [и др.]. Опыт применения валсартана с целью торможения прогрессирования почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Терапевтический архив. – 2001. – № 6. – С. 55-61.
3. Barone F.C., Coatney R.W., Chandra S. [et al.]. Eprosartan reduces cardiac hypertrophy, protects heart and kidney, and prevents early mortality in severely hypertensive stroke-prone rats // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50, № 3. – P. 525-537.
4. Burnier M., Maillard M. The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists // Blood. Press. – 2001. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 6-11.
5. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.]. // Lancet. – 1992. – № 340. – P. 1111-1115.
6. Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins J. [et al.]. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 8. – P. 1012-1018.
7. Karl Andersen, Myron H. Weinberger [et al.]. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial // Journal of Hypertension. – 2008. – № 26. – P. 589-599.
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43 (5 Suppl. 1). – P. 1-290.
9. Matchar D.B., Mc Crory D.C., Orlando L.A. [et al.]. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148(1) – P. 16-29.
10. Oh B.H., Mitchell J., Herron J.R. [et al.]. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 11. – P. 1157-1163.
11. Remuzzi G., Perico N., Macia M. [et al.]. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease // Kidney Int. – 2005. – № 99. – P. 57-65.
12. Remuzzi G., Ruggenti P., Perna A. [et al.]. RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, № 12. – P. 3117-3125.
13. Uresin Y.A., Taylor C., Kilo D. [et al.]. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 190-198.
14. Villamil A., Chrysant S.G., Calhoun D. [et al.]. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 217-226.
15. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // Current Hypertension Reports. – 2002. – № 4. – P. 333-335.

**Дербенцева** Екатерина Александровна, ассистент кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 44-34-38, e-mail: moydom76@rambler.ru

**Максимов** Максим Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава», Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, тел. (495) 915-23-40

**Дралова** Ольга Викторовна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава», Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубечкая, д. 8, строение 2, тел. (495)915-23-40

**Эсаулова** Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры эндоекологической реабилитации ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 71-02-39

**Дубина** Диляра Шагидуллаевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-34-38

**Стародубцев** Алексей Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава», Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубечкая, д. 8, строение 2, тел. (495)915-23-40

УДК 618.1-089:616-009.614

© И.З. Китиашвили, А.С. Власов, А.С. Пушкарев, Л.Л. Парфенов, Ю.Л. Гладченко, В.Д. Миньковецкий, 2010

**И.З. Китиашвили<sup>1</sup>, А.С. Власов<sup>2</sup>, А.С. Пушкарев<sup>1</sup>,  
Л.Л. Парфенов<sup>1</sup>, Ю.Л. Гладченко<sup>1</sup>, В.Д. Миньковецкий<sup>1</sup>**

## **ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНЕСТЕЗИИ В ОПЕРАТИВНОЙ ГИНЕКОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОК С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»,

<sup>2</sup>Негосударственное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

Представлены результаты исследования, целью которого явилось улучшение качества анестезиологического пособия при гистерэктомии по поводу миомы матки с экстрагенитальной патологией. В исследование было включено 140 пациенток в возрасте от 38 до 59 лет, которые были разделены на 3 группы: в 1-й группе (n=35) оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом с применением N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub> и препаратов для нейролептанальгезии; во 2-й группе (n=51) – спинномозговая анестезия с использованием 0,5% раствора бупивакаина; 3-я группа (n=54) – эпидуральная анестезия с применением 0,75% раствора ропивакаина. Результаты исследования выявили преимущества нейроаксиальных методов обезболивания.

**Ключевые слова:** общая анестезия, спинномозговая анестезия, эпидуральная анестезия, миома матки, гистерэктомия.

I.Z. Kitiashvili, A.S. Vlasov, A.S. Pushkarev, L.L. Parfyenov, Yu.L. Gladchenko, V.D. Minkovetskyi

## **THE PECULIARITIES OF REALIZATION OF ANESTHESIA IN OPERATIVE GYNECOLOGY IN PATIENTS WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY**

There were represented the results of investigation the aim of which was to improve the quality of anesthetic method in case of hysterectomy because of uterus myoma with extragenital pathology. 140 patients at the age from 38 to 59 years were studied and divided into 3 groups: in group №1 (n=35) there were operative intervention made under endotracheal anesthesia using N<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub> and preparations for neuroleptanalgesia, in the 2-nd (n=51) – cerebrospinal anesthesia using 0,5% bupivacain solution, the 3-d group (n=54) had epidural anesthesia with 0,75 ropivacain solution. The results of investigation found out the advantages of neuroaxial methods of anesthesia.

**Key words:** general anesthesia, cerebrospinal anesthesia, epidural anesthesia, uterus myoma, hysterectomy.

Исследование влияния современных анестетиков на основные параметры гомеостаза, определение их эффективности и безопасности представляется актуальной задачей, поскольку внедрение безопасных и эффективных компонентов и методов анестезии является чрезвычайно важной задачей в оперативной гинекологии. В настоящее время, несмотря на обилие различных анестезиологических технологий, нет оптимального варианта, удовлетворяющего всем требованиям, предъявляемым к анестезии в оперативной гинекологии для больных сопутствующей патологией [1, 2, 5, 6]. Традиционные варианты общей анестезии не всегда обеспечивают полную нейровегетативную защиту, а многие компоненты общей анестезии оказывают неблагоприятное воздействие на организм человека [3, 4, 7, 8].

**Целью настоящего исследования** явилось улучшение качества анестезиологического пособия при гистерэктомии у больных миомой матки с экстрагенитальной патологией.

На базе отделений гинекологии НУЗ МСЧ (АстраханьГазпром) за период с 2004 по 2008 гг. по поводу фибромиомы матки была выполнена надвлагалищная ампутация матки и экстирпация матки 140 пациенткам в возрасте от 38 лет до 59 лет. Продолжительность заболевания составила от 1 года до 7 лет. Показаниями для оперативного вмешательства были быстрый рост миомы матки, первично большие размеры опухоли, симптомная миома матки с менорагией и аменизацией пациенток, нарушение функции смежных органов.

При поступлении в стационар у пациенток определялся спектр сопутствующей патологии, среди которых преобладали заболевания сердечно-сосудистые, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, почек,

яичников, нейроэндокринные нарушения. С учетом сопутствующей патологии и объема оперативного вмешательства у всех пациенток степень операционно-анестезиологического риска по классификации Американской ассоциации анестезиологов определена на уровне II-III степени. Предоперационная подготовка во всех группах больных независимо от вида обезболивания была идентична.

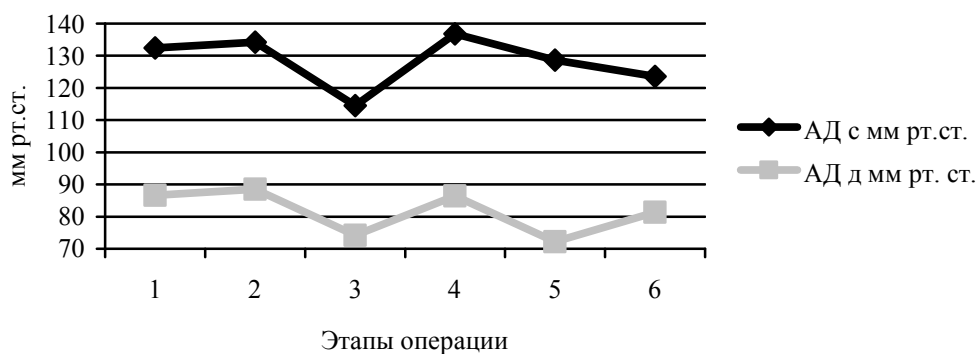
В зависимости от вида проводимой анестезии все пациентки были разделены на три группы: в I группе (n-35) оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом с применением  $N_2O+O_2$  смеси с препаратами для нейролептанальгезии ( $N_2O+O_2+НЛА$ ); во II группе (n-51) – спинномозговая анестезия (СА) с использованием 0,5% маркаина-спинал (бупивокаин); III группа (n-54) – эпидуральная анестезия (ЭА) с применением 0,75% наропина (ропивокаин). Анестезии во всех группах проводили по общепринятой схеме.

Для объективной оценки адекватности используемых вариантов анестезии интраоперационно и в послеоперационном периоде применен комплекс клинично-лабораторных методов исследования. На этапах анестезии и операции у всех пациенток проводился мониторинг показателей периферической гемодинамики, пульсовой оксиметрии, КОС капиллярной крови, а также изучался спектр биохимических показателей сыворотки крови. Об уровне антистрессовой защиты пациентов судили по динамике основных показателей эндокринной системы – концентрация глюкозы и кортизола плазмы крови.

Как видно из рис. 1 при регистрации показателей периферической гемодинамики у пациенток I группы ( $N_2O+O_2+НЛА$ ) после индукции происходило достоверное понижение уровня АД систолического и диастолического на 15% и 16%, и пульса на 16%, по сравнению с этими же показателями после премедикации ( $p<0,05$ ). На фоне интубации трахеи отмечено достоверное повышение уровня АД систолического и диастолического и Ps на 19%, по сравнению с предыдущим этапом исследования ( $p<0,05$ ). В наиболее травматичный этап операции показатели периферической гемодинамики оставались на высоких цифрах, что говорит о неполной нейрогуморальной защите и адаптации организма больной к условиям хирургического стресса.

Показатели периферической гемодинамики у пациенток II группы (СА) после пункции субарахноидального пространства и введения 0,5% маркаина – спинал характеризовались достоверным понижением уровня АД систолического и диастолического соответственно на 24% и 17% ( $p<0,05$ ), и Ps на 12%, по сравнению с исходным уровнем. У 8 (23%) пациенток через 25 минут после введения маркаина-спинал зарегистрировано снижение АД до 90/60 мм рт. ст., что коррелировалось увеличением темпа и объема инфузии, а у 11 (31%) пациенток в ходе анестезии и операции наблюдалась выраженная брадикардия до 48-52 уд. в минуту. У всех пациенток коррекция брадикардии была быстро и успешно проведена путем внутривенного введения атропина 1,0 мл.

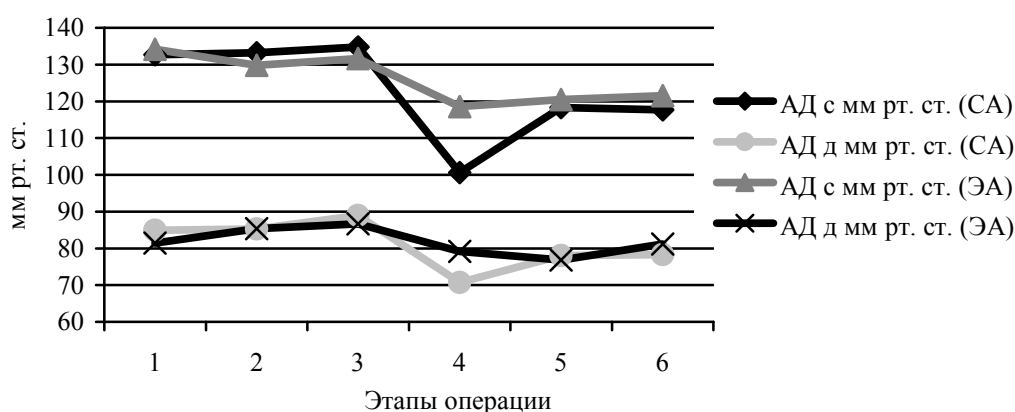
На высоте травматичного этапа показатели периферической гемодинамики продолжали оставаться ниже исходных данных АД систолического на 10%, диастолического на 8%, Ps на 8% ( $p<0,05$ ). Отсутствие сердечно-сосудистых реакций у больных II группы (СА) указывает на достижение стабильной анестезии. К концу оперативного вмешательства исследуемые показатели оставались ниже исходного уровня, АД систолического на 11%, диастолического на 8% ( $p<0,05$ ), Ps на 6% ( $p>0,05$ ).



**Рис. 1. Показатели периферической гемодинамики на этапах операции при  $N_2O+O_2+НЛА$**   
 Этапы операции: 1. Исходные данные; 2. После премедикации; 3. Индукция; 4. Интубация трахей;  
 5. Травматичный этап; 6. Конец операции (после экстубации трахей)

У пациенток III группы (ЭА) показатели периферической гемодинамики после проведения пункции и катетеризации эпидурального пространства, и введения 0,75% наропина выразились в достоверном снижении уровня АД систолического и диастолического соответственно на 12% ( $p<0,05$ ) и 3% ( $p>0,05$ ), и Ps на 11% ( $p<0,05$ ), по сравнению с исходным уровнем. Изменения периферических гемодинамических показателей носили мягкий и более управляемый характер, АД постепенно снижалось в первые 20 мин, после чего относительно стабилизировалось и на высоте травматичного этапа повысилось: АД систолическое на 10%, АД диастолическое на 6%, и Ps на 9%, по сравнению с исходным уровнем ( $p<0,05$ ). Мониторируемые параметры периферического кровообращения к концу операции не претерпевали значимых изменений. На основании полученных ре-

зультатов можно заключить, что при ЭА отмечаются более стабильные показатели периферической гемодинамики на фоне хорошей анестезиологической защиты больного.



**Рис. 2. Показатели периферической гемодинамики на этапах операции при СА и ЭА**  
 Этапы операции: 1. Исходные данные; 2. После премедикации; 3. До пункции субарахноидального пространства (СА), эпидурального пространства (ЭА); 4. После пункции субарахноидального пространства (СА), эпидурального пространства (ЭА); 5. Травматичный; 6. Конец операции

При исследовании функции внешнего дыхания во всех группах у всех пациенток во время анестезии и операции не происходило статистически значимых изменений показателей газообмена и рН (табл. 1).

Можно отметить, что у больных всех групп средние показатели  $pCO_2$  в конце операции несколько превышали исходные данные на 1,2-4,6 мм рт. ст., однако, эти изменения не были статистически достоверными. У 6 пациенток из I группы средние показатели  $pCO_2$  после экстубации трахеи несколько превышали исходные значения на 1,6-3,8 мм рт. ст., но они не были статистически достоверными. Показатели дефицита или избытка оснований ВЕ на всех этапах операции и анестезии находились в пределах физиологической нормы, за исключением 5 пациенток из I группы, где отмечалось изменение буферных оснований ВЕ до -3,4.

Во II (СА) и III (ЭА) группах средние значения частоты дыхания, коэффициента оксигенации и  $PaO_2$  артериальной крови на всех этапах исследования находились в пределах нормальных величин, что свидетельствует об отсутствии угнетения дыхания.

Уровень средней величины содержания общего белка сыворотки крови, у больных всех групп до операции находился в пределах физиологической нормы.

У больных I группы ( $N_2O+O_2+НЛА$ ) к концу операции количество общего белка в сыворотке крови достоверно снижалось ( $p<0,05$ ), и к 5-м суткам послеоперационного периода среднее значение общего белка сыворотки крови оставалось ниже границ физиологической нормы.

Таблица 1

**Динамика основных показателей функции дыхания на этапах анестезии и операции**

Показатели дыхания	Этапы исследования								
	I			II			III		
	$N_2O+O_2+НЛА$	СА	ЭА	$N_2O+O_2+НЛА$	СА	ЭА	$N_2O+O_2+НЛА$	СА	ЭА
ЧДД в 1 минуту	18±1,2	18±1,2	18±1,4	18±2,0	18±1,7	17±1,6	20±1,6	18±1,5	17±1,8
Sat $O_2$ %	98±0,6	98±1,2	98±1,1	98±0,8	98±1,0	98±1,1	97±1,2	98±1,3	98±1,2
рН	7,39±0,03	7,37±0,04	7,38±0,04	7,40±0,03	7,35±0,03	7,33±0,03	7,36±0,02	7,34±0,02	7,31±0,02
$pCO_2$ , мм рт. ст.	39,1±4,6	38,6±4,3	38,8±4,2	30,9±7,2	37,2±6,3	43,9±6,8	40,6±4,7	40,2±4,3	43,4±4,1
$pO_2$ , мм рт. ст.	75,2±7,2	74,3±6,2	76,8±5,3	68,2±8,2	69,7±8,5	72,8±5,7	73,7±6,9	73,2±6,1	75,6±4,9
ВЕ	-1,2±0,4	-1,5±0,4	-0,5±0,8	-2,4±0,7	-2,5±0,3	-2,1±0,4	-3,4±0,8*	-2,8±0,2	-2,5±0,5*

\* -  $p < 0,05$  – по сравнению с исходным фоном.

Этапы исследования: 1 – исходные данные; 2 – травматичный этап; 3 – через 10 минут после окончания операции

Проведенные СА и ЭА не привели к достоверным изменениям белкового баланса сыворотки крови. На всех этапах исследования данный показатель практически не изменялся и находился в пределах физиологической нормы. У больных II группы (СА) общий белок сыворотки крови к концу операции незначительно снизился ( $p > 0,05$ ), а к 5-м суткам отмечено его нарастание. У больных III группы (ЭА) белковый баланс оставался на прежних величинах.

Исходное содержание альбумина в сыворотке крови у исследуемых пациенток всех групп находилось в пределах физиологической нормы.

Результаты динамического исследования содержания альбумина в сыворотке крови у больных I группы ( $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$ ) сразу после операции достоверно снизились, и на 5-е сутки находились ниже исходного уровня ( $p < 0,05$ ). У больных II группы (СА) количество альбумина к концу операции недостоверно снизилось, а затем повысилось и находилось на этом же уровне при исследовании на 5-е сутки. После оперативного вмешательства и анестезии уровень альбумина у больных III группы (ЭА) недостоверно снизился, а на 5-е сутки повысился и достиг исходного уровня.

При исследовании активности трансаминаз нами установлено, что у пациенток I группы ( $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$ ) к концу операции активность АсАТ достоверно повысилась, достигнув уровня, значительно превышающего исходный. На 5-е сутки уровень АсАТ несколько снизился, но оставался выше исходных цифр. У больных II (СА) и III (ЭА) групп данный показатель незначительно повышался, но оставался в пределах физиологической нормы. Аналогичные результаты были получены при исследовании АлАТ, где отражены те же закономерности. В I группе ( $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$ ) АлАТ достоверно повысилась после операции, через 5 суток оставалась достоверно выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ). В II группе (СА) эта же величина достоверно повышалась сразу после операции и несмотря на небольшой подъем, через 5 суток оставалась в пределах физиологической нормы ( $p < 0,05$ ). А в III группе (ЭА) величина АлАТ существенно не менялась в послеоперационный период и через 5 суток практически не отличалась от исходного уровня.

Можно отметить, что статистически достоверное снижение абсолютного количества альбумина в сыворотке крови у больных I группы ( $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$ ) может расцениваться как один из признаков напряженности белковообразовательной функции печени и как результат гиперметаболизма, характерной для закиси азота. Интраоперационное увеличение количества печеночных ферментов и их активность у больных I группы ( $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$ ) в раннем послеоперационном периоде можно объяснить цитолизом, связанным в ходе оперативного вмешательства со значительным повышением биологически активных веществ и гормонов, а также с неблагоприятными факторами интраоперативного вмешательства на фоне недостаточной нейрогуморальной защиты.

Применение СА (II группа) и ЭА (III группа), в отличие от пациенток, оперированных под  $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$  (I группа), активность печеночных ферментов (АсАт, АлАТ), уровень билирубина, креатинина, мочевины, электролитного баланса в сыворотке крови существенно не изменялись, что, вероятно, связано с фармакологической стабильностью, быстрой элиминацией местных анестетиков из организма, отсутствием биотрансформации в организме и влиянием анестетиков на основные биохимические показатели сыворотки крови. Все это свидетельствует о том, что регионарные методы являются более эффективными и безопасными вариантами обезболивания.

Как видно из таблицы 2 исходный уровень глюкозы сыворотки крови у всех пациенток был в пределах нормы. У больных I группы ( $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$ ) в конце операции отмечалось повышение уровня глюкозы. Гипергликемия носила кратковременный характер и к концу первых суток уровень глюкозы возвратился к исходным значениям. Этот же показатель на всех этапах операции и анестезии у больных II (СА) и III (ЭА) групп практически не отличался от исходных показателей перед началом анестезии, т.е. не было отмечено стрессовой гипергликемии.

Таблица 2

**Показатели кортизола и глюкозы на этапах операции в зависимости от вида обезболивания**

Показатели	Этапы исследования		
	I этап	II этап	III этап
$N_2O+O_2+НЛ\text{А}$			
Глюкоза плазмы ммоль/л n=14	4,8±1,3	5,1±2,4	7,6±0,8
Кортизол ммоль/л n=14	298,1±108,4	514,7±162,1	571,8±114,9
СА			
Глюкоза плазмы ммоль/л n=16	4,3±1,5	4,9±2,2	4,5±1,8
Кортизол ммоль/л n=16	304,8±110,6	438,4±128,1	381,5±112,2
ЭА			
Глюкоза плазмы ммоль/л n=15	4,4±1,3	3,8±1,9	4,1±1,6
Кортизол ммоль/л n=15	318,6±108,1	398,1±126,5	401,3±101,9

Этапы: I этап - исходное состояние, II - травматичный момент операции, III –после окончания операции

У пациенток I группы ( $N_2O+O_2+НЛ\text{А}$ ) содержание кортизола в сыворотке крови на высоте травматического этапа операции увеличилось на 72%, а к концу операции на 91% от исходного (табл. 2). То есть наблюда-

ется статистическое достоверное повышение концентрации кортизола по сравнению с исходными величинами, хотя они оставались ниже верхней границы нормы. У больных II группы (СА) на таком же этапе операции показатели кортизола достоверно увеличились на 43% от исходного, с последующим снижением на 25% от исходных величин ( $p < 0,05$ ). У пациенток III группы (ЭА) на 2 этапе исследований зарегистрировано незначительное увеличение показателей кортизола на 25% и к концу анестезии на 26% от исходных величин ( $p < 0,05$ ).

Степень активации кортизола сыворотки крови для II (СА) и III (ЭА) групп, нами расценена как весьма умеренная, поскольку уровень гормона не только не превышал, но и во всех случаях был ниже предела верхней границы нормы. Это можно объяснить сохранением способности коры надпочечников к повышению функциональной активности.

По окончании операции всех пациенток переводили в послеоперационную палату, где продолжали динамический контроль за показателями периферической гемодинамики, оценивали продолжительность анальгезии, моторного и сенсорного блока и четко регистрировали возникновение болевого синдрома. Пациенток III группы (ЭА) переводили с эпидуральным катетером и продолжали обезболивание в эпидуральное пространство 0,2% нарпином (12-24 мг/час).

Исследуя показатели периферической гемодинамики и газообмена в ближайшем послеоперационном периоде, пришли к следующим закономерностям. Показатели периферической гемодинамики для I ( $N_2O+O_2+НЛА$ ) и II группы (СА) были выше, чем исходные, отмечалась незначительная артериальная гипертензия и тахикардия. А у пациенток III группы (ЭА) параметры периферической гемодинамики были стабильны на всех основных этапах анестезии и операции.

Оценивая состояние послеоперационной анальгезии по балльной шкале было выявлено, что у больных II (СА) и III (ЭА) групп стойко сохранялась послеоперационная анальгезия, причем больные не испытывали боли в зоне послеоперационной раны, даже при глубоком дыхании и кашле.

Как видно из таблицы 3 у пациенток II группы (СА) в послеоперационном периоде качество сенсорного блока к 4-му часу наблюдения – 0 баллов, а у 23% больных III группы (ЭА) сохранялась полная анестезия в зоне оперативного вмешательства и у 77% – анальгезия в этой зоне.

Моторный блок у пациенток II группы (СА) к 4-му часу наблюдения восстановился у 92%, а у пациенток III группы (ЭА) на 2 этапе исследования составил 1 балл, а на 3 этапе уже отсутствовал у всех больных.

У больных I группы период послеоперационной анальгезии заканчивался к 40-50 минутам, быстро достигал клинически значимой интенсивности, что требовало дополнительной анальгезии. Во II (СА) и III (ЭА) группах средняя интенсивность боли значительно ниже, чем у пациенток, оперированных в условиях общей анестезии (I группа).

У больных II (СА) и III (ЭА) групп адекватное обезболивание достигалось в основном применением ненаркотических анальгетиков, а у больных I группы ( $N_2O+O_2+НЛА$ ) в зависимости от выраженности болевого синдрома достигалось с применением как наркотических, так и ненаркотических анальгетиков.

Проводя их суммарный подсчет, установили, что общее количество расходуемых наркотических анальгетиков в течение 1-х суток послеоперационного периода в наибольшей степени различалось между группами. Для купирования послеоперационного болевого синдрома в течение суток доза наркотического анальгетика в расчете на одного больного в I группе ( $N_2O+O_2+НЛА$ ) достоверно превышает аналогичные показатели больных II (СА) и III (ЭА) групп ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Показатели сенсорного и моторного блока в первые послеоперационные часы при нейроаксиальных методах исследования**

Показатели	Значение показателей на этапах исследования			
	1 час	2 час	3 час	4 час
СА				
Уровень моторного блока	100% – 3 балла	67% – 2 балла; 33% – 3 балла	81% – 0 баллов; 19% – 2 балла	92% – 0 баллов; 8% – 1 баллов
Уровень сенсорного блока	100% – 2 балла	78% – 1 балл; 22% – 2 балла	85% – 0 баллов; 15% – 1 балл	100% – 0 баллов
ЭА				
Уровень моторного блока	100% – 2 балла	100% – 1 балл	100% – 0 баллов	100% – 0 баллов
Уровень сенсорного блока	100% – 2 балла	85% – 2 балла; 15% – 1 балл	70% – 2 балла; 30% – 1 балл	23% – 2 балла; 77% – 1 балл

Первые сутки после операции анальгезию признавали удовлетворительной только у пациенток, оперированных в условиях регионарной анестезии. На 2 и 3 сутки для них требовались еще меньшие дозы ненаркотических анальгетиков, и с 4 суток отмечалось стойкое уменьшение болевого синдрома, ведущее к отказу от применения анальгетиков. У 12% больных из I группы ( $N_2O+O_2+НЛА$ ) в аналогичные сроки наблюдения сохранялись болевые ощущения, требовавшие введения болеутоляющих средств.



Общее количество пациенток, не нуждавшихся в наркотических анальгетиках в I группе (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) составило 2 больных, а в II (СА) – 16 и III (ЭА) – 50 пациенток, им купирование болевого синдрома проводилось эпидуральным введением 0,2% наропина в течение 2 дней и препаратами НПВС.

С учетом качества анестезии во время операции, течения послеоперационного периода и субъективной оценки анестезии пациентками, нами проведена оценка исследованных вариантов общей анестезии по 5-балльной системе: отличная, хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная. По результатам опроса в I группе (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА): отличных результатов – 14,2%, хороших результатов – 71,4%, удовлетворительных – 7,4%. Во II группе (СА) отличных результатов – 54,9%, хороших результатов – 35,3%, удовлетворительных – 9,8%. По результатам опроса, наилучшую оценку получила III группа (ЭА): отличных результатов – 81,4%, хороших результатов – 11,1%, удовлетворительных – 7,4%.

Осложнения в послеоперационном периоде служат одним из критериев, на основании которых можно судить о качестве проводимой анестезии и операции. Из всех исследованных нами больных послеоперационный период без осложнений протекал у 84,3%, с осложнениями у 15,7% пациенток. Осложнения различного характера имели место у 40% пациенток I группы (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА), 11,7% II группы (СА) и 3,7% больных III группы (ЭА).

Наибольшее количество осложнений со стороны дыхательной системы было выявлено в группе пациенток, у которых анестезиологическое пособие проводилось по эндотрахеальной методике с применением закисно-кислородной смеси, что можно связать с отрицательным влиянием ИВЛ на слизистую оболочку трахеи и бронхов, ухудшающей проходимость трахеобронхиального дерева (табл. 3). У 3 пациенток I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) группы в конце первых суток развилась клиника острого трахеобронхита, у 1 больной на 2 сутки после операции развилась клиническая картина пневмонии. У 1-ой больной I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) группы послеоперационный период осложнился приступом нестабильной стенокардии. У 1 больной I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) группы послеоперационный период осложнился тромбоэмболией ветвей легочной артерии (ТЭЛА). На фоне прогрессирования полиорганной недостаточности больная умерла. Клиника постпункционной головной боли (ППГБ) развилась у 6 пациенток II (СА) группы в течение 24 часов после пункции. Из «хирургических» осложнений нами были отмечены следующие. У 1 больной I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) и 1 пациентки III (ЭА) групп появлялось поверхностное нагноение послеоперационной раны. У 5 больных из I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) и 1 из III (ЭА) групп в послеоперационном периоде отмечался длительный субфебрилитет, сопровождающийся признаками бронхолегочной патологии и осложнениями со стороны послеоперационной раны. Послеоперационный период наблюдения за пациентками I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) группы сопровождался умеренной гипертермией. Это можно объяснить локальным воспалительным процессом. Отсутствие температурной реакции в виде гипертермии у больных II (СА) и III (ЭА) групп может свидетельствовать о том, что у этих больных стрессорный фактор в ходе операционного вмешательства был менее выражен, чем у пациенток I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) группы. Различия выраженности температурной реакции в I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) группе достоверно отличались от соответствующих показателей в группах II (СА) и III (ЭА), как сразу после операции (p<0,05), так и через 3 и 6 суток (p<0,05). В частности, в группах II (СА) и III (ЭА) к 6-ым суткам температура у больных нормализовалась (36,6±0,03 и 36,7±0,03) (p<0,05), а в I (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА) группе сохранялся субфебрилитет (37,0±0,08) (p<0,05).

Таблица 3

**Характер и количества послеоперационных осложнений**

Вид осложнения	I (N <sub>2</sub> O+O <sub>2</sub> +НЛА) (n=35)*	II (СА) (n=51)	III (ЭА) (n=54)*
Поверхностное нагноение послеоперационной раны	1	-	1
Нестабильная стенокардия	1	-	-
Субфебрилитет	5	-	1
Пневмония	1	-	-
Ателектаз	1	-	-
Трахеобронхит	3	-	-
ТЭЛА	1	-	-
ППГБ	-	6	-
Летальность	1	-	-

**Примечание:**\* – у некоторых больных отмечалась комбинация 2-3 осложнений

Таким образом, все вышеперечисленное свидетельствует о том, что у пациентов рандомизированных групп в условиях равного ухода в послеоперационном периоде возможны различные осложнения, особенно у больных с сопутствующей патологией, получивших общую анестезию (N<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub>+НЛА).

Применения СА и ЭА с использованием 0,5% маркаина-спинал и 0,75% наропина, при гистероэктомии, позволяет проводить пролонгированную, хорошо управляемую, безопасную, эффективную анестезию с быстрой посленаркозной реабилитацией больных. При этом не выявлено отрицательного влияния 0,75% наропина на основные показатели гомеостаза, они оставались стабильными, без существенных отклонений от нормы. Клинически это выражается в более благоприятном течении анестезии, операции и послеоперационного пе-

риода, а также ранней реабилитацией пациенток, что позволяет уменьшить частоту опасных осложнений, с их высокочрезмерной коррекцией впоследствии. Уменьшение или полный отказ от использования сильнодействующих наркотических анальгетиков для обезбоживания в послеоперационном периоде позволяет избежать побочных эффектов наркотиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антипина Н.П. Влияние физической реабилитации и характер болевого синдрома у родильниц, перенесших операцию кесарева сечения // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 32-36.
2. Буров Н.Е. Влияние ксенона и закиси азота на показатели гомеостаза // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2005. – Т. 2, № 3. – С. 22-30.
3. Осипова Н.А. Неингаляционные методы общей анестезии. Руководство по анестезиологии / под ред. А.А. Бунятына. – М.: Медицина, 1994. – 656 с.
4. Овечкин А.М., Гнездилов А.В., Кукушкин М.Л. [и др.]. Регионарная анестезия и профилактика послеоперационного болевого синдрома в ортопедии-травматологии. Боль и современные аспекты регионарной анальгезии // Тез. докл. Межобластной научно-практической конференции. – Воронеж, 1999. – С. 28-29.
5. Овечкин А.М., Гнездилов А.В. Наропин (ропивакаин) в лечении боли: идеальный выбор? (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – Прил. – С. 13-18.
6. Овечкин А.В., Гнездилов А.В., Кукушкин М.Л. Адекватность защиты больных от операционной травмы в условиях спинальной анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 3-4.
7. Овечкин А.М. Регионарная анестезия как базовый метод анестезиологического пособия. Актуальные проблемы медицины критических состояний / под ред. А.П. Зильбера. – Изд-во Петрозаводского ун-та, 2001. – Вып. 8. – 304 с.
8. Овечкин А.М. Возможности и особенности проведения нейроаксиальной анестезии у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 36-49.

**Китиашвили** Ираклий Зурабович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации с курсом общего ухода за больными ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Власов** Александр Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кубанская, 5, тел. (8512) 46-11-50, e-mail: aelax@inbox.ru

**Пушкарев** Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реанимации с курсом общего ухода за больными ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Парфенов** Леонид Леонидович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реанимации с курсом общего ухода за больными ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Гладченко** Юрий Леонидович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реанимации с курсом общего ухода за больными ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Миньковецкий** Валентин Дмитриевич, ассистент кафедры анестезиологии и реанимации с курсом общего ухода за больными ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

УДК 616.381-002-071

© Э.А. Кчибеков, 2010

**Э. А. Кчибеков**

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Перитонит до настоящего времени остается одним из наиболее грозных осложнений в абдоминальной хирургии. Летальность, особенно при разлитых формах, достигает 60-90%. Она обусловлена прогрессирующей эндогенной интоксикацией и полиорганной недостаточностью, выраженность которой определяется как клиническими проявлениями, так и уровнем отдельных веществ в биосредах организма.

Известно, что возникновение любого острого воспалительного процесса сопровождается острофазным ответом организма. Амплитуда и характер ответа зависят от активности процесса.

**Ключевые слова:** перитонит, лактоферрин, ферритин.

**MODERN ASPECTS OF ESTIMATION OF SEVERITY LEVEL  
CONDITION OF PATIENTS WITH PERITONITIS**

The peritonitis remains one of the most severe complications in abdominal surgery, it reaches 60-90% in the poured forms. It is caused by progressing intoxication and polyorganic insufficiency which expressiveness is defined by clinical manifestations and level of separate substances in bioenvironments of the organism.

It is known that appearance of any acute inflammatory process may be accompanied by sharp response of the organism. The amplitude and character of the response depend on the activity of the process.

**Key words:** *peritonitis, lactoferrin, ferritin.*

Лечение разлитого перитонита остается одной из нестареющих проблем хирургии и реаниматологии. Несмотря на постоянное усовершенствование техники оперативного вмешательства и методов интенсивной терапии, перитонит остается основной причиной летальных исходов у больных хирургического профиля. Зачастую неблагоприятный исход в лечении перитонита обусловлен неправильной оценкой тяжести заболевания и, соответственно, отсутствием опережающего темпа интенсивной терапии [4, 5]. Общая летальность даже в крупных, хорошо оснащенных клиниках при данной патологии не опускается ниже 24-35%; при развитии септического шока достигает 60-70%, а при присоединении полиорганной недостаточности (ПОН) – 80-90% [6, 7], еще выше показатель смертности при послеоперационном перитоните. При этом основной причиной смерти больных остается прогрессирующая полиорганная недостаточность. Трудности в лечении этого грозного заболевания в значительной степени зависят от процессов, происходящих в иммунной системе больного. Массивная антибактериальная терапия, тяжелая эндогенная интоксикация, полиорганная недостаточность, грубые метаболические сдвиги, применение (с лечебной целью) препаратов, обладающих иммунодепрессивным действием, способствуют развитию выраженных иммунных нарушений вторичного генеза в организме пациента. Известно, что возникновение любого острого воспалительного процесса сопровождается острофазным ответом организма. Амплитуда и характер ответа зависят от активности процесса [2, 10]. Показано, что острофазный ответ сопровождается увеличением содержания определенных групп белков крови (белки острой фазы – (БОФ)), концентрация которых изменяется в ответ на воспаление, травму и другие патологические воздействия. Углубленное изучение патогенеза перитонита требует поиска новых методов оценки изменения гомеостаза. Так в ответ на травму включаются физиологические репаративные механизмы, и активируется синтез ферритина и лактоферрина, обладающих противовоспалительными и защитными свойствами. Таким образом, уровень ферритина и лактоферрина отражает степень мобилизации внутриклеточных защитных белков, характеризую деструктивные и репаративные процессы [1, 3, 8, 9].

**Материалы и методы.** Обследовано 62 больных с острым распространенным перитонитом в возрасте от 20 до 74 лет, находившихся на лечении в хирургическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Астрахани. Причинами перитонита являлись: острый деструктивный аппендицит, перфорация гастродуоденальных язв, кишечная непроходимость, перфорация стенки кишки инородными телами. Больные разделены на группы: больные с разлитым серозным перитонитом (РСП), разлитым серозно-фибринозным перитонитом (РСФП), разлитым фибринозно-гнойным перитонитом (РФГП), разлитым каловым перитонитом. Динамика перитонита оценивались на основании клинической симптоматики и объективных показателей эндогенной интоксикации. Комплекс клинических исследований включал: общий анализ крови и мочи, биохимические анализы (остаточный азот и мочевины крови, аминотрансферазы, креатинин, щелочная фосфатаза, амилаза крови и мочи, водно-электролитный состав), определявшиеся по стандартным методикам.

В сыворотке крови больных при поступлении, непосредственно в день операции и повторно через 3-5-7 дней после оперативного вмешательства методом иммуноферментного анализа (ИФА) (нг/мл) исследовались концентрации ферритина (Ф) и лактоферрина (ЛФ).

Полученные результаты исследований обработаны с помощью пакета статистического анализа Statistica 6.0, SPSS V 10.0.5, программ «STATLAND», «EXCEL-97», «Basic Statistic» с учетом стандартных методик вариационной статистики, включая вычисление критерия t Стьюдента для оценки достоверности различий.

**Результаты и обсуждение.** Результаты иммунохимического тестирования (Ф) и (ЛФ) сопоставлены с данными общеклинического обследования и представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Концентрации (Ф) и (ЛФ) в сыворотке крови у больных перитонитом**

Белок-реактант	Результаты определения БОФ при перитоните		
	РСП (n=24)	РСФП (n=21)	РФГП (n=13)
ИФА, нг/мл			
Ф	224±77,56	333±96,42	336±98,23
ЛФ	1672±236,47	1901±320,68	4370±225,84

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – достоверно по сравнению с предыдущим измерением

В сыворотке крови и перитонеальном экссудате увеличение концентрации (Ф) и (ЛФ) коррелирует со степенью тяжести заболевания. При этом наиболее высокая концентрация белков отмечается при гнойных формах перитонита.

Современные стандарты лечения острого разлитого перитонита (ОРП) требуют определения эффективности терапии от момента поступления, и на этом основании выделения пациентов с прогрессирующим и регрессирующим ОРП. На наш взгляд, исследуемые нами БОФ могут служить показателями эффективности проводимой терапии больных ОРП. Увеличение этих показателей в 1,5-3 раза может явиться критерием слабой эффективности проводимой терапии.

#### **Выводы:**

1. Ф и ЛФ в биологических жидкостях является информативным белком воспаления у больных перитонитом.
2. Интенсивность нарастания уровня Ф и ЛФ в сыворотке крови и перитонеальном экссудате больных перитонитом свидетельствует о возникновении послеоперационных осложнений, может использоваться для прогнозирования эффективности лечения.
3. Таким образом, полученные предварительные результаты дают основание предполагать целесообразность применения теста на Ф и ЛФ в прогнозировании гнойных осложнений хирургических заболеваний органов брюшной полости.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. Белки острой фазы и их клиническое значение // Клиническая медицина. – 1988. – Т. 66, № 8. – С. 39-48.
3. Альперин П.М., Митерев Ю.Г. К вопросу о классификации железodefицитных анемий // Гематология и трансфузиология. – 1983. – №. 9. – С. 11-14.
4. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. – Мн.: Молодечно, 2001. – 265 с.
5. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – № 1. – С. 10-16.
6. Илюкевич Г.В., Смирнова Л.А. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. – 2002. № 2. – С. 23-25.
7. Лаберко Л.А., Кузнецов Н.А., Родоман Г.В. [и др.]. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 29-33.
8. Меркулов А.Г., Шевченко О.П. Количественное иммуоферментное определение лактоферрина в сыворотке и плазме крови // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 6. – С. 125-128.
9. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – 544 с.
10. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001. – 401 с.

**Кчибеков** Элдар Абдурагимович, докторант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.36-002-036.12+616.36-004

© Б.Н. Левитан, А.Р. Умерова, Д.М. Абжалилова, А.К. Аюпова, 2010

**Б.Н. Левитан<sup>1</sup>, А.Р. Умерова<sup>1</sup>, Д.М. Абжалилова<sup>2</sup>, А.К. Аюпова<sup>3</sup>**

#### **ТИПЫ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>ГУЗ «Александрo-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

<sup>3</sup>ФГУ «НИИ по изучению лепры Росздрава», г. Астрахань

Исследованы структурно-оптические свойства сыворотки крови 57 больных при хронических гепатитах и 106 – циррозах печени. Установлено 4 типа структурной организации сыворотки крови при хронических заболеваниях печени.

Определено преобладание следующих патологических элементов у больных при хронических гепатитах и циррозах печени листовидные структуры и различного вида трещины.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, цирроз печени, фация сыворотки крови.

B.N. Levitan, A.R. Umerova, D.M. Abjalilova, A.K. Ayupova

## THE TYPES OF BLOOD SERUM STRUCTURAL ORGANIZATION IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

Structural – optical blood serum properties were investigated in 57 patients with Chronic Hepatitis (CH) and 106 with Liver Cirrhosis (LC). It was stated the 4 types of structural organization of blood serum in chronic liver diseases. The peculiarities of the predominant role of the following pathological elements in CH and LC patients were determined: foliate microstructure and different appearance of cracks.

**Key words:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, facia of blood serum.

Сложность определения характера метаболических нарушений при хронических гепатитах (ХГ) и циррозах печени (ЦП) обуславливает актуальность поиска новых, доступных для широкой клинической практики методов диагностики. Одним из современных направлений диагностического поиска является исследование структур биологической жидкости, которые образуются при переходе их в твердое состояние в процессе кристаллизации [4]. Известно, что органические молекулы, содержащиеся в биожидкостях, при фазовых переходах формируют «мозаичные структуры» макроуровня и становятся доступными для визуального анализа [5, 6]. Сыворотка крови (СК), являясь очень сложной по своему составу, при переходе в твердую фазу подчинена единым физико-химическим принципам биожидкостей. В процессе испарения воды в капле СК происходит перераспределение растворенных веществ в строгом соответствии с их осмотической активностью, гидрофильностью, молекулярным весом, агрегатным состоянием и другими физико-химическими параметрами [4]. В связи с этим, исследуя структурно-оптические особенности СК, можно получать информацию о процессах, происходящих в организме, диагностировать патологические изменения на ранних этапах заболевания, определять их характер и тяжесть, оценивать адекватность проводимых лечебных мероприятий.

Важным событием в изучении кристаллографических структур биологических жидкостей явилась разработка отечественными учеными В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной метода клиновидной дегидратации [6]. Авторами было показано, что в процессе дегидратации капли СК образуется высушенная пленка, так называемая фация, что позволяет исследовать структурную организацию тонкого среза не клеточной ткани.

Принято считать, что в норме для СК характерны фации, отличительными признаками которых являются радиально упорядоченное расположение основных морфологических элементов и отсутствие аномальных структур. При ряде заболеваний установлены особенности структурной организации сыворотки крови и определены основные типы ее структуропостроения [1, 2, 3, 5]. В гепатологии выделение типов структуропостроения СК ранее не проводилось.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение основных типов структурной организации сыворотки крови при ХГ и ЦП по данным кристаллографического анализа сыворотки крови.

**Материалы и методы.** С помощью метода клиновидной дегидратации был проведен структурный анализ сывороток крови 57 больных ХГ и 106 – ЦП в возрасте от 29 до 69 лет, находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ГУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров. Кристаллографическую картину высушенных капель (фаций) исследовали, используя стереомикроскоп MZ 12,5 фирмы «Leica». Изучались цифровые изображения фаций сыворотки крови, полученные с помощью телевизионной камеры «Рихег».

**Результаты и обсуждение.** Анализ кристаллографических особенностей СК при ХГ и ЦП позволил выделить 4 типа ее структурной организации при патологии печени: частично радиальный, иррадиальный, циркуляторный и «трехлучевой».

Первый тип – частично радиальный имел слабо или умеренно выраженные отклонения от радиально упорядоченного расположения секторов, отдельностей и конкреций (рис. 1а). Второй тип – иррадиальный характеризовался существенными нарушениями на системном уровне. Рисунок фаций отличался несимметричностью, количество основных элементов было сниженным, а их конфигурация разнообразной (рис. 1б). Особенностью третьего типа – циркуляторного явилось наличие крупной трещины, располагающейся параллельно краю фации между периферической и промежуточной зонами, формирование которой определяло круговое распределение наблюдаемых базовых структур (рис. 1в). Структурная картина четвертого типа, кардинально отличающаяся от представленных выше типов фаций сыворотки крови, не содержала основные элементы, ее рисунок был создан сетью мелких извитых (трехлучевых) трещин, что дало нам основание назвать этот тип «трехлучевым» (рис. 1г).

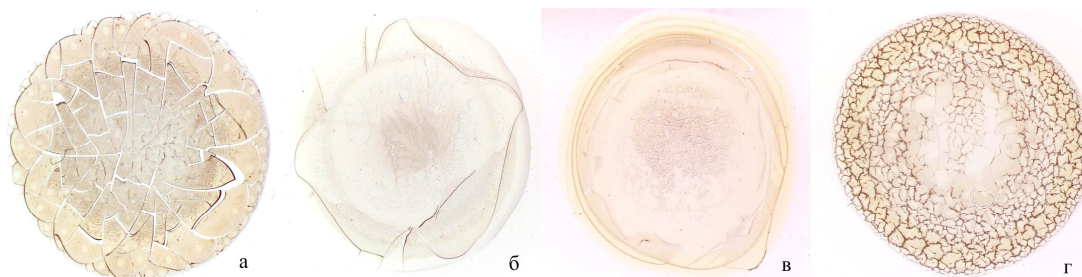


Рис. 1. Типы структурной организации сыворотки крови при хронических заболеваниях печени (Ув. 10)

Распределение типов фаций сыворотки крови у обследованных больных представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Типы фаций сыворотки крови при хронических гепатитах и циррозах печени**

Тип фации	ХГ (n=57)		ЦП (n=106)		Контроль (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частично радиальный	15	26,3	13	12,3	20	100
Иррадиальный	34	59,6	87	82,1	-	-
Циркуляторный	8	14,1	3	2,8	-	-
Трехлучевой	-	-	3	2,8	-	-

Согласно полученным данным, у больных заболеваниями печени преобладали фации СК с существенными нарушениями на системном уровне, составившие суммарно при ХГ – 73,7%, при ЦП – 87,7%. Преобладали фации иррадиального типа, количество которых было достоверно выше у больных ЦП ( $p < 0,05$ ), у которых указанный тип структуропостроения становился доминирующим. Значительно реже при ЦП регистрировался частично радиальный тип, а циркуляторный так же, как и трехлучевой, отмечался в единичных случаях. При ХГ чаще регистрировались фации с частично радиальным и циркуляторным типами структуропостроения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, СК у больных ХГ и ЦП при исследовании с помощью метода клиновидной дегидратации, имея существенные отличия от нормы, характеризуется наличием хотя бы одного из основных структурных элементов (крупных трещин, секторов, отдельностей или конкреций).

Кроме выявленных изменений основных элементов фации, в структурной организации сыворотки крови обследованных больных определялось большое количество разнообразных аномальных структур (табл. 2).

Таблица 2

**Частота выявления аномальных структур сыворотки крови при хронических гепатитах и циррозах печени**

Вид локального нарушения	ХГ (n=57)		ЦП (n=106)	
	абс.	%	абс.	%
Двойная фация	8	14	24	22,6
Токсические бляшки	9	15,8	24	22,6
Складки	4	7	11	10,4
Серповидные образования	9	15,8	27	25,5
Языковые структуры	8	14	4	3,8
Гребешковые структуры	7	29,8	30	28,4
Жгутовые блоки	16	28	29	27,4
Трехлучевые трещины	41	71,9	81	76,4
Листовидные структуры	36	63,2	90	84,9
Трещины «реснички»	38	66,7	68	64,2
Трещины «серебра»	33	57,9	43	40,6
Трещины «фьорды»	39	68,4	90	84,9
Трещины с зубчатым краем	14	24,6	15	14,2
Широкие трещины в центральной зоне	22	38,6	61	57,5

Анализ полученных результатов позволил выявить наиболее характерные и часто встречаемые аномальные структуры при ХГ и ЦП, к которым относились листовидные структуры и различного вида трещины. Отличительным признаком фаций СК при заболеваниях печени явился полиморфизм патологически модифицированных трещин. Наблюдались трещины в виде гребешковых структур, жгутовых блоков, трещин «серебра», а

также трехлучевые трещины, трещины с зубчатым краем, трещины «фьорды», трещины «реснички», извитые широкие трещины в центральной зоне.

В спектре наиболее часто регистрируемых локальных нарушений структурной организации СК при ХГ и ЦП ведущие позиции занимали листовидные структуры, являющиеся признаком процесса склерозирования, трехлучевые трещины – маркеры застойных явлений, а также трещины «фьорды» и трещины «реснички».

Результаты наших исследований показали, что листовидные структуры достоверно чаще встречаются при ЦП, чем при ХГ ( $p < 0,01$ ), а трехлучевые трещины и трещины «реснички» регистрируются примерно с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ).

Трещины «серебра», присутствие которых в сыворотке крови расценивается как один из показателей напряженности адаптационных систем организма, отмечались у больных ХГ в 57,9% случаях, что достоверно превышало количество наблюдений аналогичных структур при ЦП ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, у больных ЦП частота выявления широких трещин в центральной зоне фации, которые принято считать маркером обезвоживания, была достоверно выше, чем у больных ХГ ( $p < 0,05$ ).

Нами впервые при заболеваниях печени были обнаружены такие структурные аномалии твердой фазы СК, как трещины «фьорды» и трещины с зубчатым краем. Трещины «фьорды» являлись одним из основных видов нарушений фаций СК при хронических заболеваниях печени, количество наблюдений которых достоверно повышалось при ЦП ( $p < 0,05$ ). Трещины с зубчатым краем регистрировались при ХГ в 24,6% случаев, при ЦП – 14,2%, однако это отличие не было достоверным ( $p > 0,05$ ).

Известно, что уровень структуропостроения СК отражает степень напряженности адаптационных систем организма: чем выраженнее адаптационные реакции, тем выше активность структурообразования [6]. Обнаруженные закономерности отражают тяжесть патологических процессов в печени при ХГ и ЦП и могут служить объективными критериями при оценке состояния больного. Таким образом, исследование кристаллографических особенностей СК с использованием метода клиновидной дегидратации может найти широкое применение в диагностике хронических заболеваний печени, учитывая его высокую информативность, простоту технического исполнения, доступность и экономичность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мишуровская Т.С., Шатохина С.Н., Цодиков Г.В. [и др.]. Место метода клиновидной дегидратации в ранней диагностике язвенного колита // Актуальные проблемы гастроэнтерологии (Василенковские чтения). – М.: 4Те Арт, 2009. – С. 92.
2. Обухова Л.М., Ведунова М.В., Конторщикова К.Н. [и др.]. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – № 6. – С. 104-107.
3. Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А., Рыжкова О.А. [и др.]. Структурно-оптические свойства сыворотки крови у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Астраханский мед. журнал. – 2009. – № 3. – С. 41-45.
4. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей. – М.: Хризостом, 2001. – 304 с.
5. Шатохина С.Н. Диагностическое значение кристаллографических структур биологических жидкостей в клинике внутренних болезней: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 40 с.
6. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностическое значение профильной дегидратации сыворотки крови: структурная форма информации // Лаборатория. – 1999. – № 4. – С. 3-5.

**Левитан** Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом постдипломного образования ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 28-90-68, e-mail: bolevo@mail.ru

**Умерова** Аделя Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии с курсом фитотерапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 25-32-25, e-mail: roszdrazv\_n@astranet.ru

**Абжалилова** Диляра Маратовна, врач гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Александро-Маринская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева 2, тел. (8512) 25-52-76, факс (8512) 25-31-68, e-mail: lazer@astranet.ru

**Аюпова** Аделя Камильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «НИИ по изучению лепры Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, пр. Н. Островского, 3, тел. (8512) 33-96-33, e-mail: adilya\_ayupova@mail.ru

**Е.Г. Овсянникова, И.С. Ковалинская, З.М. Исрапилова, Д.А. Лунев, Э.Б. Накстхоева, Л.В. Заклякова, А.К. Сарсенгалиева**

## **АНАЛИЗ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ОТВЕТА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное заболевание гемопоэтических клеток, при котором образуется реци-прокная транслокация t (9; 22), (q34; q11) – Филадельфийская (Ph) хромосома. На молекулярном уровне Ph – транслокация приводит к активации гена BCR-ABL. Этот ген, обладая тирозинкиназной активностью, является центральным в патогенезе ХМЛ. Эффективная терапия хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ требует гематологического и цитогенетического мониторинга результатов лечения.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, лечение, цитогенетический мониторинг.

E.G. Ovsyannikova, I.S. Kovalinskay, Z.M. Israpilova, D.A. Lunyov,  
E.B. Naksthoeva, L.V. Zaklyakova, A.K. Sarsengalieva.

## **ANALYSIS OF CYTOGENETIC RESPONSE OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE ASTRAKHANIAN REGION.**

The chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disease of the hematopoietic stem cells in which a reciprocal translocation, t (9; 22), (q34; q11), forms the Philadelphia chromosome (Ph) and creates a novel fusion gene, BCR-ABL. This gene expresses an activated tyrosine kinase that is central to the pathogenesis of CML. The effective therapy of chronic myeloid leukemia by tyrosine kinase inhibitors demands hematological, cytogenetic monitoring of therapeutic results.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, therapy, cytogenetic monitoring.

**Введение.** Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелолиферативное заболевание. Главным патогенетическим событием, приводящим к развитию хронического миелолейкоза, является злокачественная трансформация в ранних гемопоэтических клетках-предшественниках [2].

Заболеваемость хроническим миелолейкозом составляет 1-1,5 на 100 000 населения в год (15-20% от всех случаев гемобластозов у взрослых). Болеют преимущественно люди работоспособного возраста; пик заболеваемости приходится на 30-50 лет [5].

Цитогенетический маркер заболевания – хромосомная транслокация t (9; 22), (q34; q11), называемая филадельфийской хромосомой (Ph+). В результате данной транслокации образуется химерный ген BCR-ABL, продукт которого, белок p-210 является тирозинкиназой с повышенной активностью. Тирозинкиназы – ферменты, опосредующие множество биологических эффектов, ведущим из которых является усиление пролиферации и снижение апоптоза в гемопоэтических предшественниках [1].

Внедрение в клиническую практику гливек потребовало постоянного мониторинга эффективности проводимой терапии для своевременного выбора наиболее оптимального и потенциально эффективного подхода к терапии ХМЛ в каждом конкретном случае.

За последние несколько лет ситуация с диагностикой и лечением хронического миелолейкоза (ХМЛ) в Астраханской области кардинально изменилась. Появление гливек позволило получить высокий процент клинико-гематологического, цитогенетического ответов на лечение.

**Цель исследования:** анализ результатов терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом взятых на лечение на различных стадиях, в плановом достижении генетических ремиссий в Астраханской области.

**Материалы и методы:** население Астраханской области составляет 1 005 241 чел. Заболеваемость ХМЛ в Астраханской области составляет 0,5 случая на 100 тыс. населения в год.

Гливек в Астраханской области стал применяться в 2006 г. К этому времени на учете состояло 25 больных ХМЛ, из них впервые выявлено 4 человека. В 2007 г. наблюдалось 27 больных, впервые выявлено 5 больных. В 2008 г. всего на учете состояло 26 больных, из них впервые выявлено 5 человек. За 9 месяцев 2009 г. на учете состоит 28 больных ХМЛ, впервые выявлено 3 больных. Мониторинг лечения проводится каждые 3 месяца.

На момент диагностики в 2006 г. у 96% больных была зарегистрирована хроническая фаза. В 2007 г. 100% больных выявлены в хронической фазе ХМЛ. В 2008 г. у 96% больных была зарегистрирована хроническая фаза ХМЛ, у 4% – фаза акселерации. В 2009 г. также у 96% больных хроническая фаза, у 4% больных – фаза акселерации. Таким образом, подавляющее число больных на момент начала лечения гливеком находилось в хронической стадии. Проведенный анализ свидетельствует о сопоставлении полученных данных по фазам ХМЛ с отечественными и зарубежными источниками [6].



В соответствии с рекомендациями European Leukemia Net (2006) контрольные стандартные цитогенетические исследования (СЦИ) или анализ методом флуоресцентной *in situ* гибридизации хромосом (FISH-анализ) (в случае отсутствия митозов клеток костного мозга) на фоне терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ проводились 1 раз в 6 мес. до достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО), а затем 1 раз в год [5, 3, 7, 8]. СЦИ является единственным методом, с помощью которого можно анализировать весь хромосомный набор клеток. Разрешающая способность этого метода относительно низкая и составляет 1-5% клеток (1:20-1:100 Ph+ – клеток; приблизительно у 5-10% больных ХМЛ Ph-хромосома методом СЦИ не выявляется). Метод FISH является более чувствительным и позволяет обнаружить 1 опухолевую клетку на 200-500 клеток костного мозга. При использовании метода FISH можно определить Ph+клон клеток даже при отсутствии делящихся клеток. Для выявления BCR-ABL слитного гена используют ДНК-зонды, меченные различными флуорохромами. С помощью FISH-технологий данную перестройку удается обнаружить у 95% больных с клиническим диагнозом ХМЛ [1]. СЦИ и FISH-анализ используются как для диагностики ХМЛ, так и для мониторинга эффективности терапии ХМЛ ингибитором тирозинкиназ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется как для диагностики ХМЛ, так и для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) в процессе терапии. С помощью ПЦР или FISH-анализа диагноз подтверждается в тех случаях, при которых СЦИ Ph-хромосому не выявляет. Для проведения FISH-анализа можно использовать образцы, как крови, так и костного мозга. Чувствительность этого метода высока и позволяет обнаружить одну единственную клетку со специфической ДНК или РНК среди  $10^4$ - $10^6$  клеток. Более чем у четверти из Ph-негативных пациентов с помощью ПЦР выявляют химерный ген BCR-ABL [4, 6, 9, 10].

В Астраханской области цитогенетическое исследование проводится с 2006 года. В этом году диагноз был подтвержден у 72% больных. В 2007 г. Ph+клон был обнаружен у 67% больных. Проведение цитогенетического исследования в 2008 г. подтвердило диагноз у 73% больных. В 2009 г. Ph- хромосома выявлена у 79% больных.

В 2006 г. из 25 больных глиевек был назначен 18 (72%), на гидреа оставлено 7 пациентов. Такое решение было принято в связи с тем, что данная группа больных представлена пациентами из отдаленных районов, возраст больных от 75 до 82 лет и имелся полный гематологический ответ (ПГО) на прием гидреа, и самым главным аргументом был отказ пациентов от приема глиевека. В 2007 г. из 27 больных ХМЛ 18 (67%) получали глиевек, 1 пациентке проведена трансплантация костного мозга, 9 пациентов получали гидреа. Это связано с тем, что при установке клинического диагноза ХМЛ необходимо сразу начинать терапию, а для назначения глиевека необходимо цитогенетическое подтверждение диагноза (на это требуется некоторое время) и внесение пациента в заявку на глиевек, которая подается 1 раз в полгода. В дальнейшем всем 100% пациентов назначался глиевек. В 2008 из 26 больных ХМЛ 19 (73%) получали глиевек, 7 больных ХМЛ получали гидреа. В 2009 г. из 28 больных 20 (71%) получали глиевек, 7 больным ХМЛ проводилась терапия гидреа.

В 2006 году глиевек назначался впервые и поэтому у 94% больным, доза составляла 400 мг/сут. В 2007 39% больным доза глиевека была увеличена до 600 мг/сут. В 2008 г. 42% больных ХМЛ получают глиевек в дозе 600 мг/сут. На начало 2009 года 35% больных ХМЛ получают глиевек в дозе 600 мг/сут.

Полный гематологический ответ (ПГО) через 3 месяца терапии достигнут у 93% больных. Через 6 месяцев терапии глиевеком у 50% больных достигнут полный цитогенетический ответ (ПЦГО). Через 12 месяцев ПЦГО ответ сохранялся у 42% больных, через 18 месяцев терапии после увеличения дозы глиевека до 600 мг ПЦГО регистрируется у 58%.

**Выводы:** терапия глиевеком у больных в Астраханской области приводит не только к достижению гематологического, но и полного цитогенетического и молекулярного ответов. Опыт ведения пациентов с ХМЛ при использовании монотерапии иматинибом показал необходимость регулярного цитогенетического мониторинга ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А., Абдулкадыров К.М. Диагностика и дифференциальная диагностика хронического миелолейкоза // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 544-551.
2. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 218-225.
3. Домрачева Е.В, Асеева Е.А. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 25-35.
4. Мисюрин А.В., Аксенова Е.В., Крутов А.А. [и др.]. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 35-40.
5. Vascarrani M., Saglio G., Goldman J. [et al.]. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European leukemia Net // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 1809-1820.
6. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. [et al.]. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate // Clinical. Cancer. Research. – 2005. – Vol. 11. – P. 3425-3432.
7. Druker B.J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies // Adv. Cancer. Res. – 2004. – Vol. 91. – P. 1-30.

8. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. [et al.]. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2408-2417.
9. Dewald G.W., Wyatt W.A., Juneau A.L. [et al.]. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 3357-3365.
10. Kaeda S.A., Chase A., Goldman J.M. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukemia // Acta Hematol. – 2002. – Vol. 107. – P. 64-75.

**Овсянникова** Елена Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: elenaagma@mail.ru

**Ковалинская** Ирина Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: agma@astranet.ru

**Исрапилова** Заира Магомедовна, аспирант кафедры общей патологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Лунев** Дмитрий Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии с эндокринологией ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-02-96, e-mail: lunev-agma@mail.ru

**Накстхоева** Эсет Башировна, ординатор кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: agma@astranet.ru

**Заклякова** Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор АГМА, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: zaklagma@mail.ru

**Сарсенгалиева** Айнагуль Кабибуллоевна, старший лаборант кафедры внутренних болезней с курсом эндокринологии ФПО ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-10, e-mail: gys22@list.ru

УДК 616.248+616.314.18-002.4

© К.А. Саркисов, О.С. Полунина, Е.А. Брагин, Л.П. Воронина, И.В. Нуржанова, 2010

**К.А. Саркисов<sup>1</sup>, О.С. Полунина<sup>2</sup>, Е.А. Брагин<sup>3</sup>, Л.П. Воронина<sup>2</sup>, И.В. Нуржанова<sup>2</sup>**

## **СОСТОЯНИЕ БАЗАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

<sup>1</sup>МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника № 3», г Астрахань

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>3</sup>ГОУ ВПО «Ставропольская медицинская академия Росздрава»

Для оценки функционального состояния микрососудов десны нами был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Были обследованы пациенты с хроническим пародонтитом, больные бронхиальной астмой, пациенты с сочетанной патологией и группа соматически здоровых лиц. При детальном анализе показателя микроциркуляции, уровня флукса и коэффициента вариации выявлено, что базальный микроревоток в пародонте верхней и нижней челюсти характеризуется достоверным падением средних значений параметров тканевой перфузии у больных пародонтитом, причем наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** микроревоток десны, хронический пародонтит, бронхиальная астма, лазерная доплеровская флоуметрия.

K.A. Sarkisov, O.S. Polunina, E.A. Bragin, L.P. Voronina, I.V. Nurjanova

## **THE CONDITION OF BASAL BLOOD STREAM IN PATIENTS WITH CHRONIC PARODONTITIS ON THE PHONE OF BRONCHIAL ASTHMA**

The method of lazer doppler flowmetry was used for estimation of functional condition of microvessels of gum. The patients with chronic parodontitis, patients with bronchial asthma, patients with combined pathology and the group of stomatically healthy persons were observed. In case of detailed analysis of microcirculation data, level of flax and coefficient of variation there were found out that the basal microblood stream in paradontium of upper and lower jaw could be characterized by real falling of middle meaning of parametres in tissue perfusion among patients with parodontitis and more significant changes could be marked in patients with chronic parodontitis on the phone of bronchial asthma.

**Key words:** microblood stream of gum, chronic parodontitis, bronchial asthma, lazer doppler flowmetry.

Заболевания пародонта относятся к самым распространенным заболеваниям полости рта и занимают, по данным ВОЗ, второе место после кариеса. Распространенность заболеваний пародонта резко возросла с про-

грессом цивилизации. Высокая распространенность заболеваний пародонта диктует необходимость поиска оптимальных средств, методов профилактики и лечения с учетом патогенетических механизмов развития [2]. Установлена тесная связь патологии пародонта с общими заболеваниями организма, особое место среди которых занимает заболевания желудочно-кишечного тракта и бронхолегочная патология. Бронхиальная астма (БА) сопровождается значительными микроциркуляторными и обменными нарушениями, что может приводить к ухудшению состояния ткани пародонта у этой категории пациентов [1]. Кроме того, препараты, применяемые для контроля над данным заболеванием, в том числе вводимые ингаляционно, создают дополнительные предпосылки к развитию пародонтоза и пародонтита у больных БА.

Одним из патогенетических звеньев развития обменно-деструктивных и воспалительных заболеваний пародонта являются микроциркуляторные расстройства слизистой, мягких тканей десны, зубодесневого соединения. В литературе имеются указания, что изменения состояния микроциркуляторного русла при пародонтозе носят распространенный характер, обнаруживаясь уже на ранних стадиях заболевания [2]. В связи с этим состояние системы микроциркуляции является предметом активного изучения, как в экспериментальной, так и в клинической стоматологии.

В последние годы появилась возможность изучить состояние микроциркуляторного русла по некоторым функциональным свойствам кожи и слизистых оболочек, в частности, методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Преимущества ЛДФ в изучении микроциркуляции связаны с его неинвазивностью, возможностью длительного мониторинга, отсутствием противопоказаний [3].

**Цель исследования.** Оптимизация диагностики состояния микроциркуляции пародонта при бронхиальной астме на основе изучения состояния местного микрокровотока с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии.

**Материалы и методы.** В настоящей работе представлены результаты клинико-функционального обследования 109 человек, проведенного в МУЗ «Городская клиническая больница № 4 им. В.И. Ленина» и МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника № 3». В исследование были включены пациенты с бронхиальной астмой смешанного генеза. Контрольную группу составили лица 26 человек без выраженной общесоматической патологии. Вторую группу составили больные БА – 27 человек. Третью группу составили пациенты с пародонтитом средней степени тяжести – 29 человек. Четвертая группа – это пациенты с пародонтитом на фоне бронхиальной астмы – 27 человек. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование и специальные методы исследования.

Исследование капиллярного кровотока проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата – лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (ТУ 9442-002-13232373-2003, лазерное изделие класса 1, заводской номер 345), изготовляемого научно-производственным предприятием «Лазма». Датчик прибора устанавливали на исследуемом участке десны, при этом на мониторе прибора осуществлялась графическая регистрация выходного сигнала в виде доплерограмм. На начальном этапе обработки доплерограмм сопоставлялись средние величины перфузии тканей кровью, характеризующие уровень базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение (СКО) и коэффициент вариации (Кv). В нашем исследовании применялся одноканальный способ зондирования тканей лазерным лучом красного спектра. Показатель микроциркуляции характеризует усредненный уровень перфузии зондируемого участка. СКО характеризует временную изменчивость перфузии, именуемую в микрососудистой семантике как флакс (flux) и отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Kv – соотношение между изменчивостью перфузии СКО и средней перфузией ПМ в зондируемом участке тканей [4].

**Результаты исследования.** Индексная оценка нарушения прикрепления десны методом Рассела с помощью пародонтального индекса выявляла достоверно ( $p < 0,001$ ) высокие значения пародонтального индекса в группе пациентов с бронхиальной астмой и пародонтитом ( $1,76 \pm 0,18$ ). Полученный факт свидетельствует о среднетяжелой степени поражения тканей пародонта. В состоянии тканей пародонта у пациентов с бронхиальной астмой и пародонтитом отмечались изменения: наличие пародонтальных карманов, секстант с зубным камнем и небольшое количество здоровых секстантов. У больных с хроническим пародонтитом без органической патологии пародонтальный индекс составил  $0,72 \pm 0,06$ , что соответствовало легкой степени поражения тканей пародонта.

При исследовании микроциркуляции на нижней челюсти во всех исследуемых группах была отмечена идентичная тенденция в показателях базального кровотока. При сравнении показателей базального кровотока на верхней челюсти относительно аналогичных параметров на нижней челюсти мы получили следующие данные.

Показатель микроциркуляции у соматически здоровых лиц на нижней челюсти достоверно был ниже ( $p < 0,001$ ), чем на верхней челюсти  $16,17 \pm 1,7$  прф. ед. против  $26,87 \pm 1,36$  прф. ед. соответственно. Во всех исследуемых группах больных ПМ так же был достоверно ( $p < 0,001$ ), ниже на нижней челюсти в сопоставлении с верхней.

Уровень флакса СКО у соматически здоровых лиц был достоверно выше ( $p > 0,05$ ) на верхней челюсти в сравнении с нижней.

Во всех исследуемых группах больных СКО так же был достоверно ( $p < 0,001$ ), ниже на нижней челюсти в сопоставлении с верхней. Показатель  $K_v$  у соматически здоровых лиц составил  $13,95 \pm 1,15\%$  на верхней челюсти, что достоверно выше ( $p > 0,05$ ) по сравнению с нижней челюстью  $17,42 \pm 0,83\%$ . Во всех исследуемых группах больных  $K_v$  так же был достоверно ( $p < 0,001$ ), выше на нижней челюсти в сопоставлении с верхней.

В связи с однонаправленностью изменений нормированных показателей базального кровотока на верхней и нижней челюстях далее анализ показателей проводился только на верхней челюсти.

В тестируемой точке (верхняя челюсть) у больных с пародонтитом наблюдались отличия уровня базального кровотока, по сравнению со всеми группами сравнения. У больных с пародонтитом ПМ составил  $-18,88 \pm 1,88$  прф. ед., что достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем в группе соматически здоровых лиц и больных с БА  $-26,87 \pm 1,36$  прф. ед. и  $23,16 \pm 0,59$  прф. ед. соответственно. ПМ у больных с БА и пародонтитом достоверно ( $p < 0,05$ ) превышал показатель в группе с пародонтитом без органической патологии, но был достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем в группе больных БА.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что базальный кровоток в микроциркуляторном русле пародонта характеризуется достоверным падением ( $p < 0,01$ ) средних значений параметров тканевой перфузии у пациентов с пародонтитом, причем наиболее выраженные изменения отмечены у больных с хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы.

Уровень флакса СКО в группе больных с пародонтитом был достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) аналогичного показателя во всех группах наблюдения.

Так, у больных с пародонтитом и пациентов с БА уровень флакса СКО составил  $2,39 \pm 1,85$  прф. ед. и  $2,55 \pm 0,21$  прф. ед. соответственно против  $3,11 \pm 0,15$  прф. ед. в группе соматически здоровых лиц. Однако самый низкий уровень флакса ( $1,01 \pm 0,52$  прф. ед.) регистрировался у пациентов с наличием пародонтита на фоне БА (достоверность на уровне  $p = 0,001$ ).

Показатель  $K_v$  у соматически здоровых лиц составил  $13,95 \pm 1,15\%$ , что достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой пациентов БА и пародонтитом. Показатель  $K_v$  в группе больных с пародонтитом на фоне бронхиальной астмы был достоверно ( $p > 0,001$ ) ниже, чем в других группах наблюдения, составив  $6,98 \pm 0,46\%$ .

При определении статистических взаимосвязей показателей базального кровотока и данных клинико-инструментальных методов исследования у больных с БА была выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между ПМ и суточной вариабельностью пиковой скорости выдоха ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ). Т.е. застойные спастико-стазические процессы в микроциркуляторном русле коррелировали с выраженностью бронхоспазма. Также была выявлена обратная корреляционная зависимость слабой силы между  $K_v$  и количеством приступов удушья у пациентов на момент поступления ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,01$ ), что отражало негативное влияние обострения БА на активные регулирующие механизмы в микроциркуляторном русле слизистой десны. Была выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между ПМ и КПИ (комплексный пародонтальный индекс) ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,01$ ), что указывало на однонаправленность воспалительно-дегенеративных процессов в пародонте и спастико-стазической перестройки микрокровоотока слизистой десны.

**Выводы.** Таким образом, при детальном анализе параметров тканевой перфузии на верхней и нижней челюсти у больных с хроническим пародонтитом нами было выявлено снижение показателя микроциркуляции во всех группах пациентов с формированием спастико-стазического типа микрокровоотока. Помимо этого во всех группах больных зарегистрирован низкий коэффициент вариации, характеризующий угнетение вклада вазомоторного компонента в модуляцию тканевого кровотока. Величина СКО, существенная для оценки сохранности механизмов модуляции сосудистого просвета, также была сниженной. Результаты исследования позволили объективно оценить степень и характер функциональных сдвигов в микроциркуляторном русле по данным базального кровотока с помощью лазерной доплеровской флоуметрии у больных с хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы, и дифференцировать микроциркуляторные изменения в группах сравнения. Лазерную доплеровскую флоуметрию следует использовать для объективной оценки состояния капиллярного кровотока десны, для ранней диагностики заболеваний пародонта с целью проведения профилактических и лечебных мероприятий, особенно на фоне бронхолегочной патологии, в частности, при бронхиальной астме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76-84.
2. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. – Нижний Новгород, 2003. – 277 с.
3. Козлов В.И., Мач Э.С., Терман О.А. [и др.]. Метод лазерной доплеровской флоуметрии. – М., 2000. – 35 с.
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.

**Саркисов** Карен Акопович, врач МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника № 3», г. Астрахань

**Полунина** Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Брагин** Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Росздрава», г. Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. (8652) 94-59-46, e-mail: .postmaster@stgma.ru

**Воронина** Людмила Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Нуржанова** Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.24-002.5-08

© Е.Н. Стрельцова, Н.А. Степанова, 2010

**Е.Н. Стрельцова, Н.А. Степанова**

## **КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫДЕЛЯЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЕ ШТАММЫ M. TUBERCULOSIS**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Проведено изучение клинико-рентгенологической картины больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis* по данным ГУЗ ОПТД г. Астрахани. Показано отличие клинико-рентгенологической картины у больных лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулезом легких.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

E.N. Streltsova, N.A. Stepanova

### **CLINICAL X-RAY CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS SECRETING DRUG RESISTANT STRAINS OF M.TUBERCULOSIS**

The clinical and X-ray symptoms of consumptive patients with *M.tuberculosis* having drug resistant strains of TB were studied in prophylactic centres of the Astrakhanian region. The difference of clinical and X-ray symptoms of patients secreting *M.tuberculosis* drug resistance and patients secreting *M.tuberculosis* drug sensitive was shown.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, drug resistance, mycobacterium tuberculosis.

Одной из наиболее серьезных проблем современной фтизиатрии является лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза. Россия в этом отношении не составляет исключения, тенденция нарастания общей лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) и утяжеления ее структуры отмечены с начала 90-х годов прошлого века [3].

В настоящее время имеется тенденция к стабилизации основных показателей заболеваемости и смертности. Однако эффективность лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами заболевания остается достаточно низкой. Одной из главных причин низкой эффективности лечения является нарастание устойчивости МБТ к лекарствам [2].

В структуре множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ практически не встречается резистентность только к изониазиду и рифампицину, большее число случаев МЛУ «изониазид + рифампицин + стрептомицин» [1].

МЛУ МБТ в 2005 г. составила 17,8%, в 2006 г. – 20,3%. Наличие у больного туберкулезом легких лекарственно-устойчивых МБТ имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и большое экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем больных, выделяющих МБТ чувствительные к противотуберкулезным препаратам [4].

**Цель работы:** определить особенности клинической симптоматики и рентгенологической картины туберкулеза легких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*.

Всего обследовано 104 больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (ЛУ ТБ), лечившихся стационарно в ГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» (ГУЗ ОПТД) г. Астрахани в 2008 г. Мужчин – 72 (69,2%), женщин – 32 (30,8%).

Возраст больных составил от 15 до 60 лет, 53,8% (56) больных ЛУ ТБ были в возрасте 26–45 лет.

Жителей г. Астрахани 45 (43,3%) больных, Астраханской области – 59 (56,7%). Впервые выявленных больных было 51 (49%), с рецидивом – 53 (51%).

Лица не работающие составили 74%.

Контакт с больным туберкулезом был установлен у 45 (43,3%) больных. Больше 1 года находились в пенитенциарных учреждениях 16 (15,4%) пациентов. Из очага смерти – 8 (7,7%) пациентов, из семейного контакта – 21 (20,2%) больной.

Выявлено по обращаемости 58 (55,8%) больных ЛУ ТБ, при рентгенологическом контроле – 22 (21,2%) и флюорографически – 24 (23,1%) больных.

Из 104 больных ЛУ ТБ легких 51 (49%) впервые приступили к лечению специфическими препаратами. Лечение проводилось по установленным стандартным режимам противотуберкулезной химиотерапии (согласно приказу № 109 МЗ РФ от 21.03.03 г.).

Группу сравнения составили 64 больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам (ЛЧ ТБ). Мужчин 38, женщин 26 в возрасте 19-62 лет. Ранее туберкулезом не болели и не имели контакта с бактериовыделителем 46 (71,9%) больных. С рецидивом процесса 18 (28,1%) пациентов. Выявлено флюорографически 45,3% пациентов, 46,9% – по обращаемости в общелечебную сеть и 7,8% больных выявлено по контакту.

По клиническим формам туберкулеза легких больные ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ распределились следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

### Распределение больных ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ по клиническим формам

Клиническая форма туберкулеза	ЛУ ТБ		ЛЧ ТБ	
	абс.	%	абс.	%
Диссеминированный	13	12,5	18	28,1
Инфильтративный	61	58,7	39	60,9
Кавернозный	5	4,8	7	10,9
Фиброзно-кавернозный	23	22,1	-	-
Туберкулема	1	0,9	-	-
Цирротический	1	0,9	-	-
Всего	104	100	64	100

Из таблицы 1 видно, что у всех больных чаще определялся инфильтративный туберкулез – 58,7% ЛУ ТБ и 60,9% ЛЧ ТБ. Фиброзно-кавернозный в 22,1% диагностировался у больных ЛУ ТБ.

При поступлении в стационар жалоб не предъявляли 12 (11,5%) больных ЛУ ТБ и 15 (23,4%) больных ЛЧ ТБ.

Распределение клинических симптомов у больных ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ отражено в табл. 2.

Из таблицы 2 видно, что наиболее выраженная клиническая картина отмечалась у больных ЛУ ТБ ( $r=0,9$ ;  $p<0,01$ ). В этой группе больных чаще, чем у больных ЛЧ ТБ, общее состояние оценивалось средней степени тяжести (16,3% против 14,1%).

Таблица 2

### Выраженность клинических симптомов у больных ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ

Симптомы	ЛУ ТБ		ЛЧ ТБ	
	абс.	%	абс.	%
Кашель влажный	74	71,2	25	45,3
сухой	3	2,9	4	-
Снижение массы тела	38	36,5	9	14,1
Слабость	37	35,6	24	37,5
Субфебрильная температура тела	37	35,6	19	29,7
Одышка	32	30,8	10	15,6
Ночная потливость	19	18,3	5	7,8
Боли в грудной клетке	13	12,5	0	-
Снижение аппетита	15	14,4	5	7,8
Осиплость голоса	9	8,7	0	-
Кровохаркание	8	7,7	1	1,6
Объективные данные: состояние удовлетворительное	87	83,7	55	85,9
средней степени тяжести	17	16,3	9	14,1
Характер дыхания: везикулярное	43	41,3	43	67,2
жесткое	7	6,7	0	-
с коробочным оттенком	6	5,8	0	-
ослабленное	13	12,5	10	15,6
Хрипы: влажные	24	23,1	12	18,8
сухие	26	25	2	3,1

Рентгенологическая картина 80 (76,9%) больных ЛУ ТБ и 31 (48,4%) – ЛЧ ТБ характеризовалась распространенным (долевое, полисегментарное) поражением легочной ткани ( $r=0,4$ ) и у 24 (23,1%) и 33 (51,6%) соответственно – ограниченным (в пределах 1-2 сегментов), чаще односторонним ( $r=0,9$ ) (табл. 3).

Частота сопутствующей патологии у больных исследуемых групп показана в таблице 4.

**Распространенность туберкулезного поражения легочной ткани  
у больных ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ, (%)**

Клиническая форма	ЛУ ТБ		ЛЧ ТБ	
	1-2 сегмента	Более 2 сегментов	1-2 сегмента	Более 2 сегментов
Диссеминированный	-	11,5	-	28,1
Инфильтративный	19,2	39,4	43,8	17,2
Туберкулома	0,9	-	-	-
Кавернозный	1,9	2,8	7,8	3,1
Фиброзно-кавернозный	-	22,1	-	-
Цирротический	-	0,9	-	-
Всего	23,1	76,9	51,6	48,4

**Частота сопутствующей патологии у больных ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ**

Сопутствующая патология	ЛУ ТБ (n =104)		ЛЧ ТБ (n =64)	
	абс.	%	абс.	%
Анемия	31	30	28	43,8
Алкоголизм	26	25	11	17,2
Гипертония	16	15,4	18	28,1
Заболевания глаз	14	13,5	10	15,6
Заболевания почек	9	8,7	17	26,6
Наркомания	7	6,7	1	1,6
Сахарный диабет	7	6,7	15	23,4
Сифилис	7	6,7	2	3,1

Из таблицы 4 видно, что в группе больных ЛУ ТБ чаще определялись социально значимые заболевания такие, как алкоголизм (25%), сифилис, наркомания по 6,7% ( $r=0,5$ ).

У больных ЛУ ТБ чувствительность к туберкулину (р. Манту с 2 ТЕ) в 93,3% была нормергическая, в 1,9% – анергия, в 4,8% – гиперергия. У больных ЛЧ ТБ в 98% определялась нормергическая реакция на туберкулин.

В общем анализе крови больных ЛУ ТБ определялось ускоренное СОЭ (свыше 30 мм/ч) у 53 (51%) больных, анемия в 30% случаев, лимфопения в 20,2% и моноцитоз в 11,5%. Биохимические показатели крови превышали в 2-3 раза норму. Изменения гематологических показателей у больных ЛЧ ТБ не отличались от таковых у больных ЛУ ТБ.

Таким образом, клиническая симптоматика больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких более выраженная, чем у больных лекарственно-чувствительным. Рентгенологическая картина больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis*, чаще характеризуется распространенным (более 2 сегментов) поражением, с распадом легочной ткани.

#### **Выводы:**

1. Выявление больных и ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ чаще происходит по обращаемости в общелечебную сеть (55,8% и 46,9% соответственно), что свидетельствует о недостаточном охвате флюорографического обследования населения.

2. Из семейного контакта чаще выявляются больные ЛУ ТБ (20,2%), чем больные ЛЧ ТБ (7,8%).

3. Специфический процесс в легких, вызванный лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ, протекает с более выраженной клинической симптоматикой ( $r=0,9$ ;  $p<0,01$ ).

4. Рентгенологическая картина 76,9% больных ЛУ ТБ легких характеризовалась распространенным (долевое, полисегментарное) поражением легочной ткани, а больных ЛЧ ТБ в 48,4% случаев.

5. Из сопутствующих заболеваний в группе больных ЛУ ТБ чаще, чем у больных ЛЧ ТБ определялись алкоголизм, наркомания, сифилис ( $r=0,5$ ).

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 5-8.
2. Рабочее совещание ведущих фтизиатров России «Роль и место фторхинолонов в лечении больных туберкулезом» // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 6. – С. 38-42.
3. Хоменко А.Г., Гольшевская В.И., Корнеев А.А. [и др.]. Распространенность штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью // Реферативный сборник «Туберкулез». – 1999. – № 1. – С. 1-5.

4. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 г. – Воронеж: ВГПУ, 2007. – 150 с.

**Стрельцова** Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, email: agma@astranrt.ru

**Степанова** Наталья Александровна старший лаборант кафедры туберкулеза ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 49-71-28, stepaniida@ya.ru

УДК 616.981.232:612.017.1

© Г.А. Харченко, О.В. Назарочкина, О.Г. Кимирилова, 2010

**Г.А. Харченко<sup>1,2</sup>, О.В. Назарочкина<sup>1</sup>, О.Г. Кимирилова<sup>1</sup>**

## **ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА НА СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМИ МЕНИНГИТАМИ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», г. Астрахань

Изучена клиническая эффективность отечественного индуктора интерферона циклоферон у 39 больных с вирусными менингитами разной этиологии. Установлено, что включение в комплексную терапию среднетяжелых форм серозных менингитов с первых дней болезни иммуномодулятора циклоферон сокращает продолжительность лихорадочного периода и проявлений менингеального синдрома. Способствует укорочению сроков санации ликвора и уменьшает длительность пребывания в стационаре.

**Ключевые слова:** вирусные менингиты, циклоферон, иммунный статус, интерферон.

G.A. Harchenko, O.V. Nazarochkina, O.G. Kimirilova

## **THE CYCLOPHERON INFLUENCE ON THE CONTENT OF SOME CYTOKINES AND INTERFERON STATUS OF THE PATIENTS WITH VIRAL MENINGITIS**

The clinical effectiveness of home-produced inductor cyclopheron was studied in 39 patients with viral meningitis of different etiology. It was stated out that the usage in the complex therapy of mild forms serous meningitis from the first days of the disease the immunomodulator cyclopheron may shorten the longevity of fever period and manifestations of meningial syndrome. It may shorten the days of sanation and decrease the longevity of stationary presence.

**Key words:** viral meningitis, cyclopheron, immune status, interferon.

Первое место на современном этапе в структуре инфекционной патологии принадлежит вирусным инфекциям. Ежегодно увеличивается число зарегистрированных вирусных менингитов и менингоэнцефалитов, 75% заболевших – дети [7]. Проблема вирусных инфекций в настоящее время остается одной из актуальных как в нашей стране, так и в мире в связи с постоянно увеличивающимся числом вновь изолированных вирусов, способных вызывать поражение центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Несмотря на благоприятное течение вирусных менингитов, при дальнейшем диспансерном наблюдении в течение 2-х лет практически здоровыми можно считать только 38-40% детей. У остальных пациентов формируются различные остаточные явления вследствие длительной персистенции вирусов и иммунопатологических реакций, развивающихся в ЦНС. Лечение вирусных менингитов и менингоэнцефалитов основано преимущественно на патогенетической и симптоматической терапии [6]. Назначение патогенетических противовирусных препаратов часто ограничено возрастными рамками из-за нежелательных побочных эффектов [4, 3]. Развитие фундаментальной и прикладной иммунологии привело к пониманию того, что функции иммунной системы могут существенно меняться под влиянием фармакологических средств – иммуномодуляторов, которые представляют собой синтетические, биотехнологические или природные вещества, способные влиять на различные звенья иммунной системы и, вследствие этого, изменять силу, характер и направление иммунных реакций.

Синтетический индуктор интерферона – циклоферон – оказывает положительный терапевтический эффект при многих вирусных заболеваниях. В литературе появились данные о выраженных противовоспалительных и иммуномодулирующих свойствах циклоферона. Показано, что при вирусных инфекциях циклоферон активирует гены Тх-1 (т-хелперов-1) цитокинов, контролирующих клеточный иммунный ответ [4, 3].

**Цель** настоящего исследования состояла в оценке лечебной эффективности препарата циклоферон при наиболее часто встречающихся вирусных менингитах у детей.

### **Задачи исследования:**

1. Оценка влияния препарата циклоферон на продолжительность и выраженность симптомов заболевания.
2. Оценка антигипертермического эффекта препарата.



3. Оценка влияния препарата на интерфероновый и иммунный статус детей.
4. Оценка безопасности и переносимости препарата при его применении у детей.

В настоящей работе представлены материалы результатов апробации лечебной эффективности препарата циклоферон при менингитах у детей школьного возраста (от 7 до 14 лет), выполненной сотрудниками кафедры детских инфекций АГМА в летне-осенний период 2007-2008 гг. Изучение эффективности препарата циклоферон проводили в дизайне рандомизированного и контролируемого исследования. Рандомизацию проводили методом конвертов.

Под наблюдением находилось 70 детей в возрасте от 7 до 14 лет, госпитализированных по поводу вирусного менингита различной этиологии в первые дни заболевания, в том числе от 7 до 10 лет – 43 человека (из них 30 в основной группе, получавших циклоферон, 13 детей – в группе сравнения). От 11 до 14 лет – 27 человек (в том числе 9 в основной группе, 18 в группе сравнения) (табл. 1).

Основная группа (39 человек) – получали циклоферон в возрастных дозировках 10 мг/кг в таблетках по указанной схеме (1 раз в день перед едой в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 день). Контрольная группа получали только симптоматическую, патогенетически направленную (базисную) терапию, назначаемую и пациентам основной группы. В состав базисной терапии обычно включали дезинтоксикацию, жаропонижающие препараты, дегидратацию. Этиологию заболевания устанавливали при исследовании ликвора с помощью метода ПЦР (полимеразная цепная реакция), иммуноферментного анализа (ИФА). Изучали динамику гематологических и ряда иммунологических показателей, которые являлись критериями оценки влияния апробируемого препарата на детский организм. Из иммунологических тестов изучали содержание интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови методом ИФА. Интерфероновый статус больных оценивали по содержанию общего (сывороточного и спонтанного интерферона), а так же индуцированного методом титрования на культуре клеток [8, 9, 10].

Исследования выполняли – перед началом лечения и спустя 10-14 дней, перед выпиской, а значение показателей интерферонового статуса определяли, кроме того, еще один раз – на 2-3 день от начала лечения (предполагаемый пик уровня индукции интерферона).

Таблица 1

**Результаты этиологической расшифровки вирусных менингитов у детей при апробации лечебной эффективности препарата циклоферон**

Параметры	Основная группа	Группа сравнения
Количество наблюдений	39	31
Этиология подтверждена	31 (79,4%)	28 (90,3%)
Этиология не подтверждена	8 (20,5%)	2 (9,7%)
Антигены вирусов:		
ЕСНО71	5 (12,8%)	6 (19,3%)
Паротит	1 (2,6%)	1 (3,2%)
ЛЗН	16 (41,0%)	10 (32,2%)
ЕСНО20	1 (2,6%)	6 (19,3%)
ЕСНО13	6 (15,3%)	1 (3,2%)
ЕСНО21	1 (2,6%)	3 (9,6%)
ЕСНО18	1 (2,6%)	1 (3,2%)

Критериями оценки лечебной эффективности препарата являлись продолжительность основных клинических симптомов заболевания (температура, интоксикация, менингеальный синдром). Быстрота исчезновения патологических сдвигов лабораторных показателей ликвора, а также крови, если таковые развивались в начале заболевания, развитие или отсутствие тех или иных нежелательных реакций в ответ на прием циклоферона.

Эффективность препарата считалась:

- отличной – если гипертермия ликвидировалась через 1-2 дня, а самочувствие ребенка заметно улучшалось, несмотря на сохранение умеренных менингеальных симптомов при отсутствии каких-либо побочных реакций на его введение;
- хорошей – при условии исчезновения температурной реакции и симптомов интоксикации через 2-3 дня от начала лечения;
- удовлетворительной – при условии ликвидации указанных симптомов позже 4 дней от начала лечения;
- неудовлетворительной – при условии сохранения указанных симптомов в течение 5 дней и более или при появлении нежелательных побочных эффектов (клинических или лабораторных).

**Результаты исследования.** Вирусная природа заболевания подтверждена в 84% случаев.

По преобладающим признакам: срокам развития, нозологическому диагнозу, формам тяжести и клиническим проявлениям заболевания наблюдаемые группы детей были сопоставимы. Доминировала среднетяжелая форма заболевания.

При анализе клинических проявлений заболевания у детей обеих наблюдаемых групп отмечено преобладание острого начала с повышением температуры тела более 38°C, симптомов интоксикации в основной группе

– 89,7%, группе сравнения – 83,8% и менингеального синдрома (головная боль, рвота не связанная с приемом пищи, положительные менингеальные симптомы, воспалительные изменения в ликворе).

Оценку терапевтического действия препарата осуществляли путем сравнительного анализа данных клинико-лабораторного обследования пациентов, получавших циклоферон (основная группа) и вошедших в состав группы сравнения. При этом обращали внимание на выраженность и продолжительность всех симптомов заболевания: температурной реакции, проявлений интоксикации, менингеального синдрома (табл. 2). Анализ результатов наблюдения показал, что использование препарата циклоферон в ранние сроки заболевания (1-3 день), способствует быстрой ликвидации симптомов инфекционного поражения менингеальных оболочек: повышенной температурной реакции и всех проявлений интоксикации, признаков менингеального синдрома. Выявленные различия средней продолжительности указанных симптомов у детей основной и группы сравнения были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) у пациентов разных возрастов (7-10 и 11-14 лет).

Таблица 2

**Динамика основных клинических симптомов**

Группы больных	Возраст (лет)	Количество больных	Продолжительность симптомов в днях (M±m) в днях					
			Лихорадка	Интоксикация	Менингеальные симптомы			Длительность менингеальных симптомов
					Головная боль	Ригидность	Рвота	
Циклоферон	7-10	30	2,9±0,15*	2,2±0,21*	3,3±0,1*	4,5±0,19*	1,5±0,1*	5,9±0,3*
	11-14	9	1,7±0,12*	1,7±0,12*	1,9±0,18*	2,7±0,25*	1,2±0,1*	5,1±0,25*
	Всего	39	2,6±0,14*	2,1±0,18*	3,01±0,1*	4,1±0,16*	1,4±0,1*	5,7±0,2*
Группа сравнения	7-10	13	4,0±0,27	5,8±0,24	6,5±0,26	7,0±0,14	3,1±0,14	9,1±0,31
	11-14	18	2,9±0,11	2,1±0,27	5,2±0,31	8,0±0,24	2,5±0,18	8,2±0,27
	Всего	31	3,4±0,15	3,6±0,25	5,7±0,25	7,6±0,14	2,7±0,15	8,6±0,25

Примечание: \* - различия показателей достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с группой сравнения

Сроки пребывания в стационаре у больных, получавших циклоферон, были меньше на 3 дня, что имело место у пациентов всех возрастных групп.

Таблица 3

**Динамика температурной реакции при применении препарата циклоферон**

Время от начала лечения (в днях)	Наблюдаемые группы детей							
	Циклоферон, n=39				Группа сравнения, n=31			
	Всего с повышенной температурой	В том числе			Всего с повышенной температурой	В том числе		
		37,0-37,9°	38,0-38,9°	>39°		37,0-37,9°	38,0-38,9°	>39°
До	39/100	13/33,3	17/43,6	9/23,1	31/100	13/42,0	11/35,5	7/22,5
1	24/61,5*	13/33,3	8/20,5	3/7,6	25/80,6	17/54,8	7/22,6	1/3,2
2	16/41,0*	11/28,2	5/12,8	0	17/54,8	14/45,2	3/9,7	0
3	4/10,1*	3/7,6	1/2,5	0	15/48,4	12/38,7	3/9,7	0
4	2/5,1*	2/5,1	0	0	4/12,9	4/12,9	0	0
5	1/2,5*	1/2,5	0	0	3/9,7	3/9,7	0	0
6	0	0	0	0	3/9,7	2/6,4	1/3,2	0
7	0	0	0	0	3/9,7	2/6,4	0	0

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении соответствующего показателя с группой сравнения, n – число детей.

В числителе абсолютные цифры, в знаменателе процентное отношение от общего количества

В таблице 3 приведена динамика температурной реакции у больных на фоне приема циклоферона. Отмечено положительное влияние препарата на динамику температурной реакции. Если до начала лечения ее структура у детей в сравниваемых группах была практически одинакова с преобладанием случаев заболеваний с повышением температуры  $>38^{\circ}\text{C}$ , то на следующий день после начала применения препарата число случаев менингита с длительной лихорадкой достоверно сократилось.

Максимальное количество случаев снижения температуры на фоне приема циклоферона наблюдалось в первые три дня от начала его приема. Если в группе сравнения повышенная температура тела сохранялась к 3 дню заболевания в 48,4% случаев, то на фоне приема препарата – лишь в 10,1%.

При применении циклоферона существенных сдвигов в динамике гематологических показателей, отражающих фазность развития инфекционного процесса у детей, в исследуемых группах не регистрировалось. Не было выявлено и появления патологических изменений в моче, как у детей контрольной группы, так и на фоне лечения препаратом.

**Пример 1.** Больной Р., 10 лет (и/б № 5742), поступил на второй день болезни с жалобами на головную боль, температуру, многократную рвоту, резкую вялость. При осмотре в приемном отделении: состояние тяжелое, вялый, отмечается выраженная ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига. Люмбальная пункция: ликвор прозрачный, цитоз 165 клеток, нейтрофилов – 43%, лимфоцитов – 57%, белок – 0,165 г/л, реакция Панди (–), глюкоза – 1,8 мкмоль/л. Сывороточный интерферон при поступлении 28,8±1,3 МЕ/мл, ИЛ-10 43,3±2,4 пг/мл. Общий анализ крови: лейкоциты 7,1×10<sup>9</sup>/л, СОЭ 9 мм/ч. Клинический диагноз: Энтеровирусная инфекция. Менингит (из ликвора выделен вирус ЕСНО-71, определен геном вируса методом полимеразной цепной реакции), среднетяжелая форма, острое течение. В комплексном лечении назначен циклоферон в таблетках по 300 мг 1 раз в день в течение 6 дней. К концу 2 дня заболевания уменьшилась головная боль, начала снижаться температура. На 5 день исчезли менингеальные симптомы. Лечение было продолжено в полном объеме, полная санация ликвора наступила на 9 сутки от начала заболевания. Ребенок выписан на 12 день пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии.

Применение циклоферона не вызывало появления каких-либо субъективных жалоб у ребенка или его родителей и не сопровождалось развитием побочных клинических эффектов, в том числе и аллергических.

**Пример 2.** Больная С., 8 лет (и/б № 6440), поступила на второй день заболевания с жалобами на резкую головную боль, повышение температуры до 38°C, рвоту. При осмотре состояние тяжелое, вялая, выраженная ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Брудзинского, Кернига. Люмбальная пункция: прозрачность неполная, цитоз – 279 клеток, нейтрофилы – 95%, лимфоциты – 5%, белок – 0,286 г/л, глюкоза 3,5 – мкмоль/л, реакция Панди положительная. Сывороточный интерферон при поступлении 31,1±1,3 МЕ/мл, ИЛ-10 43,5±1,2 пг/мл. В составе комплексной терапии назначен циклоферон по 300 мг в сутки в течение 10 дней. Люмбальная пункция на 10 сутки заболевания: бесцветная спинномозговая жидкость, цитоз – 6 лимфоцитов. Общий анализ крови без патологических изменений. В ликворе при проведении ПЦР обнаружен вирус лихорадки Западного Нила. Клинический диагноз: Лихорадка Западного Нила, серозный менингит. Тяжелая форма. Острое течение. Длительность менингеальных симптомов 6 дней. Больная выписана на 15 день пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии.

Таблица 4

**Динамика уровня ИЛ-10, в сыворотке крови детей, получавших циклоферон**

Сроки и группы наблюдений	Циклоферон n=39		Группа сравнения n=31	
	1	2	1	2
>N (%)	46,7	40,0**	40,0	60,0*
N (%)	53,3	60,0**	60,0	40,0*
M±m (пг\мл)	86,1±2,4	69,5±1,2*	71,5±2,6	70,4±2,3

**Примечание:** показатель нормы ИЛ-10 пг/мл; 1 – при поступлении, 2 – при выписке; \* – p<0,05 по отношению к уровню при поступлении; \*\* – p<0,05 по отношению к плацебо

При анализе уровней ИЛ-10 в сыворотке крови (табл. 4) выявлено, что его содержание в начале заболевания у всех обследованных детей было в пределах нормы (53,3% и 60% соответственно). Как правило, у этих детей заболевание протекало в среднетяжелой форме. При тяжелом течении заболевания наблюдалось повышение уровня ИЛ-10 (46,7% и 40% случаев соответственно). В группе детей, получавших циклоферон, к моменту выздоровления отмечено достоверное (p<0,05) снижение концентрации ИЛ-10.

Как видно из таблицы 5 при первичном исследовании интерферонов статуса пациентов в обеих группах наблюдения отмечалось выраженное снижение способности лейкоцитов к индуцированной продукции IFN-α (30,9±0,9) МЕ/мл и IFN-γ (19,2±0,9) МЕ/мл.

На фоне приема препарата циклоферон имело место достоверное повышение уровня продукции интерферонов различных типов при определении их на 2 день. При этом отмечалось повышение биологической активности интерферона в 1,8 раза, что свидетельствует о наличии у препарата циклоферон интерферониндуцирующего эффекта. Уровень спонтанного и сывороточного общего интерферона так же достоверно увеличивался. При исследовании через 7-14 дней уровни интерферонов всех типов снижались, но были несколько выше (p>0,05), чем у детей, получавших базисную терапию. Полученные данные показали, что эффективность циклоферона достигалась, вероятно, за счет противовирусного действия и интерферониндуцирующих свойств этого препарата [5].

**Динамика активности интерферонов разных типов в сыворотке крови детей, получавших циклоферон при определении биологическим методом  $M \pm m$  МЕ/мл**

Тип интерферона		Препарат	Сроки исследования		
			I	II	III
Индукцированный	IFN-а	1	30,9±0,9	44,8±0,6*#	13,9±0,4#
		2	30,9±1,1	20,8±0,5*	10,6±0,2
	Норма 250-500 МЕ/мл				
	IFN-у	1	19,2±0,9	34,1±1,0#	10,1±1,3*#
		2	19,2±0,9	17,6±1,0	8,3±1,1*
	Норма 110-250 МЕ/мл				
Общий	Спонтанный	1	13,9±1,5	20,3±1,1*#	7,7±1,2*#
		2	12,0±1,1	12,8±1,2	5,6±1,4*
	Сывороточный	1	29,8±1,3	33,2±1,2*#	11,2±0,9*#
		2	25,1±1,2	19,7±1,1	9,6±0,7*
	Норма <10 МЕ/мл				

**Примечание:** I при поступлении, II – 2-3 день приема циклоферона, III – перед выпиской;

1 – больные получавшие циклоферон, 2 – группа сравнения;

\* –  $p < 0,05$  по отношению к I исследованию, # –  $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения

Пероральный прием препарата циклоферон способствовал достоверному сокращению длительности симптомов интоксикации, менингеального синдрома по сравнению с контрольной группой детей (в 34,3% и 57,9% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ).

При оценке лечебной эффективности препарата отличные результаты получены у 2 детей (5,1%), хорошие – у 21 ребенка (56,4%), удовлетворительные – у 16 человек (41%).

**Заключение.** Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что использование противовирусного препарата циклоферон при включении в терапию в ранние сроки заболевания у детей в возрасте 7-14 лет способствует быстрой ликвидации всех симптомов острого инфекционного поражения менингеальных оболочек, обусловленного арбовирусами, энтеровирусами и др. (повышенной температуры тела, проявлений интоксикации, менингеального синдрома). Применение препарата способствовало достоверному исчезновению менингеального синдрома, быстрее, чем у детей контрольной группы. Проведенные наблюдения не выявили каких-либо побочных влияний препарата циклоферон на детский организм, что было подтверждено отсутствием патологических сдвигов гематологических показателей в динамике наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения препарата циклоферон с лечебной, а, возможно, и с профилактической целью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амховский С.В. Львов Д.Н., Самохвалов Е.И. Обследование птиц дельты Волги на наличие вируса лихорадки Западного Нила методом ПЦР // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 1. – С. 14.
2. Андросова С.В., Журавлев В.И., Мальков П.М. Природные сочетанные очаги чумы, туляремии, риккетсиозов и арбовирусов на территории, обслуживаемой Астраханской противочумной станцией // Сборник «Природно-очаговые особо опасные инфекции на Юге России, их профилактика и лабораторная диагностика». – Астрахань, 2001. – С. 152-156.
3. Баликин В.Ф., Сулейманова Ф.К. Интенсификация «Циклофероном» антимикробной терапии при гнойных менингитах у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 46.
4. Горячева Л.Г., Романцов М.Г., Ботвиньева В.В. циклоферон – эффективное средство в педиатрии. – СПб.: Интермедика, 2002. – 95 с.
5. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20-35.
6. Кокорева С.П., Куприна К.П. Современная комплексная терапия энтеровирусных инфекций у детей // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 47-53.
7. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громько Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. – СПб.: Фолиант, 2001. – С. 55.
8. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-16.
9. Соколов Д.И. Сравнение цитокинов по способности влиять на уровень секреции, на уровень ИЛ-10 эндотелиальными клетками // Иммунология. – 2002. – № 1. – С. 32.
10. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Чередов А.К. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 8-10.

**Харченко** Геннадий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», врач-инфекционист ГУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», г. Астрахань

**Назарочкина** Оксана Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

**Кимирилова** Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 31-05-46, e-mail: agma@astranet.ru

УДК: 616.447-089.843: 616-005-071

© Д.А. Чернухин, Ю.В. Назарочкин, А.А. Чернухин, 2010

**Д.А. Чернухин<sup>1</sup>, Ю.В. Назарочкин<sup>1,2</sup>, А.А. Чернухин<sup>1</sup>**

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПЕРЕСАЖИВАЕМЫХ ТКАНЕЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>Астраханский филиал ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

Состояние культи после субтотальной резекции определяется адаптивными процессами, которые после аутотрансплантации более соответствуют неизменной ткани. Аутотрансплантацию фрагмента ткани неизменной паращитовидной железы в мышце целесообразно использовать после радикальных операций при коллоидном зобе. Для неотложной коррекции гипотиреоза возможна аллотрансплантация ткани паращитовидной железы в мышцы бедра или передней брюшной стенки.

**Ключевые слова:** паращитовидная железа, аутотрансплантация, ткань, гипопаратиреоз, лазерная доплеровская флоуметрия.

D.A. Chernuhin, Yu.V. Nazarochkin, A.A. Chernuhin

### **THE USAGE OF LAZER DOPPLER FLOWMETRY IN STUDYING THE PECULIARITIES OF CIRCULATION IN TRANSPLANTED TISSUES OF PARATHYROID GLANDS IN EXPERIMENT**

The condition of stump after subtotal resection may be defined by adaptive processes which may correspond to unchanged tissue after autotransplantation. The autotransplantation of tissue fragment of unchanged parathyroid gland in a muscle should be used after radical operations in colloidal goiter. In case of urgent correction of hypothyrosis there should be used allotransplantation of tissue of parathyroid gland in a muscle of hip or abdominal wall.

**Key words:** parathyroid gland, autotransplantation, tissue, hypoparathyrosis, lazer Doppler flowmetry.

Существующие методы лечения недостаточности паращитовидных желез, заключается в заместительной терапии (применение препаратов кальция, фосфора) и трансплантации ткани околощитовидных желез (свободная пересадка ткани паращитовидных желез), пересадка на сосудистой ножке, пересадка клеточных культур и т.д. [1].

Существующие способы коррекции гипопаратиреоза не всегда способствуют улучшению состояния здоровья больных, поэтому поиск оптимального способа аутотрансплантации ткани паращитовидной железы является в настоящее время актуальным.

**Цель работы.** Повышение эффективности этапного хирургического лечения больных послеоперационным гипопаратиреозом путем усовершенствования методики аутотрансплантации ткани паращитовидных желез.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить особенности строения ткани паращитовидных желез, остающихся после субтотальной резекции и аутотрансплантации в эксперименте.
2. Изучить особенности кровообращения тканей, используемых для интраоперационной аутотрансплантации ткани паращитовидных желез методом лазерной доплеровской флоуметрии.
3. Выявить особенности строения ткани паращитовидных желез, остающихся после субтотальной резекции и аутотрансплантации в эксперименте.
4. Оценить динамику показателей кальциевого гомеостаза после субтотальной резекции и аутотрансплантации ткани паращитовидных желез в эксперименте.
5. Провести сравнительную оценку различных вариантов аутотрансплантации ткани паращитовидных желез с учетом выбора реципиентного ложа с различной васкуляризацией в эксперименте.



При качественном анализе строения ткани параситовидной железы отмечали следующие признаки, характерные для функционального напряжения органа: полнокровие синусоидов, капилляров, гипертрофия секреторных клеток, рост числа секреторных гранул, увеличение числа оксифильных и С-клеток [4].

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) использован нами впервые при изучении особенностей кровообращения реципиентных тканей в эксперименте (подкожная клетчатка, мышцы передней брюшной стенки и подслизистый слой стенки желудка) и пересаживаемой ткани параситовидной железы (10 наблюдений). При выведении животных из опыта, после выделения оставшихся интактными во время первой операции параситовидных желез, с их поверхности также записывали лазерную доплеровскую флоуграмму.

Исследование микроциркуляции в стенке желудка проводили у наркотизированных собак при вскрытой брюшной полости. Датчик прибора устанавливали в зависимости от задач экспериментов либо со стороны серозной, либо слизистой оболочки желудка. Результаты ЛДФ-тестирования регистрировались в относительных перфузионных единицах, отражающих степень перфузии единицы объема ткани за единицу времени.

Тепловое воздействие на стенку желудка производилось нагретым до 42-45°C физиологическим раствором. Реакция кровотока на тепловое воздействие наблюдалось с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Облучение производилось в течение 3 и 10 минут на частоте 3000 ГЦ при мощности импульса 8 Вт. При этих параметрах доза воздействия составила соответственно: 0,2 Дж/см<sup>2</sup> [5].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов проводился при помощи t-критерия Стьюдента (двухсторонний t-тест) в MS Excel 97. Учитывая сложности интерпретации результатов морфологического анализа, связанные с неоднородностью строения ткани параситовидной железы, кроме сравнительного анализа фактических средних величин признаков (в пределах интервала достоверных значений), рассчитывали вероятный интервал их распределения на основании нормированного среднего квадратического отклонения ( $\pm t$ ), в пределах трех «сигм» [2]:

$$t = \frac{x - M}{\sigma}$$

где  $t$  – нормированное отклонение,  $x$  – варианта,  $M$  – среднее значение признака,  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение.

Из анализа литературы известно, что аутотрансплантация ткани паренхиматозного органа (селезенки) успешна при пересадке в хорошо кровоснабжаемое ложе. В качестве экспериментальной модели мы использовали подслизистый слой желудочной стенки. Ее пластические и реваскуляризирующие свойства хорошо известны и широко применяются как в клинической, так и в экспериментальной хирургии. Обоснование и внедрение в практику этого вида аутотрансплантатов принадлежит профессору В.Г. Вальтеру и его ученикам: В.А. Зурнаджянцу, В.Е. Кутукову, Ю.Ф. Чичкову и многим другим, чьи работы лежат в основе данного раздела исследования [3].

Результаты изучения показателей лазерной доплеровской флоуметрии желудочной стенки, мышечной ткани передней брюшной стенки, кожи и подкожной клетчатки приведены в таблице 2. Достоверные различия получены между показателем перфузии кожи и стенки желудка (9,72 и 14,78 перф. ед., соответственно). Средние значения показателей вазомоторной и нейрогенной активности, в целом были близкими, но недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у интактных животных различия в активных механизмах модуляции микроциркуляции зон пересаживаемой ткани, могут быть признаны несущественными.

Среди пассивных механизмов модуляции, наибольшие различия средних значений дыхательного и пульсового ритма были между кожным и интрамуральным желудочным кровотоком ( $t > t_{\text{крит.}}$ ,  $p < 0,05$ ), причем в стенке желудка эти показатели ниже, чем в коже. Пульсовый ритм был почти в 2 раза ниже в стенке желудка, по сравнению с мышечной тканью, а дыхательный ритм – в мышечной ткани. Реологический показатель не имел достоверных различий ни в одной группе, а совокупный показатель – «индекс эффективности микроциркуляции» (ИЭМ) – имел достоверно большее значение в хорошо кровоснабжаемой ткани (стенка желудка и мышцы), причем, чем выше показатель перфузии – тем выше индекс эффективности микроциркуляции. Эти данные позволяют объективно оценить исходный уровень кровообращения реципиентных тканей при свободной трансплантации и предположить, что условия кровоснабжения, оцениваемые как с позиций суммарной перфузии, так и по показателям модуляции кровотока, могут способствовать различным вариантам приживления трансплантатов.

В пользу выбора интенсивно кровоснабжаемых тканей – подслизистого слоя желудочной стенки (в эксперименте) и мышц (в эксперименте и клинике), свидетельствует как высокий уровень перфузии, так и меньшее значение показателей пассивной модуляции кровотока, имеющих адаптивное «аварийное» значение.

В условиях интенсивного кровоснабжения, возможна более эффективная адаптация системы микроциркуляции в процессе приживления трансплантатов. Это особенно важно в отдаленном послеоперационном периоде, когда отмечаются признаки редукции сформировавшегося сосудистого русла между окружающими тканями и трансплантатом (3-6 мес.).

Таблица 2

## Результаты t-теста для средних значений основных показателей ЛДФ (в эксперименте)

	Кожа	Мышцы	Кожа	Желудок	Мышцы	Желудок
	Показатель перфузии (перфуз. ед.)					
Среднее	9,72	12,55	1,72	14,78	12,55	14,78
Дисперсия	20,63	17,17	1,28	24,01	17,17	27,45
Корреляция Пирсона	-0,02		0,39		-0,267	
t-статистика	-1,53		2,38		-1,19	
p(T<=t) одностороннее	0,08		0,02		0,13	
t критическое одностороннее	1,83		1,83		1,83	
p(T<=t) двухстороннее	0,16		0,03		0,26	
t критическое двухстороннее	2,26		2,26		2,26	
	Вазомоции (колеб/мин)					
Среднее	37,7	25,2	7,7	33,6	25,2	33,6
Дисперсия	932,9	282,3	32,9	605,4	282,3	605,4
Корреляция Пирсона	0,20		0,09		0,16	
t-статистика	1,24		0,02		-0,39	
p(T<=t) одностороннее	0,12		0,49		0,35	
t критическое одностороннее	1,83		1,83		1,83	
p(T<=t) двухстороннее	0,24		0,98		0,70	
t критическое двухстороннее	2,26		2,26		2,26	
	Нейрогенный тонус (колеб/мин)					
Среднее	53,52	45,83	3,52	51,8	45,83	51,8
Дисперсия	227	102	27	309	102	309
Корреляция Пирсона	-0,69		-0,43		0,14	
t-статистика	1,04		0,187		-0,04	
p(T<=t) одностороннее	0,16		0,427		0,48	
t критическое одностороннее	1,83		1,83		1,83	
p(T<=t) двухстороннее	0,32		0,85		0,966	
t критическое двухстороннее	2,26		2,26		2,26	
	Дыхательный ритм (колеб/мин)					
Среднее	37,7	24,2	37,7	24,5	24,2	24,5
Дисперсия	194	38	194	91	38	91
Корреляция Пирсона	0,11		-0,17		0,51	
t-статистика	2,9		2,2		0,8	
p(T<=t) одностороннее	0,008		0,02		0,21	
t критическое одностороннее	1,83		1,83		1,83	
p(T<=t) двухстороннее	0,017		0,05		0,42	
t критическое двухстороннее	2,26		2,26		2,26	
	Пульсовый ритм (колеб/мин)					
Среднее	16,7	14,9	16,7	8,7	14,9	8,7
Дисперсия	33	47	33	12,8	47	12,8
Корреляция Пирсона	-0,46		-0,02		0,1	
t-статистика	0,53		4,18		2,7	
p(T<=t) одностороннее	0,30		0,001		0,01	
t критическое одностороннее	1,83		1,83		1,83	
p(T<=t) двухстороннее	0,606		0,001		0,02	
t критическое двухстороннее	2,26		2,26		2,26	
	Реологический показатель (колеб/мин)					
Среднее	12,3	7,7	12,3	5,3	7,7	5,3
Дисперсия	101	17	101	15	17	15
Корреляция Пирсона	-0,01		-0,01		-0,01	
t-статистика	1,31		2,1		1,83	
p(T<=t) одностороннее	0,11		0,02		0,05	
t критическое одностороннее	1,83		1,83		1,83	
p(T<=t) двухстороннее	0,22		0,05		0,10	
t критическое двухстороннее	2,26		2,26		2,26	
	Индекс эффективности микроциркуляции					
Среднее	1,07	1,2	1,07	1,6	1,2	1,6
Дисперсия	0,16	0,06	0,16	0,13	0,06	0,13
Корреляция Пирсона	-0,1		0,01		-0,1	
t-статистика	-0,9		-3,9		-2,6	
p(T<=t) одностороннее	0,19		0,001		0,01	
t критическое одностороннее	1,83		1,83		1,83	
p(T<=t) двухстороннее	0,4		0,002		0,027	
t критическое двухстороннее	2,26		2,26		2,26	



**Заключение.** Результаты изучения особенностей строения ткани парашитовидной железы, свидетельствуют о разнообразных вариантах компенсаторно-приспособительных процессов в послеоперационном периоде.

Связь показателей лазерной доплеровской флоуметрии и особенностей строения ткани парашитовидной железы после операции, динамика показателей модуляции кровотока требуют дальнейшего изучения. Однако, на основании полученных данных, можно предполагать, что приспособительные процессы после аутотрансплантации способствуют более эффективной перестройке кровообращения. Применение аутотрансплантации позволяет уменьшить негативное влияние воспаления и создает более благоприятные условия для полноценной регенерации ткани парашитовидной железы.

Результаты сравнительного морфологического исследования показали, что после субтотальной резекции отмечается тенденция к увеличению объема эпителия.

Комплексная оценка кровообращения и структурных признаков позволяет предполагать наличие связи между интенсивностью васкуляризации культи и состоянием функционально активной ткани парашитовидной железы.

#### **Выводы:**

1. Изменения эпителия ткани парашитовидной железы после субтотальной резекции свидетельствуют о стимулирующем влиянии аутотрансплантации и связаны с функциональными изменениями кровообращения, выявляемыми при лазерной доплеровской флоуметрии.

2. Аутотрансплантация ткани парашитовидной железы в эксперименте в подслизистый слой желудочной стенки, обладающей высокими реваскуляризирующими свойствами, позволяет сохранить органотипичную структуру свободных трансплантатов.

3. Состояние культи после субтотальной резекции определяется адаптивными процессами, которые после аутотрансплантации более соответствуют неизменной ткани. Аутотрансплантацию фрагмента ткани неизменной парашитовидной железы в мышцы целесообразно использовать после радикальных операций при коллоидном зобе. Для неотложной коррекции гипотиреоза возможна аллотрансплантация ткани парашитовидной железы в мышцы бедра или передней брюшной стенки.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Акинчев А.Л., Романчишен А.Ф. Оперативные вмешательства при послеоперационном рецидивном зобе // Сб.: Современные аспекты хирургической эндокринологии. Мат. 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С. 5-6.
2. Бокарева О.В. Хирургическая тактика при узловых поражениях щитовидной железы // автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1990. – 18 с.
3. Вальтер В.Г., Сучков В.Б., Сердюков И.Ф. [и др.]. Материалы по использованию большой кривизны желудка в пластических целях и для реваскуляризации органов // Сб.: Вопросы клинической и экспериментальной хирургии желудка. – Саратов, 1977. – Т. 1-2 – 69 с.
4. Дмитриева Н.П., Калинин А.П., Одинокова В.А. [и др.]. Ультраструктура клеток околощитовидных желез человека в норме и при гиперпаратиреозе // Архив анатомии. – 1978. – Т. 75, Вып. 12. – С. 93-99.
5. Серпуховитин С.Ю. Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита // Проблемы эндокринологии – 1992 – Т. 38, № 1. – С. 37-39.
6. Goldenberg J.D., Portugal L.G., Wenig B.L. [et al.]. Well-differentiated thyroid carcinomas: p53 mutation status and microvessel density // Head Neck. – 1998. – Vol. 20, № 2. – P. 152-158.

**Чернухин** Дмитрий Александрович, ассистент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-34-42, e-mail: agma@astranet.ru

**Назарочкин** Юрий Валерианович, доктор медицинских наук, заведующей кафедрой оториноларингологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», директор Астраханского филиала ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 25-33-08, e-mail: nazarochkin@rambler.ru

**Чернухин** Александр Александрович, кандидат медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-30, e-mail: agma@astranet.ru

А.А. Эюбова, Н.Г. Султанова

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

В статье приведены результаты клинико-иммунологического обследования 52 больных атопической бронхиальной астмой, получавших как традиционное лечение (первая группа), так и небулайзерную терапию ронколейкином на его фоне (вторая группа). Использование сочетанного применения ронколейкина в комплексном лечении атопической бронхиальной астмы привело, в сравнении с базисной терапией, к нормализации основных параметров иммунной и цитокиновой систем организма и к более быстрой положительной динамике клинических проявлений заболевания, по сравнению с первой группой больных. В первой группе детей, находившихся на современном базисном лечении, напротив, сохранялись изменения в иммунном и цитокиновом статусе, а также наблюдалось меньшее по количеству снижение дневных и ночных приступов удушья.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, иммунный статус, ронколейкин, цитокиновый статус.

A.A. Ayubova, N.G. Sultanova

## CLINICO-IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF AEROSOL THERAPY BY RONKOLEIKIN IN ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The article represents the results of investigation of 52 patients with atopic bronchial asthma having received the traditional treatment (1<sup>st</sup> group), aerosol therapy by ronkoleikin on the background (2<sup>nd</sup> group). The combination of two types of treatment in the complex treatment of atopic bronchial asthma gave the possibility to normalize the main parameters of immune and cytokine systems of the organism and to more quick positive dynamics of clinical manifestations of the disease in comparison with the 1<sup>st</sup> group. In the 1<sup>st</sup> group of children with modern basic treatment there were observed the keeping of changes in the immune and cytokine status and less number of decrease of day and night attacks of asphyxia.

**Key words:** bronchial asthma, children, immune status, ronkoleikin, cytokin status.

Бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, имеющих высокую социальную значимость. Распространенность бронхиальной астмы у детей достигает 30% в различных популяциях [1, 3, 8]. В большинстве случаев у детей развитие бронхиальной астмы связано с механизмами опосредованными иммуноглобулином Е, ответственным за развитие аллергических реакций. Ведущая роль в формировании аллергического воспаления принадлежит CD4<sup>+</sup> лимфоцитам, которые подразделяются на Т-хелперы 1 и 2 типов (Th1 и Th2). Каждому из них соответствует определенный «профиль», секретируемых ими цитокинов [6, 7].

Наряду с ростом числа больных, страдающих астмой, отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества больных, резистентных к традиционной терапии, регламентируемой отечественными и международными программами [3]. Основные этапы лечения бронхиальной астмы основываются на применении так называемой «базисной» терапии, соответствующей степени тяжести заболевания (кромоны, ингаляционные или системные глюкокортикостероиды) и «симптоматической» терапии, направленной на снятие бронхообструктивного синдрома. Учитывая, что для бронхиальной астмы характерно изменение функционального состояния иммунной и цитокиновой системы, чрезвычайно большое значение имеет введение в комплекс терапевтической программы цитокиновых препаратов. С этой целью нами был исследован препарат ронколейкин, при лечении атопической бронхиальной астмы у детей. Имеющиеся работы демонстрируют его ярко выраженную иммунотропную активность [4, 5]. Например, он:

- восстанавливает синтез эндогенного IL-2 активированными CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клетками, компенсируя дефицит эндогенного IL-2;
- воздействует на клетки-мишени: NK-клетки, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, являясь для них фактором активации, пролиферации и дифференцировки;
- регулирует Th1/Th2 баланс;
- отменяет иммунологическую толерантность, предохраняет активированные Т-клетки от преждевременной гибели (апоптоза);
- осуществляет регуляцию и взаимодействие механизмов врожденного и приобретенного иммунитета;
- стимулирует реализацию зависимого и независимого от антигена иммунного ответа, влияет как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета.

Целью проведения настоящего исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности небулайзерной терапии препаратом ронколейкин у детей, больных атопической бронхиальной астмой.

**Материал и методы исследования.** Для реализации поставленной цели нами были обследованы 52 ребенка, больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой в возрасте от 3-х до 17 лет. Обследование пациентов и клинико-лабораторное исследование проводились на базе аллергологического отделения детской клинической больницы № 6 г. Баку и кафедры детских болезней II Азербайджанского медицинского университета. Диагноз бронхиальной астмы ставили в соответствии с критериями GINA (2006).

Обследованные больные были разделены на две группы. Больные первой группы (30 человек) получали базисное противовоспалительное лечение. Больные второй группы (22 человека) на фоне базисной терапии дополнительно получали ронколейкин ингаляционно через небулайзер: дети до 5 лет – по 250 000 ед. с интервалом 48 часов четырехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей того же возраста.

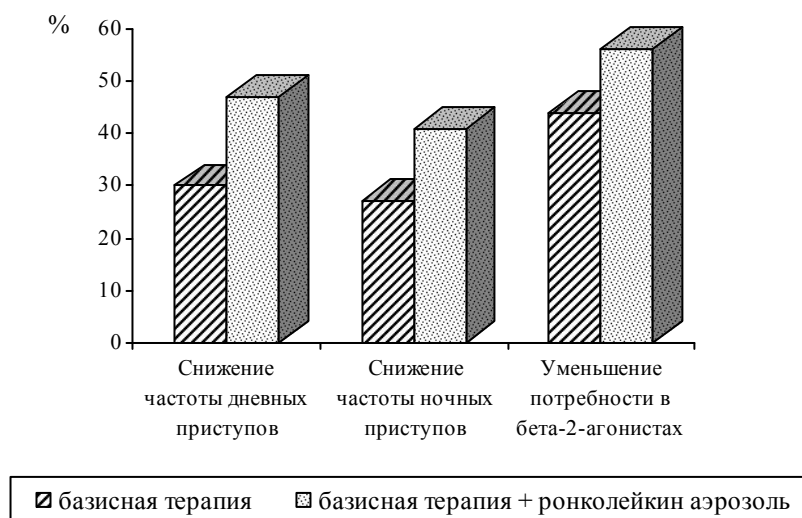
Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов и иммунологических показателей. Клиническими критериями эффективности проводимого лечения являлись длительность ремиссии, уменьшение частоты дневных и ночных приступов бронхиальной астмы, а также потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия.

Параметры иммунного статуса включали определение показателей клеточного звена иммунитета ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+/CD56^+$ ,  $CD19^+$  – лимфоциты) с использованием моноклональных антител («Becton Dickinson», США). Идентификацию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови проводили методом проточной цитометрии на проточном цитометре «Epics XL» («Beckman Coulter», Франция) с применением автоматического программного обеспечения. Для обработки результатов использовали программу CellQuest («Becton Dickinson», США), используя параметры прямого (FSC), бокового (SSC) светорассеяния.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12,  $TNF\alpha$ , IgE в сыворотке крови наблюдаемых больных с использованием коммерческих тест-систем, согласно прилагаемой к ним инструкции («Biosource», США). Учет результатов ИФА проводили на планшетном фотометре «Multiscan plus» (Labsystems, Финляндия).

Результаты, полученные в процессе исследования, обрабатывались методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных «Statistica 6,0» для работы в среде Windows [2]. Результаты исследования представлены в виде средней арифметической, средней ошибки средней арифметической и пределов колебаний (максимальное и минимальное значение). Достоверность изменений показателей по сравнению с нормой определяли при помощи парного критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Анализ полученных результатов показал, что под влиянием проводимой терапии у больных второй группы, получавших аэрозольную терапию ронколейкином, происходила более быстрая положительная динамика клинических проявлений бронхиальной астмы, по сравнению с первой группой больных, находящихся на базисном лечении. При этом у больных второй группы отмечалось более выраженное уменьшение частоты как дневных, так и ночных приступов бронхиальной астмы к концу курса лечения (рис. 1).



**Рис. 1. Сравнительная клиническая эффективность проводимого лечения**

Так, у обследованных детей второй группы уменьшилось число дневных приступов удушья – у 47%, ночных приступов – у 41% больных, а у 56% детей снизилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия. Напротив, в группе детей, получавших только базисное противовоспалительное лечение, количество дневных

приступов удушья снизилось только у 30% детей, количество ночных приступов – у 27%, а потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия – в 44% случаев.

Параллельное изучение иммунного и цитокинового статуса обследованных больных в динамике лечения дало следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели иммунной и цитокиновой системы при различных схемах лечения больных атопической бронхиальной астмой (М и пределы колебаний)**

Показатели	Больные атопической бронхиальной астмой (n=52)		Базисная терапия + ронколейкин аэрозоль
	До лечения	Базисная терапия	
Т-лимфоциты, % CD3 <sup>+</sup>	42,5 (40,9-44,1)	48,4 (45,7-51,0)	54,3 (50,6-58,0)*
Т-хелперы, % CD4 <sup>+</sup>	23,8 (21,9-25,7)	26,9 (25,0-28,8)	30,1 (28,2-32,0)*
Т-супрессоры, % CD8 <sup>+</sup>	18,7 (11,2-26,2)	21,4 (16,1-26,7)	24,2 (21,1-27,3)*
ИРИ, ед. CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,35 (1,24-1,46)	1,25 (1,17-1,33)*	1,37 (1,22-1,52)
Т-лимфоциты/киллеры, % CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup>	8,6 (6,2-11,0)	9,3 (7,6-11,2)	10,0 (9,1-10,9)
В-лимфоциты, % CD19 <sup>+</sup>	21,0 (16,5-25,5)	18,8 (16,0-21,9)	16,9 (15,7-18,1)*
IgE, МЕ/л	343,5 (333,5-359,7)	310,3 (297,1-317,2)*	283,6 (262,1-304,8)*
TNF $\alpha$ , pg/ml	206,3 (34,0-490,0)	163,4 (30,0-359,5)*	120,6 (26,0-229,0)*
ИЛ-12, pg/ml	157,0 (86,6-267,2)	136,5 (69,3-210,0)*	116,1 (52,2-160,0)*
ИЛ-10, pg/ml	7,45 (4,2-12,5)	6,13 (2,8-9,7)	4,61 (1,5-7,1)*
ИЛ-6, pg/ml	17,1 (6,9-29,2)	16,5 (5,1-25,4)	14,77 (3,2-20,0)*
ИЛ-2, pg/ml	2,0 (0,3-5,2)	3,0 (1,0-5,1)	4,06 (1,8-5,2)*

**Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с показателями до лечения (p<0,05)**

Как видно из полученных результатов, после проведения базисного лечения у больных атопической бронхиальной астмой показатели субпопуляционного состава лимфоцитов практически не отличались от аналогичных значений до начала лечения. Следовательно, у больных первой группы базисная терапия не оказала какого-нибудь корригирующего влияния на клеточное звено иммунитета.

Во второй группе больных, получавших небулайзерную терапию ронколейкином на фоне базисного противовоспалительного лечения, было установлено достоверное повышение параметров клеточного иммунитета. При этом, у больных второй группы относительное содержание общих Т-лимфоцитов достоверно возросло с 42,5% до начала лечения и составило 54,3% после лечения (p<0,05). В этой группе больных на фоне проводимого лечения было отмечено статистически достоверное повышение показателей Т-лимфоцитов/хелперов (23,8% против 30,1%, p<0,05), Т-лимфоцитов/супрессоров (18,7% против 24,2%, p<0,05), а также достоверное снижение содержания уровня В-лимфоцитов в периферической крови (21,0% против 16,9%, p<0,05). Следовательно, после проведения комбинированной терапии с включением ронколейкина в форме аэрозоля, наблюдалось восстановление показателей клеточного звена иммунной системы.

Повышенный уровень общего IgE, наблюдаемый у детей с атопической бронхиальной астмой до начала лечения (343,5 МЕ/л), в ходе проведения базисного лечения у больных первой группы снизился в 1,1 раза и составил 310,3 МЕ/л (p<0,05), а при проведении комбинированной терапии у больных второй группы – в 1,2 раза и составил 283,6 МЕ/л (p<0,05).

Изучение показателей цитокинового статуса больных атопической бронхиальной астмой в динамике проведенного лечения по разным схемам терапии дало следующие результаты. Так, применение только базисной терапии в лечении больных первой группы привело к достоверному снижению содержания TNF $\alpha$  (206,3 pg/ml до лечения против 163,4 pg/ml после лечения, p<0,05) и ИЛ-12 (157,0 pg/ml до лечения против 136,5 pg/ml после лечения, p<0,05) в сыворотке крови. Изменение уровней остальных цитокинов в сыворотке крови в первой группе больных было не достоверно (p>0,05).

Во второй группе больных после проведения лечения (базисная терапия + ронколейкин аэрозоль) отмечалось достоверное изменение значений всех изученных цитокинов (p<0,05). Так, содержание в сыворотке кро-

ви TNF $\alpha$  было снижено в 1,7 раза и составило 120,6 pg/ml, ИЛ-12 – в 1,3 раза (116,1 pg/ml), ИЛ-10 – в 1,6 раза (4,61 pg/ml), ИЛ-6 – в 1,1 раза (14,77 pg/ml). Уровень ИЛ-2 на фоне проводимого лечения, напротив, был повышен в 2,0 раза и составил 4,06 pg/ml ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, использование сочетанного применения небулайзерной терапии ронколейкином на фоне базисного противовоспалительного лечения атопической бронхиальной астмы у детей приводит к нормализации основных параметров иммунной и цитокиновой систем организма. В условиях дальнейшего трехмесячного мониторинга отмечалась полная нормализация иммунологических и цитокиновых параметров во второй группе больных, у которых в комплексном лечении заболевания использовали базисную терапию и местное введение ронколейкина, в то время как в первой группе детей, находившихся на современном базисном лечении, по-прежнему сохранялись изменения в иммунном и цитокиновом статусе, что свидетельствовало о формировании вторичных дисфункциональных нарушений иммунной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 687 с.
2. Боровиков В.П. Популярное введение в программу Statistica. – М.: Компьютер Пресс, 1998 – 268 с.
3. Григорьев К.И., Хан М.А., Григорьева О.К. Бронхиальная астма: GINA, новые инициативы и детская пульмонологическая практика // Медицинская помощь: научно-практический журнал. – 2007. – № 3. – С. 3-8.
4. Курманова Г.М., Рамазанова Ш.Х., Мажитова З.Х. Опыт применения ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой в приступный период // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3-4, – С. 233.
5. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей. – СПб.: Изд. СПб ун-та, 2002. – 40 с.
6. Просекова Е.В., Деркач В.В., Сабынич В.А. [и др.]. Состояние иммунных и цитокиновых механизмов при аллергических заболеваниях у детей // Pacific Medical Journal. – 2007. – № 2. – С. 57-60.
7. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
8. Цибулькина В.Н. Бронхиальная астма: распространенность, механизмы развития, факторы, определяющие тяжесть заболевания, общие принципы специфической и неспецифической терапии // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 5. – С. 353-360.

**Эюбова** Амалия Абдуллаевна, заведующая кафедрой детских болезней 2 Азербайджанского медицинского университета, президент Азербайджанского научного общества аллергологов, иммунологов и реабилитологов, заслуженный деятель науки, профессор, Азербайджан, Az1078, г. Баку, ул. Бакиханова, 23, тел. + 994124677231

**Султанова** Наиля Гасановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней 2 Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, Az1078, г. Баку, ул. Бакиханова, 23, e-mail: naila\_sultanova@hotmail.com

Р.В. Бисалиев

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЗАВИСИМОСТИ (МАТЕРИ АДДИКТИВНЫХ БОЛЬНЫХ) В СОЧЕТАНИИ С СУИЦИДАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

В статье описываются клинические особенности созависимости сочетающейся с суицидальным поведением. С этой целью обследовано 28 матерей с суицидальным поведением и 74 матери без суицидального поведения. В целом суицидальное поведение усугубляет течение созависимости.

Определение клинико-динамических особенностей на различных этапах течения созависимости в сочетании с суицидальным поведением диктует необходимость использования психопатологических критериев, имеющих прогностическое значение при внедрении дифференцированных методов профилактики, психофармакотерапии и психотерапии.

**Ключевые слова:** психиатрия, наркология, суицидальное поведение, созависимость.

R. V. Bisaliev

## THE CLINICAL FEATURES OF CODEPENDENCE (MOTHERS OF ADDICTIVE PATIENTS) IN COMBINATION WITH SUICIDAL BEHAVIOUR

The clinical feature of codependence combined with suicidal behaviour are described. 28 mothers with suicidal behaviour and 74 mothers without suicidal behaviour were investigated. As a whole the suicidal behaviour aggravates current codependence.

Definition of clinic and dynamic features at various stages of current codependence in the combination with suicidal behaviour dictates necessity of usage of the psychopathological criteria having forecast value in introduction of differentiated methods of preventive therapy, psychopharmacotherapy and psychotherapy.

**Key words:** psychiatry, narcology, suicidal behaviour, codependence.

Анализ данных официальной статистики по распространенности аддиктивных расстройств иллюстрирует рост суицидальной смертности среди данного контингента лиц [6, 7, 9]. Однако эти расстройства не проходят изолированно, так как в болезненный круг проблем оказываются вовлеченными ближайшее микросоциальное (семейное) окружение. Последние публикации посвящены изучению психических расстройств у родственников (матерей, жен, детей) аддиктивных больных [2, 4, 8]. Актуальность исследования обусловлена высокой значимостью ассоциированных с созависимостью медико-социальных проблем. Одними из наименее изученных являются вопросы, отражающие психопатологические особенности феномена созависимости у матерей аддиктивных больных, их суицидальную активность.

**Целью исследования** явилось изучение и описание клинических особенностей созависимости (матери аддиктивных больных) в сочетании с суицидальным поведением.

**Материалы и методы.** Обследовано 102 матери, сыновья и дочери которых больны алкогольной, опиатной и игровой зависимостью, из них матерей, «взрослые» дети которых больны алкоголизмом – 37 человек (36,3%); опиатной наркоманией – 34 человека (33,3%); игровой зависимостью – 31 человек (30,4%). Возраст женщин варьировал от 38 до 60 лет, средний возраст 47,6 лет. Согласно мнению В.Д. Москаленко [4], принципиальных отличий проявлений созависимости у членов семьи, чьи близкие родственники больны аддиктивными расстройствами, не обнаружено. Это и позволило объединить в одну группу матерей вне зависимости от заболевания у их больных сыновей и дочерей.

В соответствии с поставленной целью респонденты были поделены на две группы: первая (основная) группа – матери аддиктивных больных с суицидальным поведением (МС); вторая группа (сравнения) – матери больных без суицидального поведения (МАБ).

В первую группу вошли 28 человек (27,5%). Вторую группу составили 74 человека (72,5%). Длительность созависимости, то есть проживание в семье с аддиктивным больным была от 4 до 18 лет и составила в среднем 9,9 лет.

Критерии исключения: 1) возраст более 60-ти лет; 2) психические и поведенческие нарушения, вследствие употребления психоактивных веществ (F10-F19), в том числе у мужей; 3) эндогенные психические заболевания (шизофрения и другие бредовые расстройства – F20-F23); 4) острые психотические состояния; 5) тяжелые органические поражения центральной нервной системы (F00-F005, F07-F09); 6) умственная недостаточность (легкая и умеренная) (F70; F71); 6) соматические и неврологические расстройства в стадии обострения.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0. Оценка достоверности различий осуществлялась методом многофункционального критерия  $\chi^2$ -Пирсона. Критерий  $\chi^2$ -

Пирсона позволяет сравнивать распределения частот вне зависимости от того, распределены они нормально или нет. Данный критерий применим для оценки достоверности различий между двумя независимыми выборками, измерения в которых могут быть проведены в любой шкале, так как многие другие критерии имеют ограничения на измерения, а именно, либо только в порядковой шкале, либо в шкалах интервалов и отношений. Корреляционные взаимосвязи определялись методом коэффициента корреляции « $\varphi$ ». Данный коэффициент не имеет стандартных таблиц для нахождения критических значений. Поэтому поиск критических значений осуществлялся с помощью t-критерия Стьюдента [5].

**Результаты и их обсуждение.** Обнаружены соматические заболевания, впервые появившиеся вслед за психогенией (табл. 1).

Таблица 1

### Структура соматических расстройств у матерей аддиктивных больных

Соматические заболевания	I группа (МС), n=28		II группа (МАН), n=74	
	абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь	7	25,0	10	13,5
Ишемическая болезнь сердца	3	10,7	5	6,7
Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки	3	10,7	3	4,0
Мигрень	2	7,1	4	5,4
Нейродермит	2	7,1	4	5,4
Всего	17	60,6	26	35,0

Как видно из табл. 1 соматические расстройства в группе матерей с суицидальным поведением значительно превышали группу матерей без суицидального поведения. Другими словами, разность показателей по соматическим заболеваниям составила 1,7 раза. Соматическая патология четко коррелировала с аффективными расстройствами. Максимальная выраженность соматических заболеваний у матерей отмечалась при рецидивах и абстинентных состояниях у их зависимых детей. При обострении соматических заболеваний матери обращались к специалистам не психиатрического профиля. В период длительной ремиссии аддикций, соматические нарушения подвергались значительной редукции. Этот факт позволяет отнести заболевания, приведенные в таблице к психосоматическим. Достоверность констатировалась между женщинами сравниваемых групп по гипертонической болезни и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки с превалированием их в группе матерей с суицидальным поведением (табл. 2).

Таблица 2

### Результаты статистических данных. Соматические заболевания

Показатели	Значение критерия $\chi^2$ -Пирсона	Уровень значимости
Гипертоническая болезнь	8,106	<b>0,004</b>
Ишемическая болезнь сердца	0,504	0,47
Язвенная болезнь	8,169	<b>0,04</b>
Мигрень	1,17	0,27
Нейродермит	1,17	0,27

**Примечание:** жирным шрифтом выделены значения, где уровень значимости  $p < 0,05$

Невозможность взять ситуацию под контроль, тягостность, неопределенность, тревожность, фрустрированность и продолжительность психотравмы актуализировали у матерей негативные, в том числе суицидальные тенденции. Вместе с тем, они пытались длительно подавлять отрицательные эмоции: «На душе плохо, возьму себя в руки», «Стараюсь никому не рассказывать, доживу ли до хороших дней, в чем я виновата?» Однако неотрагированные эмоции разряжались, на наш взгляд, в соматовегетативных нарушениях: головные боли, головокружения, учащенные сердцебиения, колебания артериального давления, кардиалгии, вазомоторные реакции (повышенная потливость, чувство жара или онемения), дисфункции желудочно-кишечного тракта, нарушения пищевого поведения и сна (табл. 3).

Отмечено, что неразрешенный конфликт порождает целую цепочку последовательных, сменяющих друг друга состояний: эмоциональное напряжение, тревогу, депрессию, конверсию, репрессию на орган, проявляющуюся в виде функциональных отклонений с последующим возможным переходом в органическое заболевание [11]. В свою очередь длительное эмоциональное напряжение обуславливает истощение адаптивных возможностей, прорыва барьера психической адаптации [1] и хронификацию висцеро вегетативных расстройств.

Структура соматовегетативных нарушений у матерей аддиктивных больных

Симптомы	I группа (МС), n=28		II группа (МАБ), n=74	
	абс.	%	абс.	%
Головные боли	8	28,5	14	18,9
Головокружение	6	21,4	28	37,8
Боли в сердце	15	53,5	9	12,1
Перепады АД	8	28,5	26	35,1
Тахикардия	5	17,8	15	20,2
Вазомоторные реакции	13	46,4	19	25,6
Дисфункции ЖКТ	5	17,8	25	33,7
Анорексия, переедание	7	25,0	10	13,5
Нарушения сна	14	50,0	25	33,8

Обработка результатов по соматовегетативным расстройствам представлена в таблице 4.

Таблица 4

Результаты статистических данных. Соматовегетативные нарушения

Показатели	Значение критерия $\chi^2$ -Пирсона	Уровень значимости
Головные боли	0,017	0,89
Головокружение	0,703	0,41
Боли в сердце	28,24	<b>0,001</b>
Перепады АД	0,081	0,77
Тахикардия	0,306	0,58
Вазомоторные реакции	12,6	<b>0,001</b>
Дисфункции ЖКТ	9,99	<b>0,002</b>
Анорексия, переедание	8,106	<b>0,004</b>
Нарушения сна	9,85	<b>0,002</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены значения, где уровень значимости  $p \leq 0,05$

Безусловно, первоначальное ознакомление родителей с характером аддикции ребенка, оценкой перспектив и прогноза заболевания (как правило, аддиктивные расстройства воспринимаются здоровыми людьми как малокурабельные, связанные с большими моральными и финансовыми затратами) равносильно мощному шоку. Учитывая, что феномен созависимости проявляется невротическими и психопатологическими расстройствами, нами при изучении клинических особенностей созависимости у матерей за основу была взята динамика стрессогенных расстройств, предложенная Ю.В. Добровольской [3]. Она (динамика) включает следующие этапы: 1) острых невротических реакций на стресс; 2) невротических состояний; 3) хронификации психогенных расстройств (тенденция к формированию невротического развития личности).

Анализ этапа острых невротических реакций на стресс (продолжительность от момента обнаружения аддиктивного заболевания три-четыре месяца) не проводился в виду отсутствия объективных сведений. Женщины ссылались на давность событий, они не обращались за помощью, самостоятельно справлялись с семейными и профессиональными обязанностями. Однако общим для них в этот период был аффект тревоги, сопровождающийся утомляемостью, напряженностью, нарушениями сна. Наблюдалась синдромологическая незавершенность, фрагментарность и тенденция указанных расстройств к самокоррекции. На начальных этапах аддиктивного заболевания у детей, матери проявляли высокую активность посредством полной изоляции, тотального контроля, поиска клиники, эффективных мер лечения. Реалистическая оценка прогноза аддикции, частота рецидивов, клиническая структура абстинентного синдрома, сопутствующая соматическая патология, личностные изменения и криминализация больных, обуславливали у их матерей трансформацию тревожной симптоматики в депрессивную. Дополнительными факторами служили длительность психотравмирующей ситуации, конфликтные ситуации в семье. Следует отметить, что, несмотря на ухудшение психосоматического статуса матерей, у них констатировалась выраженная жертвенность поведения. На лечение своего ребенка матери тратили большие суммы денег в ущерб своей семье, постоянно недосыпали, нарушали устоявшейся годами режим питания, перестали следить за своим внешним видом. По мнению некоторых авторов, у родителей больных детей включаются защитные психические механизмы в виде игнорирования медицинского диагноза и рекомендаций врача. Этот часто встречающийся вариант ведет родителей к постоянным консультациям у различных специалистов на протяжении длительного времени, к поискам магических средств, неоправданной трате больших денежных средств, истощающих финансовые ресурсы семьи [12]. На наш взгляд, пренебрежение врачебными



рекомендациями, сниженная забота о своем здоровье есть проявление латентной формы аутоагрессивного поведения.

Во втором (от четырех месяцев до одного года) и третьем периодах (от 1,5 лет и более) были отмечены ряд новых качественных особенностей динамики психогенных расстройств, прослеживалась тенденция к количественному и качественному усложнению клинических феноменов. Психопатологические расстройства определялись рамками депрессивного и истерического синдрома (табл. 5).

Таблица 5

### Структура психических нарушений у матерей аддиктивных больных

Синдромы	I группа (МС), n=28		II группа (МАБ), n=74	
	абс.	%	абс.	%
Депрессивный	7	25,0	10	13,5
Истерический	15	53,6	29	39,2
Эксплозивный	6	21,4	35	47,3
Всего	28	100,0	74	100,0

Депрессивная симптоматика характеризовалась гипотимным аффектом, неглубоким чувством тоски, плаксивостью, снижением аппетита и активности при выполнении домашних и профессиональных обязанностей, утратой интересов, избеганием привычных контактов, телефонных разговоров. Особенностью депрессивных расстройств у матерей с суицидальным поведением было наличие идей самообвинения, самоуничтожения, чувства вины. Они считали, что «недосмотрели», не уделяли должного внимания к ребенку. Состояние депрессии сопровождалось болями в области сердца, колебаниями артериального давления, головокружением потливостью, расстройствами желудочно-кишечного тракта. Сновидения были кошмарного и суицидального характера: «Он умер, и я пошла и повесилась». Пессимизм становился устойчивой личностной особенностью.

Были выявлены истерические расстройства. Клиническая картина проявлялась демонстративностью в поведении, плаксивостью, эмоциональной неустойчивостью, быстрой сменой настроения, стремлением привлечь к себе внимание, жалость и сочувствие со стороны окружающих. Среди близких людей матери жаловались на свою «несчастливую жизнь». Фиксировался экстернальный локус контроля. Женщины обвиняли государственные структуры, что они ничего не делают в предотвращении распространения алкоголя, наркотиков, игровых залов, предъявляли претензии в адрес ребенка и своих близких родственников. Матери предъявляли жалобы на неприятные и болезненные ощущения в области сердца и других частях тела. Среди соматовегетативных нарушений отмечались головные боли, периодические спазмы в горле «ком в горле».

Многообразии психогенных воздействий в современном мире сопровождается ростом числа аффективных расстройств, особенно среди женщин [10]. В условиях длительной психотравмы, у части матерей обеих групп выявлялись неустойчивость настроения с вспышками раздражительности, гнева, обиды (21,4% и 47,3%). Указанные эмоциональные расстройства находили свое отражение не только внутри семьи, но в других сферах социального взаимодействия. Женщины сообщали, что стали более несдержанными с друзьями, коллегами по работе. При этом аффективные вспышки возникали в ответ на незначительные внешние раздражители. Эмоциональное возбуждение обычно сопровождалось колебаниями артериального давления, головными болями, сухостью во рту, вазомоторными реакциями (чувство жара или повышенная потливость).

Обработка результатов по психическим расстройствам представлена в таблице 6.

Таблица 6

### Результаты статистических данных. Психические нарушения

Показатели	Значение критерия $\chi^2$ -Пирсона	Уровень значимости
Депрессивный синдром	8,106	<b>0,004</b>
Истерический синдром	17,62	<b>0,001</b>
Эксплозивный	0,73	0,37

**Примечание:** жирным шрифтом выделены значения, где уровень значимости  $p \leq 0,05$

**Заключение.** Таким образом, у матерей аддиктивных больных клиническая картина психопатологических феноменов представлена депрессивным, истерическим и эксплозивным синдромами. При этом психические расстройства достигали невротического регистра. У матерей с суицидальным поведением преобладали депрессивные и истерические расстройства. Развитие этих расстройств имеет тесную связь с психогениями.

Среди психосоматических заболеваний у матерей с суицидальным поведением преобладали гипертоническая болезнь и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

Обнаружен широкий спектр соматовегетативных нарушений. В группе матерей с суицидальным поведением достоверно чаще доминировали кардиалгии, вазомоторные реакции, дисфункции желудочно-кишечного тракта и нарушения пищевого поведения.

Клиническая выраженность психических и соматовегетативных расстройств в структуре созависимости находится в реципрокных отношениях с клиническими особенностями аддиктивной патологии. Отмечается перенос невротических стилей поведения на иные сферы жизнедеятельности. Длительное пребывание матерей в актуальной и эмоционально значимой психотравмирующей ситуации, выступающей в качестве дистресса и корреспондирующей со степенью выраженности психопатологической симптоматики, позволяют квалифицировать психические расстройства как пролонгированные невротические реакции и невротические состояния депрессивного, истероформного и эксплозивного типов с соматоформными проявлениями.

Полученные результаты могут быть полезны для разработки целенаправленных эффективных программ профилактики и коррекции психических расстройств и суицидального поведения у матерей аддиктивных больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Состояние психической дизадаптации и их компенсация. – М.: Наука, 1976. – 272 с.
2. Ахметшина Р.Р. Состояние здоровья и особенности медицинской реабилитации подростков, родители которых страдают алкоголизмом: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2003. – 136 с.
3. Добровольская Ю.В. Пограничные психические расстройства у матерей наркозависимых подростков: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 156 с.
4. Москаленко В.Д. Взрослые дети больных зависимостями – группа множественного риска // Наркология. – 2009. – № 2. – С. 76-84.
5. Наследов А.Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. – СПб.: Питер, 2005. – 416 с.
6. Сахаров А.В. Роль алкогольного фактора в суицидальном поведении в Восточном Забайкалье: дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2007. – 140 с.
7. Солдаткин В.А. Криминогенность, виктимность и суицидогенность при патологическом влечении к азартным играм // Вопросы наркологии. – 2009. – № 3. – С. 52-59.
8. Чирко В.В., Демина М.В. Родители больных наркоманией: психопатология созависимости (1 сообщение) // Вопросы наркологии. – 2005. – № 2. – С. 19-29.
9. Шемчук Н.В. Патологическое влечение к азартным играм в структуре сочетанной психической патологии // Вопросы наркологии. – 2007. – № 4. – С. 66-72.
10. Kohlen D. Psychiatric services for women. Women and mental health. – London, 2000. – P. 218-232.
11. Luban-Plozza B., Poldinger W. Psychosomatic disorders in general practice. Theory and experience. – Basel: Roche, 1985. – 292 p.
12. Smari J., Arason E., Hafsiensson H., Ingimarsson S. Unemployment, coping and psychological distress // Scan. J. Psychol. – 1997. – Vol. 38, № 2. – P. 151-156.

**Бисалиев** Рафаэль Валерьевич, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя наркологического учебно-научно-лечебного центра ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@asnranet.ru

УДК 616.98-084:612.017.1

© Х.М. Галимзянов, Ю.В. Ишков, 2010

**Х.М. Галимзянов, Ю.В. Ишков**

### **ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ЛИЦ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ И ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Уровень санитарно-гигиенической грамотности подследственных и осужденных весьма низкий: более 50% лиц, содержащихся в учреждениях ФСИН России, не имеют четких представлений о путях заражения ВИЧ-инфекцией. Повышение уровня санитарно-гигиенической культуры, медико-гигиенических знаний у лиц, содержащихся в следственных изоляторах и исправительных учреждениях, сотрудников этих учреждений имеет первостепенное значение для пенитенциарного здравоохранения. Необходимо активизировать санитарно-просветительную работу среди контингента и сотрудников ФСИН России. Особое внимание при проведении лекций, семинаров медицинскими работниками следственных изоляторов и исправительных учреждений следует обратить на пропаганду здорового образа жизни, профилактику ВИЧ-инфекции среди контингента и персонала этих учреждений.

**Ключевые слова:** профилактика ВИЧ-инфекции, ВИЧ-инфицированные заключенные (осужденные), пенитенциарная система, исправительные учреждения, Российская Федерация, зарубежные страны.

H.M. Galimzyanov, Yu.V. Ishkov

## THE PECULIARITIES OF HIV-INFECTION PROPHYLAXIS AMONG PERSONS BEING KEPT IN THE CORRECTIVE ESTABLISHMENTS OF RUSSIA AND FOREIGN COUNTRIES

The level of sanitary – hygienic knowledge of persons in prisons and other special establishments is rather low: more than 50% of them do not know about the ways of contamination by HIV-infection. The rise of level of sanitary – hygienic knowledge has a great meaning for penitentiary health service: lectures, seminars, propaganda of healthy way of life, prevention and prophylaxis of HIV-infection among persons and workers of such establishments.

**Key words:** prophylaxis, HIV-infection, prisoners, penitentiary system, corrective establishment, Russia, foreign countries.

С 1981 г. (за 20 лет со времени открытия ВИЧ) ВИЧ-инфекция из первичных очагов – США и Центральной Африки стремительно распространилась практически во всех странах мира [3, 9, 15].

Для России ВИЧ-инфекция и ее быстрое распространение среди населения страны является глобальной проблемой. Характеризуя ситуацию по распространению ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации и в отдельных регионах страны, отметим следующее.

ВИЧ-инфекция распространена широко и может встречаться повсеместно. В то же время ВИЧ-инфекция крайне неравномерно встречается в различных географических районах, возрастных и социальных группах населения. Чаще обнаруживается в крупных населенных пунктах и среди угрожаемых контингентов населения, к которым принадлежат лица, вводящие наркотики внутривенно; мужчины, вступающие в половые связи с мужчинами, лица, часто меняющие половых партнеров. В связи с особенностями передачи ВИЧ-инфекция поражает преимущественно лиц молодого возраста. В последние годы ВИЧ-инфекция стала регистрироваться и среди детей, заражение которых произошло от ВИЧ-инфицированных матерей во время беременности и родов [1, 12].

Эпидемиологическая обстановка в учреждениях, исполняющих наказание, характеризуется увеличением числа ВИЧ-инфицированных. Несмотря на быстрый рост количества ВИЧ-инфицированных в местах лишения свободы, вопрос о создании для этих осужденных отдельных исправительных учреждений, как показали последние изменения, внесенные в УИК РФ, не рассматривается. Л.В. Комарова пишет о том, что в соответствии с изменениями на 21 февраля 2001 г., внесенными в УИК РФ, категория ВИЧ-инфицированных осужденных оказалась вне лечебных исправительных учреждений, т.е. они должны содержаться вместе с другими осужденными в исправительных колониях общего типа [5].

Следует отметить, что большинство государств идет по пути создания отдельных учреждений (отдельных блоков, участков в тюрьмах) для ВИЧ-инфицированных осужденных.

Необходимо учитывать, что «эпидемия ВИЧ-СПИДа в тюрьмах проявляется острее, носит более агрессивный характер, чем в обществе в целом. Тюрьмы стали местом, где развиваются инфекционные заболевания с повышенной устойчивостью к лекарственным средствам» [2].

Места лишения свободы являются зоной повышенного риска заноса и распространения ВИЧ-инфекции. Несмотря на достаточную изолированность пенитенциарной системы, эпидемическое неблагополучие в ее учреждениях может послужить одной из причин пускового развития эпидемии ВИЧ-инфекции среди населения, проживающего на конкретной территории [14].

Чрезвычайно острой остается проблема обеспечения терапии ВИЧ-инфицированных, находящихся в пенитенциарной системе. По данным, полученным от субъектов Российской Федерации, в государственных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний по состоянию на 01.11.2007 г. находится 41500 ВИЧ-инфицированных, из них охвачено диспансерным наблюдением 40710 человек, что составляет 98%. Проведено обследований на вирусную нагрузку 19283 и по определению иммунного статуса – 24297, то есть практически половина ВИЧ-инфицированных имеет по одному обследованию на иммунный статус и вирусную нагрузку. Также весьма серьезной остается проблема приверженности антиретровирусной терапии (АРВ-терапии) и отказов пациентов от нее. В 2007 г. 2771 ВИЧ-инфицированный прервал курс АРВ-терапии по различным причинам.

Продолжается рост заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в России. Уровень резистентности (устойчивости к лекарственным препаратам) является очень высоким, особенно у заключенных и больных, ранее проходивших лечение. Факторы, связанные с резистентностью, включали предыдущее лечение туберкулеза более 4 недель, курение (в случае устойчивости к изониазиду), наличие полостей на рентгенограмме грудной клетки и тюремное заключение [23].

Употребление инъекционных наркотиков широко распространено и вызывает особую озабоченность в связи с возможностью передачи ВИЧ и других заболеваний, таких как гепатит В и гепатит С. Это связано с тем, что те, кто употребляет наркотики инъекционным путем в исправительных учреждениях, как правило, пользуются общими иглами и шприцами, что является одним из самых «эффективных» путей передачи ВИЧ и сопряжено даже с большим риском заражения, чем при половых сношениях. Пронести иглы и шприцы в исправительное учреждение намного сложнее, чем пронести наркотики, и поэтому игл и шприцев не хватает. Обычно в

распоряжении довольно многочисленного контингента заключенных, употребляющих инъекционные наркотики, имеется лишь небольшое количество игл. В результате заключенные – наркоманы часто пользуются общими иглами: одну иглу могут использовать 15-20 человек [2].

Многие исследования указывают на тесную связь заключения и распространения инфекционных болезней. В нескольких случаях было обнаружено распространение ВИЧ-инфекции в процессе тюремного заключения. К. Kerpler и Н. Stöver описывают ситуацию в женской тюрьме Фехта (Нижняя Саксония). Принято решение о предоставлении в исправительных учреждениях стерильных шприцев и игл внутривенным наркоманам [20].

Исследования ученых из США показали, что почти 1,4 млн. мужчин находятся в заключении в федеральных тюрьмах и тюрьмах штатов в США. Показатели заболеваемости заключенных ВИЧ-инфекцией в тюрьмах США значительно выше аналогичных показателей среди гражданского населения, что говорит о возможности передачи ВИЧ внутри тюрем в результате сексуального насилия [22].

Р. Winsbury был проведен анализ распространенности ВИЧ-инфекции в тюрьмах Сенегала (Африка). Отмечено, что уровень выявления ВИЧ-инфекции у заключенных в тюрьмах выше, чем у местного населения. На конференции в Дакаре было также обращено внимание ученых на тот факт, что заключенные в тюрьмах не имеют доступа к презервативам. Ученые утверждают, что у лиц, заключенных в места лишения свободы, должно быть соблюдено право заниматься сексом с использованием презервативов и право на оказание им необходимой медицинской помощи в случае заражения их ВИЧ-инфекцией [25].

Г. Betteridge указывает, что жизнедеятельность заключенных затруднена отсутствием доступа к профилактике ВИЧ-инфекции, необходимому уходу, лечению и поддержке. Лишение заключенных способов защиты от ВИЧ-инфекции и невозможность обеспечить заключенных, живущих с ВИЧ-инфекцией, необходимым уходом, лечением и поддержкой, равноценной той, что имеется в обществе, нарушает соблюдение международных норм по правам человека. Заключенные в тюрьме подвергаются опасности заражения ВИЧ [17].

В тюрьме Гленочил в Шотландии произошла вспышка ВИЧ-инфекции среди инъекционных наркоманов. Данные, основанные на результатах исследований и времени поступления в тюрьму, показывают, что окончательно имели место восемь случаев заражения ВИЧ-инфекцией в тюрьме в первой половине 1993 г. Причиной заражения явилось применение лицами, употребляющими наркотики, общих шприцев и игл. Необходимы профилактические меры для предупреждения дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции [24].

Характеризуя вспышку ВИЧ-инфекции, которая произошла в литовской тюрьме Алитус, следует, прежде всего, отметить, что число людей, употребляющих наркотики в литовских тюрьмах, каждый год растет. В начале 2001 г. 1010 человек стояло на учете в наркологическом диспансере; в то время это составляло 8,8% всех заключенных; в 2002 г. – 12,25%, в 2003 г. – 13,3%. Доступность наркотических средств, злоупотребление запрещенными препаратами, использование общих игл и шприцев в одном из четырнадцати исправительных учреждений – тюрьме строгого режима Алитус – привели к вспышке ВИЧ-инфекции весной 2002 г. 300 заключенных, зараженных ВИЧ, были выявлены во время добровольного тестирования [18].

Ученые в США утверждают, что особенно быстро происходит распространение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных заключенных. Так, в тюрьмах США наблюдались вспышки туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных заключенных. Данные исследований показали, что *M. tuberculosis* могут быстро распространяться среди ВИЧ-инфицированных заключенных и передаваться их посетителям и служащим тюрьмы. При этом происходит распространение туберкулеза среди населения [21].

Единственным барьером, который в обозримом будущем может сыграть роль в замедлении темпов развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России, является обучение населения безопасному в плане заражения ВИЧ поведению. Обучение наркоманов целесообразно проводить в местах их лечения по поводу зависимости от психотропных веществ и в медицинских стационарах, куда они попадают на лечение. Целесообразно организовать обучение и в местах отбывания наказаний, куда рано или поздно попадает большая часть наркоманов. Наркоманам следует рекомендовать использовать только стерильные или индивидуальные шприцы, индивидуальные сосуды для приготовления растворов [10].

Основными методами профилактики ВИЧ-инфекции являются обучение населения (начиная со школьного возраста) правильному половому поведению, ограничению числа половых партнеров и правилам безопасного секса (использованию презервативов), а также создание профилактических программ, направленных на предотвращение употребления и дальнейшего распространения наркотиков, снижение вреда от их применения [7].

И.Е. Таджиев в своей работе отмечает, что «показана эффективность профилактической работы в угрожаемых по ВИЧ-инфекции группах населения: с улучшением информированности о ВИЧ/СПИДе сохраняется низкий уровень навыков безопасного полового поведения при отсутствии привычной его практики» [13].

Персонал учреждений проявляет излишнюю осторожность по отношению к ВИЧ-инфицированным, которая, в свою очередь, ведет к их повышенной изоляции по сравнению с остальными заключенными и более жестокому обращению. Это создает у заключенных чувство безысходности и брошенности обществом, что еще более усиливается отсутствием какого-либо лечения. Нижегородская область является одним из шести регионов России, которые лидируют по количеству ВИЧ-инфицированных в учреждениях УИС» [11].

Учеными в Гане было предпринято исследование, чтобы оценить распространенность ВИЧ, вируса гепатита В, вируса гепатита С и сифилиса среди заключенных и офицеров в тюрьмах Нсаван и Аккры. Заключенные и офицеры в 3 из 46 тюрем в Гане находились под наблюдением с мая 2004 г. по май 2005 г. На 281 заключенного, прошедшего обследование, частота положительного результата на ВИЧ составила 19,2%, HBsAg – 17,4%, HCV – 19,2% и положительные результаты обследования на сифилис были отмечены в 11%. Из 82 обследованных офицеров частота положительного результата на ВИЧ составила 8,5%; на HBsAg – 3,7%, HCV – 23,2% и сифилиса – 4,9%. Данные указывают на более высокую частоту обнаружения ВИЧ и HCV как у заключенных, так и у офицеров тюрем, по сравнению с населением Ганы, что может свидетельствовать о вероятной передаче этих вирусов в тюрьмах Ганы, связанных с внутривенным введением наркотических средств, небезопасным сексуальным поведением и татуировок, что характерно для тюрем всего мира [16].

Заключенные в Южной Африке сталкиваются с проблемами скученности, насилия и плохого питания. В последнее время ко всему этому добавилась повышенная угроза заражения ВИЧ-инфекцией. Факторы, способствующие повышенному уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией, включают неудовлетворительные условия для деятельности медицинской службы, недостаток презервативов и дезинфектантов. Массовое обследование заключенных не всегда доступно; обучение мерам профилактики ВИЧ-инфекции ограничено; раннее освобождение заключенных с поздней стадией СПИДа не разрешено. Препятствия на пути внедрения эффективных методов профилактики ВИЧ включают: бюрократические препятствия, нехватку ресурсов, нежелание тюремных властей заниматься вопросом профилактики ВИЧ в тюрьмах [19].

Говоря о социальной помощи и поддержке осужденных, включая и ВИЧ-инфицированных лиц, нуждающихся в оказании медицинской помощи, следует отметить, что в декабре 2007 г. в шести регионах России – Иркутской, Томской, а также Челябинской, Воронежской, Тверской областях и Республике Татарстан – откроются первые социальные бюро, которые будут работать с потребителями инъекционных наркотиков, осужденными, готовящимися к освобождению и уже освободившимися, а также с людьми, живущими с ВИЧ. Цель проекта, осуществляемого при поддержке Федеральной службы исполнения наказаний, СПИД-центров, областных и муниципальных органов социальной защиты и ряда общественных организаций, – обеспечить доступ представителей уязвимых групп к необходимым видам помощи: медицинскому уходу, психологической и социальной поддержке, восстановлению документов и т.д., – способствуя тем самым ресоциализации этих лиц и их адаптации к жизни в обществе, а также профилактике преступности, в том числе рецидивной [6].

Важным мероприятием в Минюсте России явилась международная конференция «Охрана здоровья в тюрьмах». Мероприятие состоялось в 2003 г. под эгидой Министерства юстиции и Министерства здравоохранения Российской Федерации, Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения. Основной задачей, отметили участники конференции, стала интеграция, взаимодействие учреждений государственного здравоохранения и медицинских подразделений учреждений и органов УИС. Несмотря на снижение численности ВИЧ-инфицированных в учреждениях УИС, проблема борьбы с вирусом иммунодефицита остается актуальной [8].

В ФГУ СИЗО-1 («Кресты») и ФГУ СИЗО-5 г. Санкт-Петербурга было проведено анонимное анкетирование подследственных мужчин и женщин. Всего проанкетировано 95 подследственных мужчин и 92 подследственных женщины. Социологический опрос спецконтингента показал, что средний возраст подследственных мужчин – 29,4 года, женщин – 32,7 года.

Данные, приведенные в таблице 1, указывают на то, что все опрошенные имеют определенное представление о путях заражения ВИЧ-инфекцией. Тем не менее, представления подследственных мужчин и женщин весьма не полны.

Наибольшее число опрошенных называют следующие пути заражения ВИЧ-инфекцией: половым путем – 85,3% мужчин и 86,9% женщин, через загрязненные кровью шприцы, иглы – 81,0% и 81,5%, при переливании крови (либо ее компонентов) – 68,4% и 76,1%, при использовании многоразовых игл для татуировки – 52,6% и 65,2%, при использовании лезвий для бритья, которыми ранее брился инфицированный больной – 38,9% и 56,5%. Некоторые респонденты указывают другие пути заражения ВИЧ-инфекцией: 1,1% мужчин и 3,3% женщин – при использовании общей посуды; 2,1% мужчин – при рукопожатии и поцелуе (женщины такой путь заражения не называют); 4,2% и 7,6% – при укусах насекомых; 3,1% и 3,3% – при использовании совместно с инфицированным лицом туалета, ванны и гигиенических средств; 2,1% мужчин – при кашле и чихании (женщины такой путь заражения не называли) [4].

Таким образом, уровень санитарно-гигиенической грамотности подследственных весьма низкий: более 50% – подследственных не имеют четких представлений о путях заражения ВИЧ-инфекцией.

Примерно такие же статистические данные получены автором и при анкетировании осужденных в местах лишения свободы.

Повышение уровня санитарно-гигиенической культуры, медико-гигиенических знаний у подследственных и осужденных, содержащихся в учреждениях ФСИН России, сотрудников этих учреждений имеет приоритетное значение для пенитенциарного здравоохранения. Целесообразно активизировать санитарно-просветительную работу среди контингента и сотрудников ФСИН России. Особый акцент при проведении лекций, семинаров – на пропаганду здорового образа жизни, профилактику ВИЧ-инфекции.

**Распределение подследственных в зависимости от их представлений  
о путях инфицирования ВИЧ-инфекцией (в % к итогу)**

Пути инфицирования	Удельный вес	
	Следственный изолятор – 1	Следственный изолятор – 5
	Мужчины	Женщины
Половым путем	85,3	86,9
При переливании крови (либо ее компонентов)	68,4	76,1
Через загрязненные кровью шприцы, иглы	81,0	81,5
При использовании общей посуды	1,1	3,3
При рукопожатии и поцелуе	2,1	-
При укусах насекомых	4,2	7,6
При использовании многоразовых игл для татуировки	52,6	65,2
При использовании совместно с инфицированным лицом туалета, ванны и гигиенических средств (мыло, полотенце, расческа)	3,1	3,3
Использование лезвий для бритья, которыми ранее брился инфицированный больной	38,9	56,5
При кашле и чихании	2,1	-
Иначе	5,3	3,3

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева Е.Е., Гаврилов А.Е., Галимзянов Х.М. [и др.]. ВИЧ-инфекция и СПИД – ассоциированные заболевания // Учебное пособие. – Астрахань, 2004. – 332 с.
2. Боллини Паола. ВИЧ в тюрьмах. Практическое пособие (для пенитенциарных систем новых независимых государств). ВОЗ. Европейское бюро. – Швейцария: «ФорМед». – 2001. – 312 с.
3. Зигаленко Д.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика, особенности распространения и профилактика ВИЧ-инфекции у военнослужащих: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 206 с.
4. Ишков Ю.В. Медицинские и организационные проблемы охраны здоровья лиц, содержащихся в следственных изоляторах, осужденных к лишению свободы, и сотрудников пенитенциарных учреждений: моногр. – Астраханский государственный технический университет, 2008. – 216 с.
5. Комарова Л.В. Правовое регулирование исполнения наказания в лечебных исправительных учреждениях: автореф. дис. ... канд. юрид. наук. – Краснодар, 2001. – 25 с.
6. Кудрявцева В.Н., Эминова В.Е. Криминология. Учебник – М., 1999. – 600 с.
7. Лобзин Ю.В. Жданов К.В., Пастушенков В.Л. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 144 с.
8. Лукьянова Е. Охрана здоровья в тюрьмах // Преступление и наказание. – 2003. – № 12. – С. 12-13.
9. Нгуен Тхи Тху Зьонг. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ/СПИД-инфекции в регионах с различными социально-экономическими и природными условиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 22 с.
10. Покровский В.В., Ладная Н.Н. Инфекция, вызываемая вирусом иммунного дефицита человека в России в 1999 году // ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. – 2000. – № 16. – С. 19-22.
11. Профилактика ВИЧ/СПИДа в местах лишения свободы Нижегородской области: практическое пособие. – Н. Новгород, 2000. – С. 3.
12. Сячина Е.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты ВИЧ-инфекции в Иркутской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2005. – 19 с.
13. Таджиев И.Е. Предупреждение распространения ВИЧ-инфекции в Астраханской области: дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2000. – 184 с.
14. Тюменцев А.Т. Характеристика предпосылок, определяющих развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в условиях пенитенциарной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2002. – 18 с.
15. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными форм туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 21 с.
16. Adjei A.A., Armah N.B., Gbagbo F. [et al.]. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and syphilis among prison inmates and officers at Nsawam and Accra, Ghana // J. Med. Microbiol. – 2006. – May 55. – Pt. 5. – P. 593-597.
17. Betteridge G. Bangkok 2004. Prisoners' health and human rights in the HIV/AIDS epidemic. HIV AIDS Policy Law Rev. – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 96-99.
18. Caplinskiene I., Caplinskis S., Griskevicius A. Narcotic abuse and HIV infection in prisons. Medicina (Kaunas). – 2003. – Vol. 39, № 8. – P. 797-803.

19. Goyer K.C., Gow J. Alternatives to current HIV/AIDS policies and practices in South African prisons. J Public Health Policy. – 2002. – Vol. 23, № 3. – P. 307-323.
20. Keppler K., Stöver H. Transmission of infectious diseases during imprisonment--results of a study and introduction of a model project for infection prevention in Lower SaxonyGesundheitswesen. – 1999. – Vol. 61, № 4. – P. 207-213.
21. McLaughlin S.I., Spradling P., Drociuk D. [et al.]. Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis among congregated, HIV-infected prison inmates in South Carolina, United States. Int J Tuberc Lung Dis. – 2003. – Vol. 7, № 7. – P. 665-672.
22. Pinkerton S.D., Galletly C.L., Seal D.W. Model-Based Estimates of HIV Acquisition Due to Prison Rape. Prison J. – 2007. – Vol. 87, № 3. – P. 295-310.
23. Ruddy M., Balabanova Y., Graham C. [et al.]. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. Thorax. – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 130-135.
24. Taylor A., Goldberg D., Emslie J. [et al.]. Outbreak of HIV infection in a Scottish prison. BMJ. – 1995. – Vol. 310, № 6975. – P. 289-292.
25. Winsbury R. AIDS in prisons. // AIDS Anal Afr. – 1999. – Vol. 10, № 3. – P. 10-11.

**Галимзянов** Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрав», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Ишков** Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрав», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 39-41-27, e-mail: juvish@rambler.ru

УДК 616.157.078

© П.Г. Джувалыков, Д.С. Кадочников, 2010

**П.Г. Джувалыков, Д.С. Кадочников**

## **МИКРОФЛОРА ТРУПНОЙ КРОВИ**

ГУЗ Астраханской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»  
ФГУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы», г. Москва

В проведенном исследовании проанализирован видовой состав микрофлоры трупной крови, взятой от 2054 трупов, а также соотношение групп микроорганизмов в зависимости от времени взятия крови и причины смерти. Обнаружено, что в большинстве случаев высеваются стафилококки, но по скорости распространения микроорганизмов в трупной крови преобладающее значение имеют стрептококки и анаэробы.

***Ключевые слова:** микрофлора, давность получения крови, причины смерти.*

P.G. Djuvalyakov, D.S. Kadochnikov

## **THE MICROFLORA OF CADAVEROUS BLOOD**

The given investigation represents the results of analysed specific content of cadaverous blood taken in 2054 cadavers and also the correlation of microorganism groups in dependence on time of blood receiving and reasons of death. It was found out that in the most cases there may be revealed staphylococci but according to speed of distribution of microorganisms in cadaverous blood the predominant meaning may have streptococci and anaerobes.

***Key words:** microflora, remote blood receiving, cause of death.*

В проведенном нами исследовании представлены суммарные данные о микрофлоре, выделенной при исследовании крови 2054 трупов.

Кровь от каждого трупа исследовали однократно. Исследования проводили в стандартных цилиндрических флаконах на 250 мл. Во флаконы опускали специальные пробирки длиной 70 и диаметром 22 мм. Флаконы с пробирками закупоривали пробками и стерилизовали в сухожаровом шкафу. Далее во флаконы разливали по 50 мл 0,15% водного агар-агара, а в пробирки по 12 мл концентрированной питательной среды: аминокептид – 100 мг, глюкоза – 2,0 мг, поваренная соль – 2,0 мг. рН сред составлял 7,4-7,5. Флаконы стерилизовали в течение 30 минут. Далее при посеве стерильной пипеткой вносили 5 мл крови. Кровь выливали из пипетки по стенке флакона, а затем тщательно перемешивали ее с водным агаром. Через 30-40 минут, в течение которых происходит гемолиз, флакон наклоняли. При этом концентрированная среда выливалась из пробирки и перемешивалась с гемолизированной кровью. После один из флаконов помещали в термостат, второй – культивировали при комнатной температуре. Через 24 часа производили пересев из флаконов на чашки с агаром. Пересевы культивировали при той же температуре, как и флаконы, из которых был произведен посев. Через 48 часов осуществ-

ляли приготовление, окраску по Граму и микроскопию мазков из содержимого флаконов, а также изучали чашки с высевами [1].

На первом месте находятся представители кокковой группы, которые составляют более 60% всех культур. Преобладающее положение в этой группе занимают белый стафилококк и различные виды стрептококков.

Таблица 1

**Микрофлора трупной крови**

Микроорганизмы	Количество культур	%
Стафилококки	139	35,5
Стрептококк	40	10,1
Стафилококк + стрептококк	29	7,4
Энтерококки	3	0,9
Сарцины, грубые кокки	27	6,9
Аэробные споровые палочки	49	12,4
Анаэробы	45	11,6
Бактерии кишечной группы	5	1,3
Плесневые грибы, дрожжи	3	0,9
Дифтероиды	9	2,3
Психрофильная флора	13	3,3
Разнообразная флора	29	7,4
Всего	391	100,0

Вместе с тем, состав выделенной флоры более разнообразен. В частности, нами выделены смешанные стафило-стрептококковые культуры, 45 штаммов анаэробов и 13 психрофильных культур. Это объясняется как своеобразием исследуемой крови (по давности забора и причин смерти), так и особенностями методики исследования. Так, культуры анаэробов были выделены в основном из крови, взятой в сроки 12-24 часа после смерти. Обнаружение стафилококка в сочетании со стрептококком, а также разнообразной флоры имело место преимущественно при травмах. Благодаря применению методики культивирования посевов при двух температурах, стало возможным выделение психрофильных микроорганизмов.

В таблице 2 представлена микрофлора трупной крови в разные сроки (суточного диапазона) после смерти, а в таблице 3 – при разных ее причинах. Наиболее характерным и существенным является закономерное с течением времени повышение высеваемости анаэробных палочек, представляющих собой типичных обитателей кишечника человека.

Таблица 2

**Микрофлора трупной крови, взятой в разные сроки после смерти  
(в суточном диапазоне)**

Микроорганизмы	Время взятия крови после смерти, ч				Всего
	2-6	6-12	12-18	18-24	
Стафилококк белый	36	19	5	3	63
Стафилококк золотистый	3	2	-	-	5
Стрептококк гемолитический	1	1	1	-	3
Стрептококк негемолитический	3	1	2	-	6
Стрептококк зеленящий	1	-	-	-	1
Энтерококк	-	1	-	-	1
Стафилококк + стрептококк	1	2	-	-	3
Сарцины, грубые кокки	7	6	1	-	14
Аэробные споровые палочки	12	5	3	3	23
Анаэробы	2	5	7	6	20
Психрофилы	2	-	-	-	-
Разнообразная флора	2	2	2	-	6
Всего	70	44	21	12	147
Количество исследований	1155	514	187	41	1897

По-видимому, после смерти человека анаэробные микроорганизмы способны распространяться за пределы кишечного тракта значительно быстрее других микроорганизмов, составляющих микрофлору кишечника. При этом происходит интенсивное размножение анаэробных микроорганизмов и их прорыв в кровяное русло, о чем свидетельствует столь резкий скачок высеваемости – с 2,9 до 11,4%, а затем – до 50%. С другой стороны, в первые часы после смерти, даже при открытых травмах, когда неминуемо происходит интенсивное загрязнение раны, обнаружить анаэробы в трупной крови удастся весьма редко. Это становится особенно наглядным, если сравнить частоту выделения анаэробов при смерти от отравления алкоголем и при травмах (соответственно



26,5 и 5,9%, табл. 3). То есть, несмотря на то, что при травмах возможности инфицирования трупа анаэробной флорой резко возрастают, и в данном случае решающее значение имеет время, необходимое для размножения анаэробов и их распространения по организму с кровью.

Микрофлора трупной крови при травмах имеет еще одну характерную особенность, связанную с высоким процентом выделения культур стрептококка.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что количественный и качественный характер микробного обсеменения трупной крови зависит от влияния ряда факторов: причины смерти, наличия травматических повреждений и их характер, давности смерти.

Таблица 3

**Микрофлора трупной крови при различных причинах смерти**

Причины смерти	Инфаркт миокарда, острая ССН	Кровоизлияние в мозг	Механическая асфиксия	Отравление алкоголем	Травмы	Прочие причины	Всего
Получен рост микробов	167	14	34	23	58	6	302
Стафилококки	82	7	13	8	12	2	124
Стрептококки	11	2	2	1	12	1	29
Стафилококки и стрептококки	3	-	1	2	14	-	20
Сарцины, грубые кокки	18	-	1	1	1	-	21
Аэробные споровые палочки	26	2	6	2	4	-	40
Анаэробы	16	1	6	9	2	-	34
Бактерии кишечной группы	2	-	-	-	1	2	5
Психрофилы	2	-	1	-	10	-	13
Прочие микробы	7	2	4	-	2	1	16
Количество трупов	1521	91	169	110	108	55	2054

Несмотря на явное преобладание в микрофлоре трупной крови стафилококка, универсальное ее обсеменение дает чаще стрептококк, который, особенно при травмах быстрее, чем другие микробы распространяется по трупу, обсеменяя его ткани. Кроме того, с течением времени резко возрастает роль анаэробов в обсеменении тканей трупа.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ремизов П.И. Методы микробиологических исследований в Советской Армии и Военно-Морском Флоте. – Ленинград: ВМедА, 1978. – 426 с.

**Джуваляков** Павел Георгиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины и правопедения ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», начальник ГУЗ Астраханской области «Бюро судебно-медицинский экспертизы», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ф. Энгельса, 10, тел. (8512) 34-30-18, e-mail: fred3@astranet.ru

**Кадочников** Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела науки Федерального государственного учреждения Росздрава «Российский центр судебно-медицинской экспертизы», Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 123/13, тел. (8495) 946-02-76, добавочный 136

УДК 616.61.002.234:616.441-006.5  
© М.П. Иноземцева, П.В. Иноземцев, 2010

**М.П. Иноземцева, П.В. Иноземцев**

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНОЙ С LUPUS-НЕФРИТОМ  
НА МНОГОЛЕТНЕМ ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»  
ООО «Центр Диализа Астрахань»

Представлено клиническое наблюдение больной с lupus-нефритом на многолетнем программном гемодиализе. Помимо клиники системной красной волчанки, имелись выраженные проявления остеопороза, возникшего вследствие вторич-

ного гиперпаратиреоза на фоне терминальной хронической почечной недостаточности. Несмотря на тяжелое течение системной красной волчанки, больная прожила на лечении программным гемодиализом 10 лет.

**Ключевые слова:** *lupus-нефрит, программный гемодиализ.*

M.P. Inozemtseva, P.V. Inozemtsev

### CLINICAL OBSERVATION OF THE PATIENT WITH LUPUS-NEPHRITIS USING PERENNIAL PROGRAM HEMODIALYSIS

The clinical observation of patient with lupus-nephritis using perennial program hemodialysis is given in the article. Besides presence of lupus erythematosus there were found out the manifestations of osteoporosis appeared as the result of secondary hyperparathyreosis on the base of terminal chronic renal insufficiency. In spite of severe course of systemic lupus erythematosus the patient lived during 10 years thanks to the treatment of program hemodialysis.

**Key words:** *lupus-nephritis, program hemodialysis.*

Системная красная волчанка (СКВ, болезнь Либмана-Сакса) (лат. *system lupus erythematosus*) – диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением соединительной ткани и ее производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла [3, 4, 5, 8]. Люпус-нефрит расценивается как классический пример иммунокомплексного повреждения сосудистого русла циркулирующими комплексами антиген/антитело-ДНК комплексами.

В генезе люпус-нефрита участвует множество факторов, связанных с различными структурными компонентами почек, что обуславливает разнообразие морфологических изменений и вовлечение в патологический процесс практически всех отделов экскреторной системы. Иммунные комплексы являются основным повреждающим агентом и всегда выявляются при люпус-нефрите. В состав иммунных комплексов входят антитела к различным компонентам ДНК – нуклеосомам, гистону и др. На клеточных мембранах почечных структур выявляются рецепторы к этим антителам. На поверхности эпителиальных клеток канальцев выявляются рецепторы к Нр8, а базальные мембраны клубочков обладают рецепторами к гепарин-сульфату, коллагену IV-типа, фибронектину, ламинину. Наряду с этим активируется система комплемента [3, 4, 6].

Выделяют следующие формы волчаночного нефрита (М.М. Иванова, 1994): быстро прогрессирующий волчаночный нефрит (тяжелый нефротический синдром, злокачественная артериальная гипертензия, быстрое развитие почечной недостаточности); нефротическая форма гломерулонефрита (в отличие от неволчаночного нефрита, протеинурия менее выражена, чаще наблюдаются артериальная гипертензия и гематурия, менее выражена гиперхолестеринемия); активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом (протеинурия больше 0,5 г/сут, микрогематурия, лейкоцитурия); нефрит с минимальным мочевым синдромом – протеинурия меньше 0,5 г/сут, микрогематурия – единичные эритроциты в поле зрения, небольшая лейкоцитурия, артериальное давление нормальное [1, 7].

Почечный синдром при системной красной волчанке (СКВ) является одним из тяжелых проявлений болезни и характеризуется различными вариантами гломерулонефрита (ГН). Клинические признаки ГН выявляются у 50-70% больных СКВ, а морфологически – еще чаще [2, 6, 9, 10, 11].

Активный волчаночный нефрит развивается обычно в первые годы заболевания СКВ, при высокой иммунологической активности, во время одного из обострений болезни, чаще при остром или подостром (по классификации В.А. Насоновой) течении СКВ; особенно это касается подострого нефрита. Реже развитие тяжелого поражения почек наблюдается после 5-6-го года болезни. Более острые и активные формы наблюдаются в более молодом возрасте; старшему возрасту свойственно более спокойное течение нефрита, так и СКВ в целом. Это относится как к клиническим, так и к морфологическим вариантам.

Подострый волчаночный нефрит характеризуется бурным прогрессирующим течением, плохо поддается терапии и приводит к смерти большей части больных в первые 2 года. При других вариантах активного волчаночного нефрита, в отсутствие ранней почечной недостаточности, прогноз значительно более благоприятен, почечная недостаточность развивается обычно в достаточно поздние сроки. 10-летняя выживаемость таких больных составляет 68% [6].

Приведем клинический пример больной с хронической почечной недостаточностью (ХПН), обусловленной *lupus-нефритом*, получавшей лечение программным гемодиализом (ПГД) в течение 10 лет.

Больная К., 1957 г.р. Диагноз: Системная красная волчанка, хроническое течение, активность II степени с поражением кожи, сердца (митральная недостаточность + аортальный, митральный стеноз), почек (люпус нефрит), поражение ЦНС (энцефалопатия II степени, смешанного генеза)

Осложнения: терминальная ХПН III Б стадия. Лечение программным гемодиализом. Вторичные множественные кисты обеих почек. Симптоматическая гипертония. Уремическая миокардиодистрофия. Остеопороз, тяжелое течение, смешанного генеза (вторичный гиперпаратиреоз на фоне ХПН, стероидный, иммуновоспалительный).

Страдает СКВ с 1984 г, состоит на учете у ревматолога. В связи с ростом азотистых шлаков, после формирования артерио-венозной фистулы в 2000 г. начато лечение гемодиализом 3 раза в неделю. Из перенесенных заболеваний – гепатит, туберкулез, венерические заболевания отрицает. 10.11.06 г. – перелом ребра, 03.05.07 г. – перелом пяточной кости, 30.01.09 г. – перелом шейки бедра. Аллергическая сыпь на применение

пенициллина. Поводом для госпитализации в ревматологическое отделение, как правило, являются жалобы на боли в поясничной области, позвоночнике, повышение АД до 200 мм рт. ст., периодическое сердцебиение, давящие боли в сердце, головные боли.

Проведены обследования:

Общий анализ крови от 20.04.09 г.: гемоглобин 101 г/л, эритроциты  $3,3 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9, лейкоциты  $4,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 24%, моноциты – 8%, СОЭ – 70 мм/ч.

ЭКГ от 31.10.08 г.: Фибрилляция предсердий. Нормальная ЭОС. Гипертрофия левого желудочка.

ЭКГ от 06.04.09 г.: Синусовый ритм. ЭОС отклонена влево. Возможно, рубцовые изменения переднее – перегородочной области.

Биохимические исследования крови от 10.04.09 г. – 20.04.09 г.:  $\beta$ -липопротеиды 350 ед., холестерин 3,4 ммоль/л; общий билирубин 10,2 мкмоль/л, прямой 1,0 мкмоль/л, тимоловая проба 1,4 ед. аспартатаминотрансфераза 0,86 ммоль /гл, аланинаминотрансфераза 1,17 ммоль /гл, креатинин 614,2-620 мкмоль/л, общий белок 60 г/л, альбумины 32 г/л, глобулины 28 г/л, мочевины 32,8-36,8 ммоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль /л, натрий – 131,2 ммоль /л, кальций – 2,38 ммоль /л, фосфор – 2,29 ммоль /л, паратиреоидный гормон – 1000 ммоль /л.

Коагулограмма: протромбиновый комплекс 15,4 (94,16%), толерантность плазмы к гепарину 15,40; тромбиновое время 0,0 сек, фибриноген А 2,86, фибриноген В отрицательный. Эуглобулиновый фибринолиз 180 мин., фибриназа 63,0 сек.

УЗИ почек от 9.04.09 г.: Правая почка: контуры неровные, нечеткие;  $78 \times 39$  мм, паренхима 8,5 мм, чашечно-лоханочная система уплотнена, конкрементов нет.

Левая: контуры неровные, нечеткие;  $86 \times 45$  мм, чашечно-лоханочная система уплотнена, конкрементов нет.

Правая почка представлена множественными жидкостными образованиями с четким контуром, d от 7,0 до 19,0 мм. Паренхима дифференцируется не на всем протяжении, на видимых участках 8,0 повышенной эхогенности. Слева УЗИ – картина аналогичная, паренхима до 8 мм на визуализируемых участках.

УЗИ органов брюшной полости от 9.04.09 г. – печень: правая доля 136 мм, левая доля 45 мм, эхогенность нормальная, край ровный, воротная вена 9 мм, нижняя полая вена 19 мм, холедох 2,5 мм, структура однородная, внутрипеченочные желчные протоки умеренно уплотнены.

Желчный пузырь: с перегибом в теле,  $83 \times 20$  мм, стенки до 2 мм, в просвете лоцируется конкремент, L – 14,0 мм.

Поджелудочная железа: структура диффузно-неоднородная, контур ровный, эхогенность умеренно повышена, головка 25 мм, тело 13 мм, хвост 16 мм. Селезенка  $110 \times 40$ , venae Lienalis 6 мм.

Структура селезенки представлена множественными хаотично расположенными эхогенными структурами диаметром 2 мм, «звездное небо».

Консультация невролога от 13.04.09 г. Диагноз: Дисциркуляторная энцефалопатия II-III степени, смешанного генеза (токсическая, сосудистая). Вертеброгенная выраженная люмбалгия, мышечно-тонический синдром.

*Рекомендовано:* рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, при необходимости – анальгетики.

Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника. На снимках из-за выраженного диффузного остеопороза 3 стадии тела позвонков четко не просматриваются, складывается впечатление о наличии патологического перелома L3-L4, позвонков с их клиновидной деформацией. S-образная сколиотическая деформация позвоночника. Атеросклероз брюшной части аорты.

Рентгенография органов грудной клетки от 9.04.09 г. Многочисленные тени средние и мелкие с нечеткими наружными контурами. Легочный рисунок обогащен за счет перибронхиального склероза. Тень сердца умеренно расширена в поперечнике за счет левого желудочка. Восходящая часть, дуга, и нисходящая часть аорты уплотнена.

Обзорная рентгенограмма мочевой системы в положении стоя от 9.04.09 г. Теней R-позитивных конкрементов в почках и мочеточниках не обнаружено.

Ирригоскопия от 21.04.09 г. Признаки хронического спастического колита, преимущественно петлевых отделов. Дивертикулез сигмы, нисходящей ободочной кишки. Долихосигма. Правосторонний колоноптоз.

ФГДС от 21.04.09 г. Эзофагит абдоминального отдела пищевода. Поверхностный гастрит. Бульбит. Дюоденит.

Онколог от 24.04.09 г. Данных за онкопатологию не выявлено.

Гинеколог 23.04.09 г. Диагноз: менопауза.

ЭХО КГ от 28.08.08 г. АОРТА у корня уплотнена, не расширена (АО-3,8, N=2,0-3,7см), в восходящем отделе не расширена.

ЛЕВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ: увеличено (ЛП-4,6, N=2,0-4,0см)

АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН: створки уплотнены, кальцинированы, амплитуда раскрытия: 1,6.

ДОПЛЕР: характер потока на клапане в систолу ламинарный, градиент давления в систолу 4,2 (1,0) мм рт. ст.

**МИТРАЛЬНЫЙ КЛАПАН:** створки уплотнены, кальцинированы.

**ДОПЛЕР:** характер потока на митральном клапане в диастолу турбулентный, в систолу 6,3 (1,7). Площадь митрального отверстия 3 см<sup>2</sup>.

Трикуспидальный клапан: N

Клапан легочной артерии: N

Межпредсердная перегородка не утолщена (1,0 см), задняя стенка левого желудочка не утолщена (1,0 см), (N=0,7-1,1 см)

**ЛЕВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК:** полость не расширена. Диастолическая функция миокарда: измененный клапан. Систолическая функция миокарда: в норме.

Конечно-диастолический размер – 5,1 (N=4,0-5,5см), конечно-систолический размер 3,2 (N=2,5-3,8см), фракция выброса – 60%, конечно-диастолический объем – 148 мл, конечно-систолический объем – 57 мл, ударный объем – 76 мл.

**ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК:** полость не расширена, правое предсердие не увеличено.

Локальная сократимость миокарда ЛЖ и ПЖ: в норме.

Состояние перикарда в норме. Признаков легочной гипертензии нет. Систолическое давление легочной артерии – 25 мм рт. ст.

**Заключение:** Дилатация полости левого предсердия. Стенки аорты умеренно утолщены, уплотнены, кальцинированы. Амплитуда раскрытия на верхней границе нормы. Уплотнены створки митрального клапана, на створках клапана и на фиброзной части ав-кольца лоцируются крупные кальцинаты. На всех створках значительно ограничено движение и раскрытие клапана (S=3 см<sup>2</sup>). Градиент в диастолу на МК повышен, возможно, изменения на клапанах носит постэндокардиальный характер. Сократительная способность миокарда нормальная. Трикуспидальная регургитация и на клапане легочной артерии I степени. Митральная регургитация II степени.

Особо обращает на себя внимание выраженность проявлений остеопороза как следствие вторичного гиперпаратиреоза при терминальная ХПН. Биохимические показатели крови: кальций – 2,38 мм/л, фосфор – 2,29 мм/л, паратиреоидный гормон – 1000 мм/л. По данным ЭХО КГ: на створках клапана и на фиброзной части ав-кольца лоцируются крупные кальцинаты. На рентгенограмме пояснично-крестцового отдела позвоночника: признаки выраженного диффузного остеопороза 3 степени, патологический перелом L3-L4, позвонков с их клиновидной деформацией. S образная сколиотическая деформация позвоночника. Данные анамнеза: 10.11.06 г. – перелом ребра, 03.05.07 г. – перелом пяточной кости, 30.01.09 г. – перелом шейки бедра.

Следует отметить, что, несмотря на тяжелое течение СКВ, больная прожила на лечении программным гемодиализом 10 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бажина О.В. Клинико-иммунологические аспекты поражения почек при системных васкулитах и системной красной волчанке: дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2000. – 130 с.
2. Захарова Е.В., Муравьев О.В., Яковлева И.И. [и др.]. Трудности дифференциальной диагностики и лечения случая системной красной волчанки с быстро прогрессирующим гломерулонефритом // Нефрология и диализ. – 2006 – № 3. – С. 23-25.
3. Лучихина Е.Л. Причины неблагоприятных исходов при системной красной волчанке // Росс. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 19-23.
4. Оттева Э.Н. Современное течение и лечение системной красной волчанки: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Хабаровск, 2002. – 26 с.
5. Соловьев С.К. Эффективность интенсивной терапии у больных системной красной волчанкой с неблагоприятным жизненным прогнозом: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2000. – 101 с.
6. Тареева И.Е. Нефрология. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
7. Тареева И.В., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. [и др.]. Волчаночный нефрит в середине XX века и в начале XXI века // Терапевтический архив. Ежемесячн. научно-практич. и публицистич. журн. – 2001. – № 6. – С. 5-10.
8. Татарченко И.Л., Комаров В.Т. Системная красная волчанка и инфекционный эндокардит: грани сходства и различия // Терапевтический архив. Ежемесячн. научно-практич. и публицистич. журн. – 2002. – № 4. – С. 39-42.
9. Lewis E.J., Schwartz M.M. Pathology of lupusnephritis. // Lupus. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 31-38.
10. Weening J.J., Agati V.D., Schwartz M.M. [et al.]. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – № 15. – P. 241-250.
11. Zabaleta-Lanz M.E., Murioz L.E., Tapaner F.J. [et al.]. Further description of early clinically silent lupus nephritis // Lupus. – 2006. – Vol. 15, № 12. – P. 845-851.

**Иноземцева** Маргарита Петровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Иноземцев** Петр Васильевич, главный врач ООО «Центра Диализа Астрахань»

Г.Н. Афанасьева<sup>1,2</sup>, Т.Н. Панова<sup>1</sup>

## СЕЗОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ СМЕРТНОСТИ ОТ ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В Г. АСТРАХАНИ

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

Изучена сезонная динамика смертности от осложнений артериальной гипертензии в г. Астрахани за период 1983-2005 гг. и выделили месяцы высокого риска сердечно-сосудистых катастроф. При анализе 7716 случаев смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в стационаре установлено, что артериальная гипертензия вносит решающий вклад в показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за счет инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Смертность от осложнений артериальной гипертензии отличается по сезонам. Наибольшая смертность от осложнений артериальной гипертензии в стационаре в декабре и марте, наименьшая – в сентябре. Высокий риск кардиальных осложнений артериальной гипертензии в марте, мае, октябре и ноябре, наименьший – в сентябре. Высокий риск церебральных осложнений артериальной гипертензии в январе, марте и декабре, наименьший – в сентябре.

**Ключевые слова:** смертность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь, мозговой инсульт, сезонность.

G.N. Afanasyeva, T.N. Panova

## SEASONAL CHANGES OF DEATH RATE BECAUSE OF THE ARTERIAL HYPERTENSION COMPLICATIONS IN ASTRAKHAN

Seasonal dynamics of death rate from arterial hypertension (AH) in Astrakhan during 1983-2005 have been studied and pointed out months with high risk of cardiovascular complications. Analyzing 7716 cases of death from cardiovascular disease in hospital it was determined that AH contributed the most part to the death rate from cardiac infarction and cerebral stroke. Death rate from AH complications varies by seasons. The highest death rate from AH complications can be observed in hospital during December and March, the lowest in September. High risk of cardiac complications of AH is in March, May, October and November. The lowest is in September. High risk of cerebral complications of AH is in January, March and December, the lowest is in September.

**Key words:** death rate, arterial hypertension, ischemic heart disease (IHD), cardiac infarction, cerebrovascular disease (CVD), cerebral stroke, seasonal.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которое вносит решающий вклад в показатели смертности населения развитых стран вследствие фатальных осложнений, в первую очередь мозгового инсульта (МИ) и инфаркта миокарда (ИМ) [1].

Несмотря на осведомленность больных АГ и применения постоянного лечения, эффективно контролировать АД на уровне 140/90 мм рт. ст. удается лишь 5-17% [6], причинами являются чаще: наличие социально-экономических и бытовых проблем, гиподинамия, недостаточное снижение употребления алкоголя, продолжение курения, наличие метеозависимости АГ и др. [3]. Примерно 40% больных гипертензией ощущают влияние на их самочувствие изменение погоды [4].

О влиянии погоды на формирование сердечно-сосудистых катастроф в различные сезоны года, особенно в периоды резких ее колебаний, свидетельствуют многие литературные источники, указывающие сезонную динамику смертности от основных ССЗ [4]. К элементам, характеризующим погоду, относятся атмосферное давление, температура и влажность воздуха, ветер, грозы и другие явления. Многолетний режим погоды называется климатом данной местности. В разные сезоны года климат отличается. Человеческий организм реагирует на эти изменения сезонными колебаниями функций эндокринных желез, изменением артериального давления. Чем резче меняется погода, тем более выражена реакция организма человека.

Резким колебаниям барометрического давления, главным образом, в сторону его понижения, многие врачи придают значение фактора, способного вызвать разрывы патологически изменившихся сосудов. Резкое понижение влажности воздуха приводит к ухудшению кровообращения [2]. В литературе имеются многочисленные данные о влиянии температуры воздуха на появление метеотропных реакций. Так, по данным многих исследований, наибольшее число случаев смерти от ССЗ в холодное время года. По мнению авторов, такая «сезонность», помимо погодных причин, имеет и другие, достаточно обоснованные причины, как, например, малоподвижный образ жизни в холодное время года, которые приводят к обострению хронических заболеваний, в том числе и органов сердечно-сосудистой системы [5].

**Целью** настоящего исследования являлось изучение сезонной динамики смертности от основных осложнений АГ (ИМ, МИ) и выделить месяцы наиболее высокого риска сердечно-сосудистых катастроф.

**Материал и методы** использованные в аналитических целях, представляли собой совокупность медицинской документации случаев смерти в стационаре от цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) с АГ и без АГ кардиологических, неврологических, реанимационных отделений г. Астрахани. Общее число случаев, включенных в исследование, составило 7716.

Данные о случаях смерти от ИБС в стационарах были собраны с 1983 по 2005 гг. и составили 3832, медицинскую документацию о случаях смерти от ЦВБ в стационарах в полном объеме удалось собрать лишь с 1991 года (3884 случая смерти). Поэтому полностью проанализировать распределение смертности от ССЗ (ЦВБ+ИБС) в стационарах г. Астрахани по месяцам года, удалось с 1991 по 2005 гг. – 6933 случая.

Обработка материала проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

**Результаты.** На первом этапе исследования было проведено изучение вклада АГ в смертность от основных ССЗ, а именно ИБС (острая коронарная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда) и ЦВБ (геморрагический и ишемический инсульты). По медицинской документации случаев смерти в стационаре от ЦВБ и ИБС изучалось наличие у умерших в анамнезе АГ, оказалось, что из 6933 умерших от ССЗ в стационарах с 1991-2005 гг., АГ страдали 5976 человек (86%). Из 3832 умерших в стационаре от ИБС (с 1983-2005 гг.), у 2911 в анамнезе была АГ, т.е. 76% умерших. Из 3884 умерших от ЦВБ (с 1991-2005 гг.) АГ имела у 3626, что составляет 93%. Таким образом, наличие АГ представляется критическим, часто фатальным фактором развития смертельных инфарктов и инсультов.

Вторым этапом исследования было изучение распределения смертности по месяцам года всего 15-ти летнего периода (1991-2005 гг.). Анализировалось как распределение смертности по месяцам от ССЗ в целом, так от ССЗ с АГ. По последнему распределению уточнялись месяцы/сезоны высокого риска СС катастроф. По распределению смертности по месяцам от ЦВБ с АГ и ИБС с АГ, уточнялись месяцы/сезоны высокого риска мозговых и сердечных катастроф, в отдельности.

Следует отметить, что в г. Астрахани фактические климатические сезоны не совпадают с календарными. Критерием для выделения сезонов являются даты устойчивых переходов воздуха через определенные пределы.

Климат Астраханской области умеренный, резко континентальный – с высокими температурами летом, низкими – зимой, большими годовыми и летними суточными амплитудами температуры воздуха, малым количеством осадков и большой испаряемостью. Самый холодный месяц – январь, самый жаркий месяц – июль. Нормальное среднегодовое давление воздуха в Астраханской области при 0°С составляет 765 мм рт. ст., в холодный период увеличивается до 770, в теплый – уменьшается до 760. В течение года преобладают ветры со скоростью 4-8 м/с, но в отдельных случаях скорость возрастает до 12-20 м/с и более. Наибольшее число дней без ветра отмечается летом.

Наибольшая смертность от осложнений АГ в стационаре за весь исследуемый период (с 1991-2005 гг.) отмечалась в весенние и зимние месяцы: марте, мае и декабре (по 8 случаев смерти на 100 тыс. населения) (табл. 1). Наибольшая смертность от ССЗ (с АГ и без АГ) приходилась на весенний и осенний периоды: март, май, октябрь, ноябрь, декабрь (по 9 случаев смерти на 100 тыс. населения).

Таблица 1

**Среднемесячные показатели смертности в стационаре по месяцам года за период 1991-2005 гг. (на 100 тыс. населения)**

Месяц	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Смертность от ССЗ	8,4	8,0	9,0	8,2	8,9	7,9	8,1	7,5	6,2	8,5	8,5	9,1
Смертность от ССЗ с АГ	7,2	6,9	7,9	7,1	7,6	6,8	7,0	6,5	5,1	7,3	7,4	7,9

Наименьшая смертность от осложнений АГ и ССЗ в целом, наблюдалась в сентябре – 5 и 6 случаев смерти на 100 тыс. населения, соответственно. В Астрахани на середину сентября приходится начало осени, температура переходит через отметку в +5°С в сторону понижения. Устанавливается теплая сухая солнечная погода с умеренно высокими температурами днем и сравнительно низкими ночью.

Во все остальные месяцы года смертность от ССЗ в стационаре составляла 8 случаев на 100 тыс. населения, от осложнений АГ – 7 случаев смерти на 100 тыс. населения.

Смертность от ССЗ снижалась в середине сезонов: феврале, апреле, июне, августе и сентябре, увеличивалась в марте, мае, июле, октябре и декабре.

Смертность от осложнений АГ увеличивалась в начале и в конце весны (марте, мае), в середине лета – июле, осенью – в октябре и зимой – в ноябре и декабре, оставалась высокой в январе. Стоит отметить, что погода в эти месяцы меняется очень быстро. Март, май, октябрь и ноябрь в Астрахани являются месяцами межсезонья. Весна в Астрахани – самый короткий период года, всего лишь полтора месяца, с середины марта до первых чисел мая. Температура воздуха составляет 0-15°С, и нарастание тепла идет очень быстро. Во второй половине октября начинаются заморозки, туманы. Зима начинается 15-20 ноября и характеризуется неустойчивостью погоды: ясные, холодные дни сменяются пасмурными, оттепелями. Самый холодный месяц – январь со среднемесячной температурой до минус 10°С. Первый снег появляется в конце ноября – начале декабря. Для зимы также характерно большое число пасмурных дней. В январе – феврале сильные ветры могут сопровождаться метелями.

Такое увеличение смертности в месяцы межсезонья, выраженных температурных колебаний можно объяснить срывом адаптационных механизмов в организме человека, который не успевает приспособиваться к резко меняющимся условиям внешней среды.

Снижение смертности от осложнений АГ наблюдалось в середине весны (апреле), летом и умеренно в феврале (конец зимы). Стоит отметить, что в летнее время года, общая смертность от осложнений АГ ниже, нежели чем в другие сезоны. Лето в Астрахани начинается с середины мая и длится 4 месяца – самый продолжительный сезон в году. В это время года в Астрахани отмечается наибольшее число дней без ветра и более низкое атмосферное давление. Самый жаркий месяц – июль, может быть, именно поэтому смертность в июле больше, чем в другие летние месяцы.

Представлялось важным также проанализировать распределение смертности по месяцам года от ИБС и ЦВБ в отдельности.

Максимальная смертность от ИБС в стационаре наблюдалась в мае (3,4 случаев смерти на 100 тыс. населения) (табл. 2). Высокая смертность от ИБС практически равномерно распределилась по всем месяцам года, за исключением лета, когда наблюдалась наименьшая смертность от ИБС. Так, в июле и в августе показатели смертности составляли 2,7 случаев смерти на 100 тыс. населения. Наименьшая за весь год смертность от ИБС была отмечена в сентябре – 2,4 случаев смерти на 100 тыс. населения.

Таблица 2

**Среднемесячные показатели смертности от ИБС в стационаре по месяцам года за период 1983-2005 гг. (на 100 тыс. населения)**

Месяц	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Смертность от ИБС	3,0	2,9	3,2	3,1	3,4	3,0	2,7	2,7	2,4	3,2	3,2	2,9
Смертность от ИБС с АГ	2,1	2,2	2,6	2,4	2,6	2,3	2,1	2,0	1,7	2,5	2,5	2,2

При анализе распределение смертности в стационаре от кардиальных осложнений АГ по месяцам года за период с 1983-2005 гг. оказалось, что максимальная смертность от кардиальных осложнений АГ приходится на весну (2,6 случаев смерти на 100 тыс. населения в марте, мае и 2,4 случая смерти на 100 тыс. населения в апреле) и глубокую осень: октябрь и ноябрь (2,5 случаев смерти на 100 тыс. населения). Вообще, в летнее время, начиная с июня до конца сентября, смертность от кардиальных осложнений АГ постепенно снижается. Наименьшая смертность наблюдается в сентябре (183 случая или 1,7 случаев смерти на 100 тыс. населения). В отличие от общего распределения смертности от осложнений АГ по месяцам, смертность от ИБС с АГ в феврале (235 случаев смерти) даже больше смертности в январе (228 случаев) и декабре (233 случая смерти), что также отличается от распределения смертности от ИБС в целом в стационаре по месяцам года.

В разные месяцы года, в которых количество смертей от ИБС в целом практически одинаково, количество случаев смерти от ИБС с АГ отличается. Так, например, в марте и ноябре стационарная смертность от ИБС практически одинакова (343 и 344 случаев смерти, соответственно), а смертность от ИБС с АГ разная (282 случая смерти в марте и 268 в ноябре).

Таким образом, риск смертельных осложнений АГ в ноябре более высок, нежели в марте. А если сравнить показатели смертности от ИБС января с июнем, то можно отметить, что, несмотря на более высокую смертность от ИБС (с АГ и без АГ) в январе, чем в июне, смертность от ИБС с АГ в июне больше, чем в январе. Возможно, на рост показателей смертности от кардиальных осложнений АГ влияют осадки, т.к. в Астрахани в первой половине июня выпадает 37-40% осадков от общего годового количества. В июне также учащаются западные и северо-западные ветры. При одинаковой смертности от ИБС (с АГ и без АГ) в июле и августе, смертность от ИБС с АГ в августе ниже. То есть, смертность от кардиальных осложнений АГ выше в более жаркий месяц.

Максимальная смертность от ЦВБ с 1991-2005 гг. наблюдалась в начале зимнего и весеннего сезонов: в декабре (385 случаев или 5,5 случаев смерти на 100 тыс. населения) и марте (367 случаев или 5,2 случаев смерти на 100 тыс. населения) (табл. 3).

Таблица 3

**Среднемесячные показатели смертности от ЦВБ в стационаре по месяцам года за период 1991-2005 гг. (на 100 тыс. населения)**

Месяц	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Смертность от ЦВБ	5,0	4,6	5,2	4,6	4,8	4,1	4,7	4,1	3,2	4,5	4,8	5,5
Смертность от ЦВБ с АГ	4,6	4,3	4,9	4,3	4,4	3,9	4,4	4,0	2,9	4,1	4,5	5,2

Высокая смертность наблюдалась всю зиму: в январе, феврале (5 и 4,6 случаев смерти на 100 тыс. населения, соответственно); всю весну: апреле, мае; в середине лета – июле и поздней осенью: октябре, ноябре.

Самые низкие показатели смертности были отмечены в июне, августе (290 и 292 случая или по 4,1 случаев смерти на 100 тыс. населения, соответственно) и сентябре (226 случаев или 3,2 случая смерти на 100 тыс.

населения). Относительно предыдущих месяцев, смертность увеличивалась в марте, мае, июле, октябре, ноябре и максимально в декабре. Смертность от ЦВБ в стационаре снижалась в середине сезонов: феврале, апреле, значительно в июне, августе и максимально в сентябре.

Наименьшая смертность от церебральных катастроф наблюдалась в сентябре (207 случаев или 2,9 случаев смерти на 100 тыс. населения). Максимальная смертность наблюдалась в марте и декабре (342 и 366 случаев смерти или 4,9 и 5,2 случаев на 100 тыс. населения). Высокая смертность отмечалась, так же в январе и ноябре (327 и 315 случаев смерти или 4,6 и 4,5 случаев смерти на 100 тыс. населения, соответственно). Таким образом, церебральные катастрофы более вероятны в начале и середине зимы, а также при переходе зимы к весне (март).

Снижение смертности от церебральных осложнений АГ отмечалось в середине сезонов: феврале, апреле, июне и значительно в сентябре. Рост смертности наблюдался в межсезонье: марте, мае, а также в июле и с октября по декабрь (месяцы резких колебаний температуры воздуха).

#### **Выводы:**

1. АГ вносит решающий вклад в показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний г. Астрахани за счет ИМ и МИ. Смертность от осложнений АГ отличается по сезонам.
2. Наибольшая смертность от осложнений АГ в стационаре в декабре, марте и мае, наименьшая – в сентябре. Смертность снижалась в середине сезонов, увеличивалась в месяцы межсезонья и зимой.
3. Высокий риск кардиальных осложнений АГ в марте, мае, октябре и ноябре, наименьший – в сентябре. Высокий риск церебральных осложнений АГ в январе, марте и декабре, наименьший – в сентябре.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Афаунов Р.Х., Конради А.О. Влияние длительной терапии индапамидом-ритард на показатели липидного спектра и уровень артериального давления у больных артериальной гипертензией // Научно-практический рецензируемый журнал «Артериальная гипертензия». – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 24-25.
2. Воронин Н.М. Основы медицинской и биологической климатологии. – М., 1981. – 352 с.
3. Информационно-статистический сборник: Результаты второго мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». – М., 2008. – 224 с.
4. Мальцев С.В., Спиридонова Н.Н., Строкань В.И. О сезонных колебаниях скоропостижной смерти от болезней системы кровообращения среди населения г. Кемерово. Сборник «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики». – Барнаул-Новосибирск, 2008. – Вып. 14. – 66 с.
5. Сержантов Ю.В., Симонов В.А., Цыкалов В.К. [и др.]. Общая смертность в геофизически неблагоприятные дни. Сборник научных работ «Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики» / под ред. проф. В.И. Витера. – Ижевск: Экспертиза, 2000. – Вып. VI. – 166 с.
6. Чазова Е.И. Лечение АГ как профилактика сердечно-сосудистых осложнений // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2002. – Т.3, № 1. – С. 14-16.

**Афанасьева** Галина Николаевна, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», врач-терапевт НУЗ «Медико-санитарная часть»,

**Панова** Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 615.9 (470.46)

© Ю.Л. Гладченко, А.Г. Сердюков, А.Ю. Гладченко, 2010

**Ю.Л. Гладченко, А.Г. Сердюков, А.Ю. Гладченко**

### **ОСТРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ОТРАВЛЕНИЯ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ – АКТУАЛЬНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА**

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Настоящим исследованием изучена структура острых отравлений и анализ причин возникновения острой химической травмы у взрослого и детского населения в Астраханской области за период 2000-2008 гг. Проанализированы 25545 случаев, проведен качественный и количественный анализ обратившихся и госпитализированных больных с острым отравлением химической этиологии. Увеличилось количество обратившихся и госпитализированных больных, основными причинами острой химической травмы стали непреднамеренные отравления и прием ядовитых веществ с суицидальной целью, возросло количество отравлений лекарственными веществами. Целесообразным является создание региональной программы по профилактике острых экзогенных отравлений в контексте химической безопасности региона.



**Ключевые слова:** токсикологические проблемы, острые экзогенные отравления, общественное здоровье, острая химическая травма, токсикологический мониторинг.

Yu.L. Gladchenko, A.G. Serdyukov, A.Yu. Gladchenko

## ACUTE CHEMICAL INTOXICATIONS IN THE ASTRAKHANIAN REGION – ACTUAL MEDICO-SOCIAL PROBLEM

The purpose of present study was to examine the pattern of acute intoxications and to analyze the causes of acute chemical injury in the adult and children's population in the Astrakhanian region during the period of the 2000-2008. There were analyzed 25545 cases – the patients with acute chemical intoxication. The number of patients referred for and admitted, increased the main causes of acute chemical injury were intoxications associated with poisonous substances for suicide and usage of pharmaceutical means. The study showed the necessity of the regional program for the prevention of acute exogenous intoxications in the context of the region chemical safety.

**Key words:** toxicological problems, exogenous intoxications, public health service, acute chemical injury, toxicological monitoring.

Мероприятия, направленные на реализацию национального проекта «Здоровье» и демографической политике сегодня являются одними из основных приоритетов внутренней политики России. Снижение смертности, прежде всего, сверхсмертности в трудоспособном возрасте, от неестественных причин; улучшение состояния здоровья населения, создание условий для увеличения ожидаемой продолжительности жизни населения являются основными задачами государственной политики Российской Федерации.

Приоритетными направлениями являются профилактика острых химических отравлений, система профилактических мероприятий по предупреждению смертности от отравлений, повышение доступности скорой медицинской помощи [9, 10, 11, 12, 13]. Острые отравления, точнее их уровень и динамика, служат одним из важнейших индикаторов социальной, экономической, политической ситуации и ее изменений. В настоящее время в России сложилась неблагоприятная токсикологическая ситуация. Резко возросло число острых бытовых отравлений лекарственными средствами, алкоголем и его суррогатами, наркотическими веществами [1, 2, 3, 4, 6, 7]. По данным Министерства здравоохранения России число случаев острых заболеваний химической этиологии составляло около 260 тыс. ежегодно [8]. В территориальных стационарах токсикологического профиля в территориальных стационарах токсикологического профиля страны было пролечено только 29% пострадавших, летальность при этом составляла 2,8%. Остальным больным токсикологическая помощь оказывалась в стационарах общего профиля, где летальность была в 1,6 раза выше (4,5%), чем в центрах острых отравлений. Однако главную озабоченность вызывает значительный рост числа погибших от острых отравлений (на 53,0%) за последние годы из них до 98% умирало вне стационара. В настоящее время острые химические отравления находятся на 3-4 месте по общему числу случаев и на 1-м месте – по абсолютному числу смертельных исходов. Следует подчеркнуть, что наибольшее число смертельных исходов при острых отравлениях наблюдается в трудоспособном возрасте в результате предотвратимых причин [4, 5].

Высокий уровень острых химических отравлений среди различных групп населения и тенденция к росту их показателей является результатом ослабления внимания федеральных и региональных структур государства к решению проблем предупреждения различных видов острых отравлений. Значение проблемы возрастает в связи с увеличением риска возникновения массовых отравлений в результате техногенных химических аварий и террористических актов с применением высокотоксичных веществ. Уровень госпитализации в различных субъектах Российской Федерации также зависит от региональных социально-экономических и экологических особенностей токсической ситуации, а также степени развития инфраструктуры здравоохранения, но и отсутствием должного внимания к этой проблеме со стороны местных органов управления здравоохранением и местной администрации.

Изучение современного состояния данной проблемы дает возможность для целенаправленного проведения профилактических мероприятий по уменьшению, как числа случаев отравлений, так и их последствий. Однако не во всех субъектах Российской Федерации развернута работа по токсикологическому мониторингу, не решены проблемы организационного характера. Несмотря на большой интерес, который вызывает к себе эта проблема, многие важные стороны ее не выяснены или решаются по-разному. Вышеизложенное обусловило необходимость изучения медико-социальных и социологических аспектов случаев острых химических отравлений с учетом их региональных особенностей.

Анализ динамики и структуры острых химических отравлений среди взрослого и детского населения в г. Астрахани за 2000-2008 годы показал увеличение случаев острых отравлений среди населения за счет роста бытовых отравлений. Это наиболее многочисленная группа отравлений (99,6%). Многообразие влияющих факторов, низкая токсикологическая настороженность медицинских работников, и отсутствие профилактических мер приводит к росту числа острых отравлений. За рассмотренный период было зарегистрировано 21916 случаев острых отравлений химической этиологии у взрослых и 3629 детей и подростков. Как видно из представленных данных, заболеваемость при острых отравлениях в период с 2000 по 2008 гг. увеличилась почти в 2 раза. С 2006 г. начала проявляться тенденция к снижению этого показателя, однако в 2008 г. заболеваемость при острых отравлениях превышала уровень 2000 г. на 33,7%.

Большую часть пострадавших от отравлений составляют городские жители (82%) от всех отравлений, и лишь 18% приходится на сельские районы.

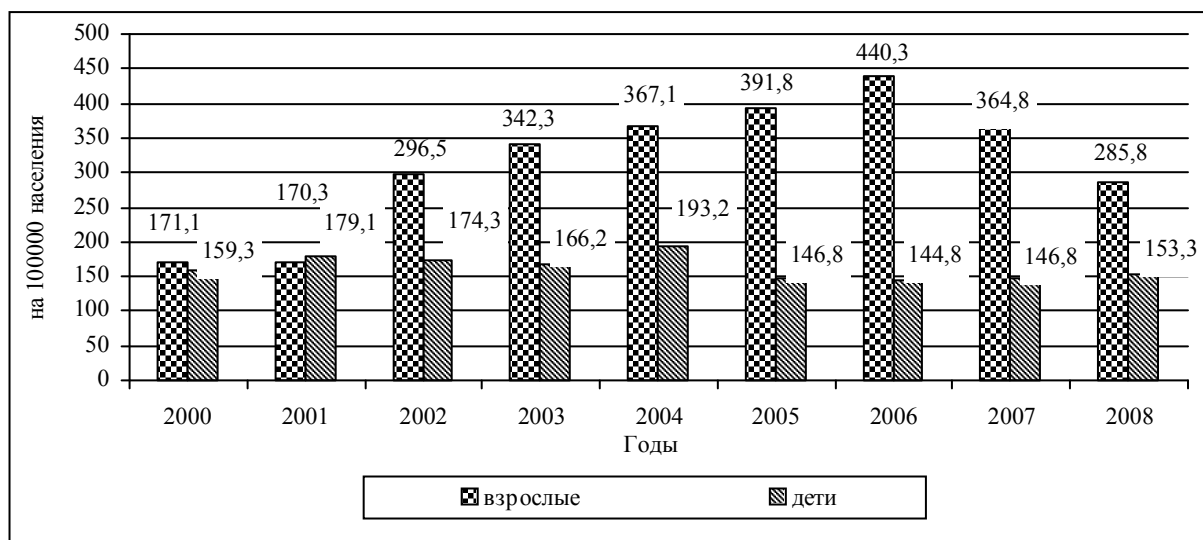


Рис. 1. Динамика показателя острых отравлений среди взрослого и детского населения

По всей вероятности, объяснение этого кроется в тех изменениях в общественно-политической и экономической ситуации, сложившейся в Российской Федерации. Повышение острых экзогенных отравлений – явление социальное, связанное с экономическими, психологическими, культурно-историческими факторами. А если в стране начинаются тотальные преобразования, то значительная часть населения находится в состоянии подавленности и стресса. Интенсивный показатель острых отравлений среди взрослых колебался от 171,1 на 100 тыс. населения до 440,3. Аналогичная динамика наблюдается по острым химическим отравлениям среди детей и подростков. Интенсивный показатель отравления среди детей составил в 2000 г. 159,3 на 100 тыс. населения, в 2008 г. 153,3 против 193,2 в 2004 г. (рис. 1). Рост детских отравлений обусловлен в первую очередь, не только увеличением токсических веществ в наших домах, но и обусловлены невнимательностью и небрежностью родителей, хранящих различные потенциально опасные вещества и лекарственные. Из года в год возрастает количество средств бытовой химии, сильнодействующих лекарственных препаратов, экзотических растений.

В возрастной структуре острых отравлений химической этиологии преобладает взрослое население – 85,8% всех случаев, детское население составляет – 8,6%, подростковое – 5,6%.

При изучении возрастного состава пострадавших от острых химических отравлений у лиц старше 18 лет наибольший удельный вес больных приходится на самый трудоспособный возраст (от 20 до 49 лет) – 68,9% и в этой группе весомый процент составляет возрастной период 20-29 лет (25,9%). В последние годы проявляется тенденция к росту госпитализаций когорты пожилых и старых людей, что создает дополнительные трудности в диагностике и лечении этих больных. Причины различны, известно, что у 25% лиц старше 65 лет наблюдаются психические расстройства, однако положение престарелых семей с доходом ниже прожиточного минимума, одиноких людей, несомненно, находится в прямой зависимости с размерами самоубийств (рис. 2).

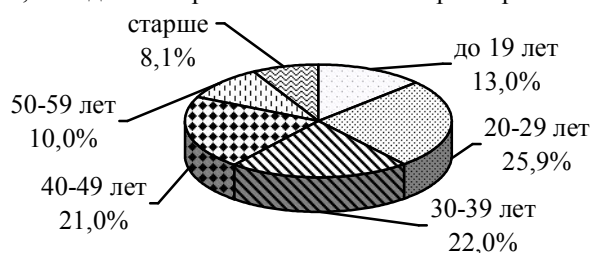
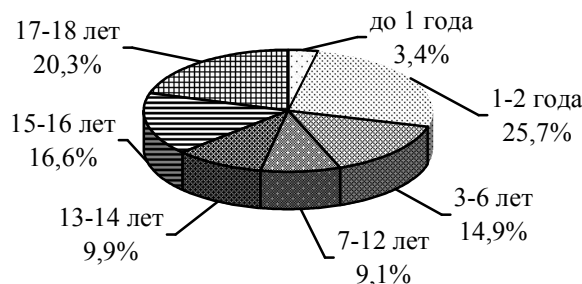


Рис. 2. Структура случаев острых отравлений химической этиологии по возрасту среди лиц старше 18 лет

Среди пострадавших в возрасте до 18 лет имеется два возрастных периода, когда число случаев острых отравлений у детей резко увеличивается, это возраст от 1 года до 6 лет – 40,6% и затем от 15 до 18 лет – 36,9% (рис. 3). Как видно наиболее часто это происходит в возрасте до 6 лет, когда дети отличаются наибольшей активностью и неумемным желанием к познанию окружающего мира. Преобладали отравления по недосмотру – характерной для детского возраста причине (51%), самолечение с превышением дозы препаратов (29%). Еще один пик отравлений приходится на период полового созревания. Значительное место занимают преднамерен-

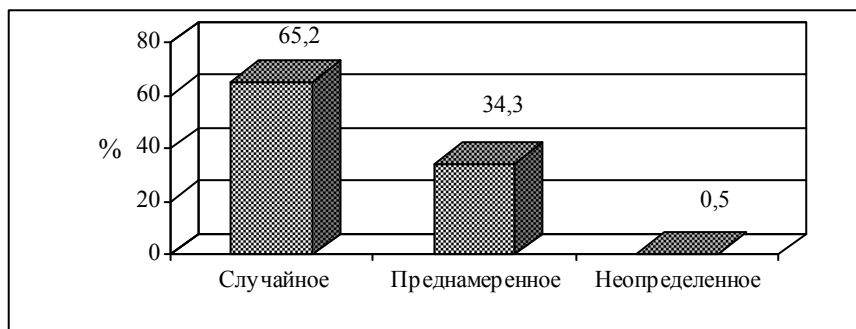
ные отравления с суицидальной целью (10%) у девочек или эмоциональных юношей после конфликта в школе, дома, неразделенной любви, чрезмерной увлеченности интернет-сайтами, пропагандирующими самоубийства. Бывают демонстративные отравления с целью обратить на себя внимание или выразить свой протест. Увеличивается количество отравлений с целью наркотического опьянения, одурманивания, алкогольного опьянения (12%).



**Рис. 3. Структура случаев острых отравлений химической этиологии по возрасту среди лиц до 18 лет**

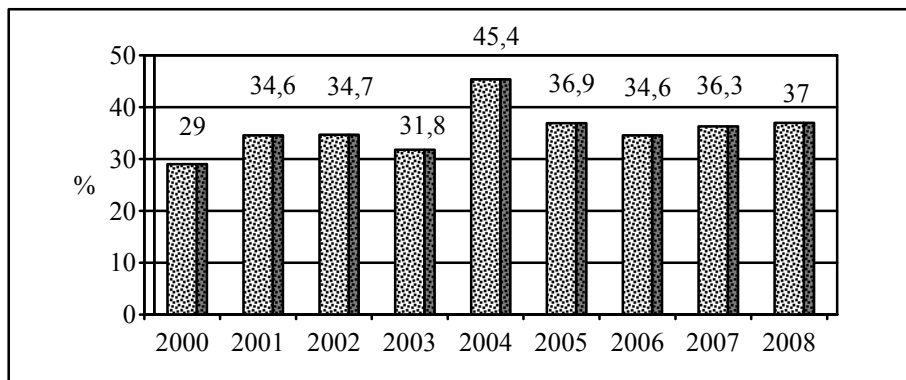
В структуре отравлений по полу преобладают мужчины – 55% от общего количества отравившихся, женщины – 45%. Общее соотношение госпитализированных мужчин и женщин примерно одинаково за все годы. Преваляирование мужского населения наблюдается особенно выражено в группе отравлений, вызванных токсическим действием алкоголя и наркотиками. Из общего количества детей и подростков 54,8% составляют девочки. Превышение девочек над мальчиками прослеживается, все годы.

По причинам острые отравления разделились на две основные категории, случайные (с целью опьянения, ошибочный прием, самолечение, производственные, техногенная авария, контакт с ядовитым животным (растением), медицинская ошибка) и преднамеренные это (суицидальные, криминальные, наркотические, с целью одурманивания, с целью прерывания беременности) (рис. 4). Отравления, совершаемые в состоянии алкогольного опьянения, встречаются в 29,6%.



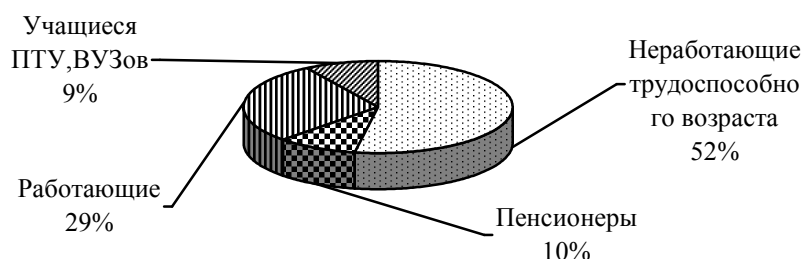
**Рис. 4. Структура обстоятельств острых отравлений**

Основную массу преднамеренных отравлений составляют суицидальные отравления. Суицид рассматривается как ведущая причина смертей во всем мире, поэтому он является значительной общественной проблемой (рис. 5).



**Рис. 5. Динамика показателей суицидальных отравлений по г. Астрахань за 2000-2008 гг.**

Как известно число суицидов пропорционально дезинтеграции общества. По последним данным число попыток добровольно свести счеты с жизнью в 7-10 раз превышает количество свершившихся самоубийств (аналогичные цифры характерны и для Астрахани). Все выше сказанное представляет социально-психиатрическую проблему и требует более глубокого осмысления и принятия определенных действий для их разрешений.



#### 6. Структура случаев острых отравлений химической этиологии среди лиц старше 18 лет

Анализ структуры социальной принадлежности пострадавших от острых химических отравлений у лиц старше 18 лет показал, что среди отравившихся преобладают лица с относительно низким социальным статусом – неработающие лица трудоспособного возраста – 52,9%, пенсионеры составили – 9,7%, рабочие и служащие – 28,5%, учащиеся – 8,9% (рис. 6).

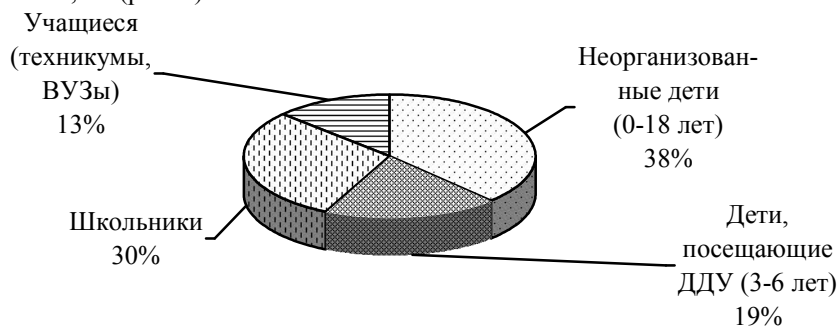


Рис. 7. Структура случаев острых отравлений химической этиологии среди лиц до 18 лет

Основная масса госпитализированных с острыми отравлениями в возрасте до 18 лет неорганизованные дети, подростки которые не посещают детские ясли, сады, не учатся и не работают (37,5%), из года в год отмечается увеличение госпитализации данной категории больных. Дети, посещающие детские сады составляют 19,2%. Доля школьников среди поступивших – 29,3%, отмечается уменьшение их госпитализаций. Доля студентов ВУЗов в среднем составляет 3,1%, учащиеся средних специальных учебных заведений 9,9%, и отмечается уменьшение (рис. 7).

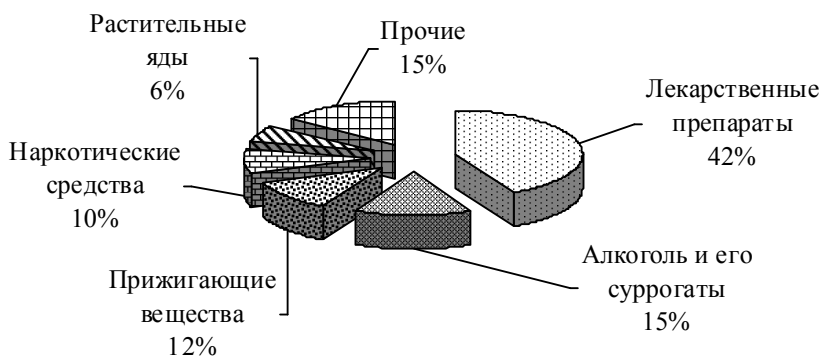


Рис. 8. Структура острых отравлений по этиологическому фактору среди лиц старше 18 лет

В группе лиц, старше 18 лет среди этиологических факторов острых химических отравлений значительно выделяются лекарственные препараты (42,6%), на втором месте – отравления алкоголем и его суррогатами (14,9%), на третьем – отравления веществами прижигающего, разъедающего типа действия (в основном уксусной кислотой) (11,7%), четвертую и пятую позицию заняли отравления наркотическими средствами и отравления растительными ядами 9,5% и 6,3% соответственно (рис. 8).

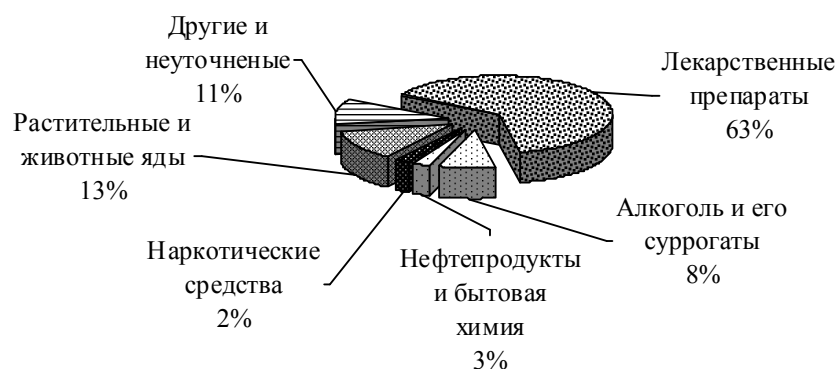


Рис. 9. Структура острых отравлений по этиологическому фактору среди лиц до 18 лет

Среди пострадавших в возрасте до 18 лет отравления лекарственными средствами 63,6%, алкоголем и его суррогатами – 8,1%, растительными и животными ядами – 12,7%, наркотиками – 2%, нефтепродуктами и бытовой химией – 2,9%, другими и неуточненными – 10,7% (рис. 9). Количество пациентов с отравлением алкоголем (в основном, это были дети из семей с низким социальным статусом) остается высоким, но в последние годы число детей с данным видом отравления снизилось.

Не претендуя на полноту охвата, эти данные, тем не менее, отражают современную тенденцию преобладания лекарственных препаратов и алкоголя. Структура острых отравлений по г. Астрахани и Астраханской области идентичны, но имеет различие, среди городского населения в большинстве случаев это отравление лекарственными препаратами, у сельского – отравления алкоголем и его суррогатами.

Проанализированы данные летальности в областном отделении острых отравлений, районных ЛПУ и данные судебно-медицинской экспертизы Астраханской области за 2004-2008 годы (2525 наблюдений). Общая смертность по области при острых отравлениях в этот период колебалась от 46,9 до 56,5 на 100 тыс. населения.

Средние показатели общей смертности среди городского населения – 36,1 и были достоверно выше соответствующих показателей смертности сельского населения – 15,9 на 100 тыс. населения. Среди детского населения этот показатель по области 0,09 на 100 тыс. населения. Подавляющее большинство пострадавших от острых химических отравлений погибает дома, на улице и т.д., тогда как летальность колебалась от 2,3 до 2,9%.

В Астраханской области наибольшее количество смертельных исходов отмечается при отравлениях алкоголем и его суррогатами (55,5-60,4%). Второе место – отравление оксидом углерода 22,7-28,8%. Третью позицию занимают отравления не уточненными веществами 6,6-9,9%. Важное клиническое значение в анализируемый период имели острые отравления разъедающими веществами, сопровождавшиеся развитием угрожающих жизни осложнений и высокой летальностью 3,6-4,8%. Среди них доля отравлений уксусной кислотой около 70%.

Таблица 1

Динамика структуры смертности по нозологическим формам острых отравлений по Астраханской области за 2004-2008 гг. (%)

Виды отравлений	2004	2005	2006	2007	2008
Алкоголем	60,0	55,5	58,6	58,2	60,4
а) этиловый спирт	97,2	95,7	94,9	95,9	95,6
б) суррогаты	2,8	4,3	5,1	4,1	4,4
Лекарственные препараты	2,3	2,7	1,8	0,8	2,1
Наркотические средства	2,3	1,5	1,6	2,1	1,2
Угарный газ	23,6	28,8	25	24,7	22,7
Уксусная кислота	4,8	4	4,1	3,6	3,8
Фосфорорганические инсектициды	0,4	-	-	0,4	0,2
Прочие и не уточненные вещества	6,6	8,5	8,9	9,9	9,6
Всего отравлений	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

В стационарах области умерло 213 пациентов, из них 70-79% пациентов в трудоспособном возрасте, причем самый высокий процент – 22,2 % в возрастной группе 31-40 лет. Из всех умерших, по среднестатистическим данным, 57,6% мужчины и 42,4% женщины. Ведущее место по частоте (45,4%) летальности занимают прижигающие жидкости (уксусная кислота), лекарственными препаратами – 29,3%, не уточненными веществами – 10,7%.

ми (ядами) – 14,1%, алкоголем и его суррогатами – 7,1%, оксидом углерода – 2%, фосфорорганические инсектициды – 2%.

По данным судебно-медицинской экспертизы острые химические отравления были причиной летальных исходов в 23-26% всех случаев насильственной смерти. Основными этиологическими факторами, которые приводили к смерти пострадавших, были алкоголь и его суррогаты 62,6%, окись углерода – 25%, прочие и не идентифицированные – 7,8%, медикаменты – 3,1%, прижигающие жидкости – 1,8%, и пестициды – 0,2%. Отмечалось некоторое уменьшение числа умерших от отравления алкоголем, но увеличилось в 1,5 раза число умерших от отравлений суррогатами алкоголя.

#### **Выводы.**

1. Ситуация по острым отравлениям химической этиологии в Астраханской области за период 2000-2008 годы может расцениваться, как неблагоприятная, имеется тенденция к росту;
2. Подавляющее большинство отравлений приходится на население трудоспособного возраста;
3. Наибольшую опасность для здоровья населения представляют отравления, вызванные токсическим действием алкоголя и лекарственными веществами;
4. Имеются существенные различия между городским и сельским населением в структуре распространенности и летальности от острых химических отравлений городского и сельского населения: в городе значительный вклад вносят отравления лекарственными препаратами, в районах области основным этиологическим фактором является алкоголь.

#### **Предложения:**

– В основе решения вопроса профилактики острых химических отравлений и их осложнений должен быть принцип избирательного подхода в динамическом наблюдении с мероприятиями по охране здоровья соответствующих групп населения.

– С целью сохранения здоровья населения и трудового потенциала в области необходимо возрождение профилактического направления в здравоохранении с разработкой системы экономического стимулирования для сохранения и укрепления гражданином своего здоровья в рамках реализации Национального проекта в сфере здравоохранения. Необходимо усилить координационную роль органов государственной власти. Разработка социальных программ направленных на ограничение распространения и предупреждения острых химических отравлений среди различных групп населения.

– Актуальным направлением является организация социально-психологической работы по профилактике острых химических отравлений. Профилактическая работа должна проводиться не только на индивидуальном уровне, но также и на уровне семьи.

– Среди населения следует усилить санитарно-просветительную работу по пропаганде жизнеутверждающих установок, здорового образа жизни, непреходящей ценности здоровья. Приоритетной должна стать роль образовательных программ, направленных на сохранение и укрепление здоровья детей, подростков и молодежи. В реализации комплексных мер, направленных на охрану здоровья населения, особую роль должны играть средства массовой информации.

– Необходимо принятие мер по профилактике самоубийств, включая развитие сети телефонов доверия, совершенствование деятельности врачей-психиатров, медицинских психологов, психотерапевтов и социальных работников. Разработка и внедрение в жизнь программ помощи этим пациентам. Проведение исследований в школе для выявления групп наиболее высокого риска и провоцирующих факторов в образовательной среде. Введение спецкурса в рамках программы «Основы безопасности».

– Для профилактики причин формирования вредных привычек и многочисленных расстройств психического и физического здоровья населения необходимы улучшения в социально-бытовой сфере, своевременная медико-психологическая и педагогическая коррекция.

– Необычайно важно создание в области консультативно-информационной службы, внедрение телемедицинских технологий. Необходимо в учебных медицинских учреждениях пред- и последипломное обучение по токсикологии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Доклад о профилактике детского травматизма в Европе. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009. – 98 с.
2. Курляндский Б.А., Филев В.А. Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
3. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цибульский Э.К. [и др.]. Клиническая токсикология детей и подростков. – СПб.: «Интермедика», 1998. – Т. 1. – 304 с.
4. Лужникова. Е.А. Неотложная клиническая токсикология (руководство для врачей) – М.: Медпрактика, 2007. – 608 с.
5. Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий // Тез. докл. Российской научн. конф. – Екатеринбург, 2008. – 175 с.

6. Соболева М.К., Кольцов О.В. Регистр острых отравлений у детей г. Новосибирск за 15 лет // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 61-65.
7. Суходолова Г.Н., Таболин В.А., Страхов С.И. [и др.]. Анализ возрастной, нозологической и социальной структуры острых отравлений у детей // Педиатрия. – 1999. – № 5. – С. 94-96.
8. Тезисы докладов Третьего съезда токсикологов России // Министерство здравоохранения и соц. развития РФ. – М., 2008. – 556 с.
9. Bateman D. The epidemiology of poisoning. *Medicine*, 2007. – № 35. – P. 537-539.
10. Best practices. Poisoning interventions. Seattle, Harborview Injury Prevention Research Centre, 2008. URL: <http://depts.washington.edu/hiprc/practices/topic>. (дата обращения 06.04.2008 г.)
11. Finkelstein E. [et al.]. The incidence and economic burden of injuries in the United States. – New York: Oxford University Press, 2006. – 126 с.
12. Johansen S.S., Jacobsen C., Muller I.B. [et al.]. Fatal cases of poisoning in eastern Denmark during a five-year period (1998-2002) // *Ugeskr. Laeger*. – 2006. – Vol. 168, № 39. – P. 3326-3231.
13. The World Health Report 2007: A Safer Future: Global Public Health Security in the 21st century. – Geneva: World Health Organization, 2007. – 96 p.

**Гладченко** Юрий Леонидович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реанимации с курсом общего ухода за больными ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кубанская, 1; тел. (8512) 33-12-43

**Сердюков** Анатолий Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсами информатики, истории медицины и культурологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел. (8512) 39-41-27, e-mail: [agmazdrav@mail.ru](mailto:agmazdrav@mail.ru)

**Гладченко** Анастасия Юрьевна, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсами информатики, истории медицины и культурологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел. (8512) 39-41-27

УДК: 616. 716.8-001

© Е.С. Кучкина, А.Г. Сердюков, А.П. Нестеров, 2010

**Е.С. Кучкина<sup>1</sup>, А.Г. Сердюков<sup>2</sup>, А.П. Нестеров<sup>2</sup>**

## **МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМОЙ**

<sup>1</sup>ГУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Проводился медико-социологический анализ качества жизни больных с челюстно-лицевой травмой. Была применена комплексная методика с использованием историко-аналитического, статистического, социологических методов, метод наблюдения и опроса, а также анкетирования-интервьюирования. Выяснено, что основная масса больных переживает длительный психоэмоциональный стресс по поводу возникшего заболевания; оценка качества жизни пациента является надежным и объективным критерием эффективности восстановительного лечения; неудовлетворенность больных с челюстно-лицевой патологией качеством работы стоматологических поликлиник, а также легкомысленные отношения к своему здоровью ведут к возникновению осложнений, что соответственно, вызывает экономические потери.

**Ключевые слова:** *челюстно-лицевая травма, качество жизни, стоматологическая помощь.*

E.S. Kuchkina, A.G. Serdyukov, A.P. Nesterov

### **MEDICO-SOCIOLOGICAL OBSERVATION OF THE PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL TRAUMA**

The analysis of medico-sociological aspects of life quality was made among patients with maxillofacial trauma. The complex methodics was used taking into consideration the historical, analytical, statistic, sociological facts, observation, questionnaire, testing, conversation. It was found out that the most number of patients suffered from psychoemotional stress because of such disease, the value of life quality may be effective and objective criteria for restoring treatment but some unsatisfactory aspects of stomatological polyclinics, light-minded attitude to own health may lead to serious complications that create economical expenditure.

**Key words:** *maxillofacial trauma, life quality, stomatological help.*

Улучшение качества стоматологической помощи является как медицинской, так и не менее значимой социальной и экономической проблемой [1]. Если медицинское значение улучшения качества стоматологического лечения общепонятно – снижение числа осложнений, улучшение состояния полости рта, сохранение здоровья, то социальные и экономические аспекты проблемы менее изучены. Они заключаются в уменьшении числа

визитов к врачу, снижении числа случаев повторного лечения, повышении производительности работы стоматолога, снижении экономических затрат на каждого больного в расчете на длительный период времени [2].

Стоматологическая помощь является одним из самых массовых видов медицинской помощи. Это обусловлено тем, что уровни заболеваемости и распространенности заболеваний среди населения чрезвычайно высоки. Несомненное значение в структуре стоматологической помощи имеют ее виды, которые связаны с лечением заболеваний травм челюстно-лицевой области и их последствий [9].

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности и серьезной практической значимости изучения проблем травматизма челюстно-лицевой области.

Вместе с тем, анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что целый ряд аспектов проблемы травматизма челюстно-лицевой области на современном этапе остается недостаточно изученным. Предметом изучения крайне редко была социальная среда, в которой находятся больные с челюстно-лицевыми травмами [3], слабо освещены в литературе причины получения данных травм.

Здоровье человека в значительной степени определяется качеством жизни [5]. Качество жизни можно характеризовать с помощью отдельных компонентов жизненной удовлетворенности: состояние здоровья, удачная женитьба, семейные и бытовые условия, работа, возможность получения образования или пребывания на природе, качество окружающей среды, возможность путешествовать и т.д. [4]. Важную роль в воздействии на здоровье человека играют социально-экономические факторы среды [7]. Многие проблемы здоровья имеют глубокие социально-экономические корни. Несмотря на это, крайне слабо изучены вопросы медико-социального статуса больных с челюстно-лицевыми травмами, практически не изучалось изменение качества жизни (КЖ) в послеоперационный период [8]. Между тем, изучение данных аспектов проблемы может оказать ощутимую помощь в борьбе с челюстно-лицевыми травмами и их последствиями.

Успешность оперативного лечения челюстно-лицевых травм во многом зависит от правильного прохождения амбулаторного этапа [6]. Изучение этого вопроса практически не освещено в доступной нам литературе. Мы считаем актуальным изучение мнения населения как один из важных критериев оценки качества стоматологической помощи, один из основных факторов, характеризующих обращаемость к тому или иному специалисту-стоматологу. Четкое выполнение рекомендаций врача стационара, предупреждение возникновения послеоперационных осложнений определяются не только удовлетворенностью стоматологической помощью, но и личностным отношением пациента к своему здоровью, что делает необходимым изучение данного аспекта проблемы.

Мы проводили медико-социологический анализ КЖ, организации и повышения качества медицинской помощи больным с челюстно-лицевой травмой.

В работе была применена комплексная методика с использованием историко-аналитического, статистического, социологических методов, метод наблюдения и опроса, а также анкетирования-интервьюирования.

Особенностью данного исследования являлось широкое использование в нем социологических методов, с помощью которых были получены данные по анализу причин неудовлетворенности населения деятельностью стоматологических поликлиник и возможностях устранения этих причин. Сбор научной информации производился из официальных документов ретроспективно, а также методом анкетирования-интервьюирования.

Исследования проводились на базе отделения челюстно-лицевой хирургии ГУЗ Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани (АМОКБ). По данным за период с 2000 по 2009 годы обследовалось и лечилось 13384 больных с челюстно-лицевой патологией (ЧЛП). С 2000 до 2005 г. наблюдалось постепенное возрастание числа больных ЧЛП от 1200 до 2000 человек. В 2006 г. это количество снизилось до 1600 больных, и в течение периода 2007-2009 гг. составляло 1300 человек.

Среди обследованных пациентов на протяжении всего периода исследования (2000-2009 гг.) большинство (9739 чел.) были жителями города Астрахани. Процент городских пациентов варьировал от 69% (2004 г.) до 78% (2009 г.). Соответственно доля сельских жителей сократилась с 31% (2004 г.) до 22% (2009 г.).

За период с 2000 по 2009 гг. было пролечено 2829 больных с травмами в челюстно-лицевой области (ЧЛЮ). Из них наибольшее количество приходилось на перелом нижней челюсти (75,1%). На втором месте перелом скуловой кости и верхней челюсти (20,6%). Перелом костей носа наблюдался у 0,2% больных. С диагнозом «Множественные поверхностные травмы головы» были пролечены 0,4% пациентов. Остальные больные данной группы распределялись по диагнозам следующим образом:

Поверхностная травма других частей головы – 0,14%; перелом черепа и лицевых костей – 0,28%; перелом других лицевых костей и костей черепа – 0,2%. Перелом дна глазницы – 0,1%; ушиб века и окологлазничной области – 0,1%; вывих челюсти – 0,1%.

Анализ динамики данной группы заболеваний показал, что количество больных с переломом нижней челюсти ежегодно возрастало с 2000 г. (171 чел.) по 2006 г. (269 чел.), в 2007 г. количество больных с данной ЧЛП снизилось до 267 чел., и продолжало снижаться (252 чел. в 2009 г.). Аналогичная картина наблюдалась в отношении больных с переломом скуловой кости и верхней челюсти.

Материалом для медико-социологического исследования послужили социологические данные, полученные путем анкетирования 500 человек (71,5% мужчин и 28,5% женщин) с переломами верхней и нижней челюстей, закончивших лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии ГУЗ АМОКБ г. Астрахани. Анкетирова-



ние проводилось при контрольном обследовании больных во время амбулаторного лечения в поликлинике по месту жительства по специально разработанной анкете.

Основную часть обследованных составили мужчины (71,5%). По социальному составу среди обследуемых рабочие и служащие составляли примерно одинаковое количество среди мужчин (32,1% и 33,4%). Немного меньше (26,1%) было людей пенсионного возраста и всего 6,2% безработных. Среди женщин наибольшее количество составили рабочие (32,2%) и служащие (29,7%). Безработных – 26,7%, а пенсионерок было 9,3%.

Одним из важных аспектов анкетирования являлось выяснение причин получения респондентами перелома челюсти. Одной из основных причин получения перелома челюсти являлось состояние алкогольного опьянения (56% респондентов).

На втором месте – такие причины, как «случайность» и «неосторожность», под которыми в основном подразумевались травмы, полученные в бытовых условиях (30,8%). Ряд пациентов (8,2%) получили травму при неудачной посадке или высадке из общественного транспорта (автобус, маршрутное такси). Из данных респондентов 15,2% указали как причину перелома челюсти плохие условия проживания (в основном падения на аварийных участках жилья и дворовых туалетах).

При изучении бытовых условий пациентов с переломом челюсти было выявлено, что больше половины опрошенных пациентов (58,6%) проживали в частных домах. Квартиры имели 42,5% опрошиваемых. В общежитиях проживало 2,5% респондентов.

Значительное количество респондентов (19,1%) получили травму в результате ДТП. Эти данные убеждают в том, что удаленность места работы от дома и способ, которым человек добирается на работу, имеет большое значение как фактор риска получения травмы.

2,5% опрошиваемых связывали получение травмы челюсти с различными заболеваниями. Среди названных фигурировали заболевания глаз (сильная близорукость, катаракта), нервные заболевания (эпилепсия), заболевания опорно-двигательного аппарата. В связи с этими данными возникла необходимость изучения отношения данных больных к собственному здоровью.

Вредные привычки отмечали 96% опрошенных пациентов. Злоупотребление алкоголем отмечали 42% мужчин и 12% женщин. Большинство мужчин (89,3%) и часть женщин (44,3%) отмечали умеренное употребление алкоголя, 11% респондентов не употребляли алкоголь. Злоупотребление курением отмечали большинство мужчин (88,5%) и 15,6% женщин. Умеренное употребление табака отметили 68% респондентов. Употребление наркотиков указали 3% респондентов.

Большая часть опрошиваемых (58,7%) имела хронические заболевания и состояла на учете у соответствующих специалистов. Регулярно посещали своего врача только 12% респондентов, 35,4% пациентов посещали специалиста только при обострении хронического заболевания, а 11,3% не посещала врача вообще.

Причиной такого отношения респонденты называли отсутствие времени (90%), нежелание стоять в очередях в поликлинике (42%), неверие в эффективность лечения (34%). 28% респондентов указали на недоверие государственным поликлиникам и отсутствие средств на обращение к частным специалистам.

Большинство респондентов, работающих в государственных учреждениях (78%) ежегодно проходили медицинское обследование в порядке диспансеризации. 48% проходили обследование тщательно, посещая всех необходимых специалистов, остальные старались подписать медицинские документы без обследования. Среди работников частных предприятий и фирм обследование ежегодно проходили лишь 31% опрошенных. Большинство пенсионеров (81%) регулярно проходили обследование, посещая поликлинику или требуя обследования на дому. Оставшиеся 19% пенсионеров относились к обследованию негативно, объясняя это нежеланием узнавать о появлении каких-то новых заболеваний.

Неблагополучная психологическая обстановка в семье имеет большое значение как фактор риска при получении травмы. Угнетенное состояние, частые скандалы, нередко переходящие в драку, способствуют травматизму.

Анализ психологической обстановки в семье показал следующее. Большинство респондентов (86,2%) имели семью. Пациенты, имеющие всего по одному ребенку, составляли 38,7%. Двоих детей имели 32,7% человек. 18 человек имело по трое детей, что составило 9,6%. Двое из опрошиваемых имели по четверо детей, а одна женщина – пятеро. Не имели детей 17,2% опрошенных.

У большинства респондентов имелись родители. В большинстве случаев (59%) родители были пенсионерами, в остальных случаях – работали.

Больше половины опрошенных пациентов (54%) оценивали психологическую обстановку в семье как неблагоприятную. Среди причин такой оценки на первом месте респонденты указывали пьянство или алкоголизм одного из супругов (80%). Совместное проживание с родителями указали как причину неблагоприятной психологической обстановки в семье 47% опрошенных пациентов. Достаточно часто (в 37% случаев) причиной семейного дискомфорта являлось наличие в семье падчерицы или пасынка наряду с родными детьми. Неполную семью (отсутствие одного из супругов) считали причиной психологического неблагополучия 12% респондентов. Экономические трудности указали как причину семейного дискомфорта 32,3% респондентов, недостаточную жилищную площадь – 23% опрошенных.

Таким образом, результаты анализа причин получения травмы ЧЛЮ показали, что плохие жилищные условия, удаленность от места работы, неблагоприятная психологическая обстановка в семье, небрежное отношение к собственному здоровью усугубляет риск получения травмы.

Важным аспектом является изучение КЖ больных с ЧЛП. Изучение КЖ больных, выписанных на амбулаторное лечение, после стоматологического стационара показало, что практически все больные отмечали ухудшение КЖ из-за нарушения прикуса и постоянной боли, усиливающейся при смыкании челюстей. При этом большинство мужчин беспокоило необходимость отказа от курения (78%) и ограничение в еде (69%). Большинство женщин серьезно волновало невозможность совершить гигиену полости рта (82%), а также невозможность нормально разговаривать. Затруднения в сексуальной сфере в основном беспокоили мужчин старше 40 лет (38%). Для большинства женщин мучительным оказалось ухудшение (нарушения) сна (89%).

Большое влияние на качество жизни пациентов с переломами верхней и нижней челюстей оказывали затруднения в профессиональной сфере. Для 7,2% респондентов наличие ЧЛП создало полную невозможность осуществлять свою профессиональную деятельность (учителя школ и колледжей, служащие артисты, секретари-референты).

Все эти пациенты тяжело переживали невозможность заниматься своей профессией в течение такого длительного периода (в среднем 21 день). При этом те, кто работал в государственных учреждениях, воспринимали данный факт намного легче, чем те, кто работал в частных предприятиях. Практически у всей этой группы больных отмечалось невротическое состояние, стремление сократить курс необходимого лечения.

Понижение в должности и, соответственно, снижение заработной платы отметили 4% респондентов. Ограниченность общения с коллегами повлияло на качество жизни 35% опрошенных.

Практически 100% анкетированных указали на понижение в заработной плате как на фактор, ухудшающий качество жизни, независимо от нахождения на больничном листе или продолжения трудовой деятельности.

100% женщин указали на затруднения в работе по дому. Затруднения в реализации своего привычного отдыха отметили 14% человек. Невозможность занятий спортом как фактор, ухудшающий качество жизни отметили 42% опрошенных, невозможность заниматься хобби – 28% пациентов. Изучение психологического состояния больных ЧЛП показало, что 98% анкетированных изменения внешнего вида не позволяют им жить так, как хотелось бы. Большинство мужчин (82%) воспринимали изменения внешнего вида как временное состояние и не сомневались в восстановлении прежней внешности. 100% опрошенных женщин выражали разной степени беспокойство по поводу конечного результата лечения в отношении внешнего вида.

46% мужчин и 51% женщин отмечали появление беспокойства, тревоги за свое здоровье. У 27% опрошенных женщин и 13% мужчин отмечалось резкое снижение настроения, появление чувства подавленности, ярко выраженное нежелание выходить из дома. Для этих пациентов мучительна была необходимость периодически посещать врача.

Большинство женщин (92%) и 30% мужчин не тяготились необходимостью постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически посещать врача. Все вышеперечисленное помогало этим пациентам чувствовать динамику лечения, создавало сопричастность к процессу выздоровления.

У 40% мужчин, напротив, необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически посещать врача вызывало негативные эмоции, ухудшало качество жизни, создавало чувство зависимости.

Вопрос о том, влияет ли на качество жизни факт дополнительных материальных расходов, связанных с лечением, приобретением лекарств, платой за другие медицинские услуги был тесно связан с материальным и социальным положением опрашиваемых. Отрицательно на этот вопрос ответили две полярные социальные группы больных: обеспеченные люди и асоциальные граждане (люди с алкогольной зависимостью). Для первых здоровье ставилось на первое место независимо от материальных затрат. Вторые не могли себе позволить многие дополнительные медицинские услуги, но и не собирались ими пользоваться, относясь к травме как к заболеванию, которое «само пройдет». Для основной массы опрашиваемых дополнительные материальные расходы, связанных с лечением, приобретением лекарств, платой за другие медицинские услуги данный вопрос ответила положительно. При этом особенные неудобства необходимость дополнительных материальных расходов создавало для пациентов материально зависимых (неработающих супругов, престарелых родителей, пользующихся материальной помощью детей и т.д.), а также одиноких пенсионеров.

Мнение населения – один из важных критериев оценки качества стоматологической помощи, один из основных факторов, характеризующих обращаемость к тому или иному специалисту-стоматологу. Внимание удовлетворенности пациентов качеством стоматологической помощи уделяется еще и потому, что именно пациенты выступают как непосредственные потребители медицинских услуг.

Анализ удовлетворенности населения качеством оказания стоматологическими поликлиниками профилактической помощи показал, что большая часть респондентов (69,4%) лечится в бюджетных стоматологических поликлиниках, и лишь 30,6% могут позволить себе лечение в платных поликлиниках. Доступность стоматологических услуг варьирует от самых доступных (лечение кариеса – 84,8%) до самых малодоступных (зубопротезирование – 79,3%).

Среднее число респондентов по всему массиву опрошенных, указавших на малодоступность парадонтологической помощи, составляло 21,8%. На малодоступность услуг профилактического характера указали 26,1% респондентов.

Ограничение доступности стоматологических услуг из-за необходимости их оплаты отметили 45,3% опрошиваемых.

1-е ранговое место в структуре причин неудовлетворенности заняла невозможность быстро попасть на прием к стоматологу (72,2% респондентов).

Постоянного лечащего врача-стоматолога посещали 55,1% участников анкетирования. При этом 26,0% назвали таковым стоматолога поликлиники по месту жительства, 8,1% – врача-стоматолога по месту работы, а 21,0% – частнопрактикующего врача.

В целом 14,3% респондентов были полностью удовлетворены качеством профилактической работы стоматологической поликлиники, 72,5% – не полностью и 13,2% – совершенно не удовлетворены.

Проанализировав удовлетворенность населения качеством оказания помощи стоматологическими поликлиниками больным, находящимся на амбулаторном лечении после оперативного вмешательства, мы получили следующие результаты.

Рекомендации врача стационара, связанные с посещением стоматологической поликлиники выполняли более 51,8% респондентов, 32,2% выполняли назначения лишь частично, а 16% не выполняли назначения совершенно. Основной причиной такого отношения 61,3% респондентов назвали неудовлетворительную работу поликлиники, 24,5% указало на нехватку времени.

Среди причин неудовлетворенности населения качеством работы стоматологических поликлиник по отношению к больным, находящимся на амбулаторном лечении после оперативного вмешательства на первом месте среди указанных недостатков в работе стоматологической поликлиники снова была невозможность попасть на прием в нужный день, на которую указали 64,2% опрошенных. Не менее значительное количество респондентов (56,7%) основным недостатком в работе поликлиники считали отсутствие у персонала интереса к здоровью населения. Невнимательность персонала и низкий профессионализм (с точки зрения больного) врачей отмечали соответственно 16,3% и 14,8% респондентов.

Среди причин неудовлетворенности работой стоматологических поликлиник указывалась поспешность в работе специалистов (11,2%), грубость и нетактичность медицинского персонала (37,8%), дороговизна оплаты услуг (32%), отказ в использовании для лечения физиотерапии и фитотерапии (2,2%), устаревшее оборудование и плохое состояние помещений поликлиники (12,4%). 13% опрошиваемых столкнулись с отказом стоматолога поликлиники выполнять назначения врача стационара. С отказом дать необходимые рекомендации столкнулись 12,2% пациентов.

Большинство респондентов были удовлетворены качеством помощи лишь частично. Полностью удовлетворенными оказались 27%, а 11% оказались совершенно неудовлетворенными стоматологической амбулаторной помощью.

Проанализировав личное отношение к собственному здоровью и медицинскую грамотность пациентов с челюстно-лицевой травмой, мы установили, что «хорошо информированными» о своем заболевании считали себя 69,2% респондентов, «недостаточно информированными» – 25,9%, «неинформированными» – 4,9% респондентов.

Возникновение осложнений при невыполнении всех необходимых рекомендаций считали возможным меньше половины участников опроса (47,2%). Не уверены в том, что осложнения могут возникнуть были 28,8% пациентов. Категорически отрицали возможность осложнений 39,5% респондентов. Тот факт, что невыполнение рекомендаций наносит вред здоровью, полностью осознают 48,3% опрошиваемых, которые и выполняют все, что было назначено врачом стационара.

Достаточно большое количество опрошиваемых (26,2%) считает, что стационарного лечения вполне достаточно, поэтому амбулаторное лечение не имеет значения. Не считают, что наносят вред своему здоровью, не выполняя все необходимые рекомендации по лечению, 17,1% опрошиваемых.

О возможном вреде своему здоровью не думают 50% опрошиваемых.

Больше половины опрошенных (52,2%) считают, что при наличии всех необходимых условий обязательно будут соблюдать все рекомендации по амбулаторному лечению. 23,5% респондентов не смогут этого сделать из-за отсутствия времени.

Таким образом, из всего вышесказанного можно сделать следующие **выводы**:

1. основная масса больных переживает длительный психоэмоциональный стресс по поводу возникшего заболевания;
2. субъективная оценка результатов хирургического лечения и психосоматического состояния пациентом имеет важное значение;
3. оценка КЖ пациента на основании анкетирования и составления индивидуальных программ в соответствии с наиболее значимыми для него факторами является надежным и объективным критерием эффективности восстановительного лечения;
4. неудовлетворенность больных с ЧЛП качеством работы стоматологических поликлиник, а также легкомысленное отношение к своему здоровью ведут к возникновению осложнений, что соответственно, вызывает экономические потери.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т.Т. Институты и инструменты управления развитием местного сообщества // Муниципальный мир. – 1999. – № 5. – С. 46-53.
2. Айвазян С.А. Интегральные индикаторы качества жизни населения: их построение и использование в социально-экономическом управлении межрегиональных сопоставлениях. – М., 2000. – 118 с.
3. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. – М.: Мед. литература, 1999. – 456 с.
4. Бестужев-Лада И.В. Современные концепции уровня, качества и образа жизни. – М., 2007. – 412 с.
5. Бестужев-Лада И.В. Теоретические и методологические проблемы исследования образа жизни. – М., 2006. – 45 с.
6. Бондаренко Н. Н. Механизм объективной оценки в системе управления качеством оказания стоматологических услуг: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 200 с.
7. Гильманов А.З. Качество жизни населения как показатель социально-экономического развития региона // Материалы IV региональной научно-практической конференции. – Набережные Челны, 2005. – Сборник 3. – С. 64-72.
8. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. – М., 1992. – 65 с.
9. Касымова Г.П., Сейткулов А.Б. Методологические аспекты совершенствования организации планирования специализированной службы в учреждениях здравоохранения // Вестн. Мед. Центра Управления Делами Президента РК (Астана). – 2005. – № 4. – С. 150-153.

**Кучкина** Елена Сергеевна, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии (стоматологического) ГУЗ «Александро-Маринская областная клиническая больница», Россия, 414040, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 25-30-77, e-mail: lazer@astranet.ru

**Сердюков** Анатолий Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом культурологи, информатики и истории медицины ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

**Нестеров** Александр Павлович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 614.253.83

© И.И. Таджиева, А.Г. Сердюков, 2010

**И.И. Таджиева<sup>1</sup>, А.Г. Сердюков<sup>2</sup>**

### **ПРОБЛЕМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ БУДУЩЕГО ВРАЧА В ВОПРОСАХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ПАЦИЕНТАМИ**

<sup>1</sup>ГУЗ «Областной Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Астрахань

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Каждому врачу необходимо обладать определенным уровнем сформированности профессиональной компетентности в работе с ВИЧ-инфицированным пациентом, как составляющей его профессионализма. Профессиональная компетентность – интегративное свойство личности врача, включающее совокупность компетенций в области знаний и готовность к профессиональной деятельности (мотивационный, гностический, операционный и эмоционально-ценностный компоненты), проявляющаяся в ее результатах и качестве. Мультидисциплинарный подход к обучению позволил разработать модель подготовки врачей по проблеме ВИЧ-инфекции. Результаты исследования подтвердили необходимость преемственности во взаимодействии между специалистами различного профиля при ведении ВИЧ-инфицированного пациента.

**Ключевые слова:** профессиональная компетентность врача, ВИЧ-инфицированный пациент, компоненты профессиональной компетентности, модель подготовки врача.

I.I. Tadjieva, A.G. Serdyukov

### **THE PROBLEM OF PROFESSIONAL COMPETENCE AMONG FUTURE DOCTORS IN QUESTIONS OF CORRELATION WITH HIV-INFECTED PATIENTS**

Professional competence, the integrative property of doctor's personality including the combination of competence in the sphere of knowledge and readiness to professional activity (motivative, gnostic, operative, emotional-estimative components), should be the necessary part of work and its quality. Multidisciplined way to education gave the possibility to find out the model of doctors' training in the problem of HIV-infection. The results of investigation confirmed the proposals.

**Key words:** professional competence of a doctor, HIV-infected patient, components of professional competence, model of doctors' training.

Эпидемия ВИЧ-инфекции привела к появлению в обществе предрешения по отношению к «инфицированным лицам». Начало распространения заболевания характеризовалось «истерическим отношением» к нему. В настоящее время есть основания говорить о том, что инфекция ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) сопровождается стигматизацией и дискриминацией [1].

Специфика социального характера распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации проявляется в недостаточной подготовленности части медицинских работников к эффективному взаимодействию с ВИЧ-инфицированными пациентами. Врачу любой специальности приходится сталкиваться с инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, осваивать особенности медицинского ухода и лечения этих пациентов, что ведет к необходимости специальной подготовки врачей [5].

Целью нашего исследования являлась актуализация модели профессиональной компетентности врача в работе с ВИЧ-инфицированными пациентами в практике учреждений здравоохранения Астраханской области. Среди задач исследования нами решались следующие:

- на основе анализа библиографических источников дифференцировать характеристики профессиональной компетентности врачей разных профилей в работе с ВИЧ-инфицированными больными;
- построить и апробировать модель профессиональной компетентности врача в работе с ВИЧ-инфицированными;
- разработать рекомендации по формированию профессиональной компетенции врача в работе с ВИЧ-инфицированными.

Объекты исследования: студенты старших курсов, интерны, ординаторы АГМА, медицинские работники с высшим образованием во всех структурах здравоохранения Астраханской области.

Предмет исследования – профессиональная компетентность врача в работе с ВИЧ-инфицированными пациентами.

**Методы исследования.** В нашей работе мы использовали такие методы, как анкетирование, включенное и невключенное наблюдение, изучение источников, изучение медицинской документации, констатирующий и пилотный эксперименты, моделирование и методы статистической обработки результатов.

Зарубежные исследователи за последние годы отмечают тенденцию к изменению отношения общества к людям, инфицированным ВИЧ. Под влиянием успехов современной комбинированной антиретровирусной терапии люди стали относиться к инфекции ВИЧ как к хроническому заболеванию, а не как к «чуме XX века». К сожалению, такое изменение отношения к этому заболеванию пока не может быть отнесено к России [1], в том числе и к Астраханской области.

В основу борьбы с распространением эпидемии положен принцип социальной интеграции и взаимопомощи [4]. Сейчас с уверенностью можно сказать, что нет такой врачебной специальности, которая не имела бы отношение к ВИЧ-инфекции, все больше медицинских работников начинают заниматься лечением больных СПИДом (синдром приобретенного иммунодефицита). А стигматизация и дискриминация представляют собой серьезнейшие препятствия для медицинского ухода за больными и осуществления эффективной профилактики этой инфекции, поэтому борьба с этим явлением считается неотъемлемой задачей, как на федеральном уровне, так и на уровне субъектов федерации, муниципальных образований и отдельных лечебно-профилактических учреждений, в равной степени – каждого медицинского работника.

В Астраханской области (АО) за весь период наблюдения с 01.01.1987 г. по 31.12.2009 г. зарегистрировано 801 случай ВИЧ-инфекции, из них 575 случаев выявлено впервые, где доля местных жителей составляет 68,4% (393 чел.); умерло 86 ВИЧ-инфицированных (в т.ч. от СПИДа – 27 чел.).

По состоянию на 31.12.2009 г. показатель пораженности составил 35,4 (на 31.12.2008 г. – 29,2) на 100 тыс. населения, что в 9,3 раза ниже показателя по стране (339,2) и в 3,5 раза – по округу (124,8). Астраханская область находится на 76 ранговом месте по вышеуказанному показателю среди 89 субъектов РФ и на 6 – среди 6 субъектов Южного Федерального округа (Постановление правительства РФ от 20.01.2010 г.). Показатель заболеваемости в 2009 году составил 6,1, по сравнению с 4,7 в 2008 г. (табл. 1).

Практически вся эпидемия сосредоточена в максимально активной части населения. Новые случаи ВИЧ-инфекции регистрировались в основном среди городского населения области – 80%; мужское население составило 58%. Большинство ВИЧ-инфицированных (67,2%) не состоят в браке.

Свыше 72% ВИЧ-инфицированных составляют лица в возрасте от 20 до 40 лет. Вместе с тем в последние годы не регистрируются случаи ВИЧ-инфекции в возрасте 15-20, что косвенным образом свидетельствует об эффективности профилактической работы, проводимой совместно учреждениями здравоохранения, образования, молодежными организациями.

Ведущим путем распространения ВИЧ-инфекции продолжает оставаться половой путь. Среди установленных причин в 76,9% случаев заражение произошло при незащищенном гетеросексуальном, в 3,8% – при гомосексуальном контактах, в 15,4% – при совместном использовании инструментария для внутривенного введения наркотиков.

Изменение с 2002 года в области ведущих путей передачи ВИЧ-инфекции в сторону увеличения полового пути повлекло за собой увеличение распространения инфекции среди женщин. При этом в возрастных груп-

пах 15-19 и 20-24 года уже отмечено превышение числа случаев среди женщин по сравнению с мужчинами в 4,5 раза. Феминизация эпидемии ВИЧ/СПИДа ведет к росту числа детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (на территории АО от ВИЧ-инфицированных матерей рождено 59 детей), что порождает ряд проблем социально-экономического характера.

В 2009 году отмечается снижение случаев ВИЧ-инфекции среди неработающих с 45,1% до 31,1%, увеличение доли выявленных среди лиц рабочих специальностей с 12,8% до 23%. Вновь зарегистрированы случаи среди студентов – 4,9%.

В 2009 году заражение ВИЧ-инфекцией в 64,2% случаев происходило на территории Астраханской области. Это свидетельствует о сформированном на территории области резервуаре ВИЧ-инфекции, когда развитие эпидемического процесса все меньше зависит от других территорий и грозит дальнейшим распространением заболевания среди местных жителей.

Таким образом, статистические данные указывают на продолжение развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Астраханской области среди потребителей наркотиков и на расширение эпидемии за счет активизации гетеросексуального пути распространения [3, 6].

Анализ ситуации, сложившейся по ВИЧ-инфекции в Астраханской области, показывает, что сегодня единственным относительно доступным способом борьбы с эпидемией заболевания является профилактика. На настоящем этапе, когда все еще не созданы радикально излечивающие лекарства и эффективные вакцины, говорить о специфической профилактике ВИЧ/СПИДа приходится лишь в плане перспективы, остается ориентироваться на способы неспецифической профилактики. Основными являются меры первичной профилактики, направленные на предотвращение заражения населения. Широкое информирование и санитарное просвещение населения о СПИДе, консультативная помощь являются в настоящее время практически единственными и важнейшими средствами противодействия распространению ВИЧ-инфекции: передача вируса иммунодефицита человека может быть предотвращена благодаря осознанному и ответственному отношению людей к своему поведению.

Таблица 1

**Распределение ВИЧ-инфицированных по месту жительства  
(показатель заболеваемости)**

№	Территория	2008 год		2009 год		Динамика +/-
		Абс. число	П/з на 100тыс. населения	Абс. число	П/з на 100тыс. населения	
	<b>г. Астрахань, в т.ч. районы</b>	25	5,0	42	8,3	+17 сл., рост в 1,5 раза
1	Кировский	3	2,9	12	11,4	+7 сл., рост в 2,4 раза
2	Ленинский	9	6,3	12	8,4	+5 сл., рост в 1,7 раза
3	Советский	8	5,4	13	8,8	+5 сл., рост в 1,6 раза
4	Трусовский	5	4,7	5	4,6	Без динамики
2	<b>Сельские районы, в т.ч.</b>	22	6,7	19	3,8	-3 сл., снижение в 1,2 раза
1	Ахтубинский	2	2,7	5	6,8	+3 сл., рост в 2,5 раза
2	Володарский	2	4,2			-2 сл., снижение в 2 раза
3	Еногаевский			1	3,6	+1 случай
4	ЗАТО г. Знаменск					Без динамики
5	Икрянинский	6	12,5	2	4,1	-4 сл., снижение в 3 раза
6	Камызякский	3	6	3	5,9	Без динамики
7	Красноярский			1	2,7	+1 случай
8	Лиманский	2	6			-2 случая
9	Наримановский	3	6,8	3	6,5	Без динамики
10	Приволжский	2	5	1	2,3	-1 сл., снижение в 2 раза
11	Харабалинский	2	5	2	4,9	Без динамики
12	Черноярский			1	4,9	+1 случай
3	Всего жителей АО	47	4,7	61	6,1	+14 сл., рост в 1,3 раза

В общественном сознании часто фиксируется мнение, что медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным оказывают исключительно в центрах по борьбе со СПИДом и поэтому в районных поликлиниках пациентов с ВИЧ-инфекцией быть не может. Это происходит, несмотря на то, что Федеральный закон от 30.04.1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» гарантирует конституционные права ВИЧ – инфицированных граждан РФ, в том числе и при получении ими медицинской помощи. Часто работники органов здравоохранения имеют недостаточно знаний о ВИЧ-инфекции и необходимых мерах предосторожности. Наличие центров по борьбе со СПИДом в территориях формирует убежденность, что им не придется сталкиваться с заболеванием в своей практике. Несмотря на то, что главный принцип предупреждения распространения инфекций, передаваемых с кровью, – соблюдение санитарных норм и правил (использование одноразовых или стерильных инструментов, одноразовых резиновых перчаток при манипуляциях с каждым пациентом вне зависимости от его состояния здоровья и др.), даже в условиях стремительно растущей эпидемии санитарные нормы и правила зачастую не соблюдаются, а встреча с ВИЧ-инфицированным пациентом вызывает неадекватную реакцию у рядового медработника. Все это создает объективные трудности по борьбе с распространением ВИЧ-инфекции, усложняет установление контакта врача и больного [2, 4, 5], что говорит о его недостаточной профессиональной компетентности.

В нашем исследовании мы рассматриваем профессиональную компетентность (ПК) как интегративное свойство личности врача, включающее совокупность компетенций в области знаний и готовность к профессиональной деятельности, проявляющуюся в ее результатах и качестве. На наш взгляд, основными компонентами ПК врача, работающего с ВИЧ-инфицированными больными, являются мотивационный, гностический, операционный и эмоционально-ценностный.

Профессиональная адаптация является одной из характеристик мотивационного компонента ПК, к которому относятся профессиональные ценности, идеалы, менталитеты; понимание значимости профессии, профессиональное мировоззрение, владение этическими нормами в профессии, позиция профессионала – стремление к профессиональному росту; готовность к гибкой переориентации в рамках профессии; профессиональные межличностные отношения, ожидания; удовлетворенность трудом как осознание соответствия уровня достигаемых результатов требованиям профессии.

Каждая из областей профессиональной адаптации врача, работающего с ВИЧ-инфицированными предполагает наличие определенного уровня его подготовленности, адаптационного потенциала. Нами было проведено анкетирование среди студентов 6 курса лечебного факультета АГМА, врачей разных ЛПУ города Астрахани (всего 72 респондента). Анкета включала в себя 34 вопроса, которые помогают раскрыть уровень сформированности профессиональной компетентности врача в работе с ВИЧ-инфицированными больными. Проанализировав ответы врача (будущего врача) на вопросы анкеты, можно сделать предположение об уровне его профессиональной компетентности. Нами разработаны критерии и определены уровни сформированности ПК (табл. 2). Если ответы респондента не отвечают определенному уровню, то предполагается, что врач непрофессионально компетентен при работе с ВИЧ-инфицированными (НПКВ). В соответствии с уровнем ПК врача мы предлагаем оценивать адаптационный потенциал респондентов.

Таблица 2

**«Весовой» эквивалент компонентов профессиональной компетентности врача при работе с ВИЧ-инфицированным пациентом**

Уровень сформированности профессиональной компетентности	Мотивационный	Гностический	Операционный	Эмоционально-ценностный
0 уровень ПК (нулевой)	4-6			
1 уровень ПК (низкий)	4-8	6-8		
2 уровень ПК (средний)	6-9	7-11	1-3	
3 уровень ПК (высокий)	7-9	9-11	4-7	4-7

Результаты анкетирования показали, что среди респондентов большинство, независимо от принадлежности к определенной возрастной группе имеют нулевой уровень сформированности ПК – 50,0-66,7%, низкий уровень – 11,1-38,9%; средний уровень ПК – 11,1-27,8%; высокий уровень сформированности ПК не показал никто (диаграмма). НПКВ (отсутствие профессиональной компетентности в работе с ВИЧ-инфицированными) не выявлено ни у кого.

В соответствии с вышеизложенным, мы считаем, что в процессе обучения в медицинском вузе должны быть созданы условия для развития профессиональной компетентности будущего врача. Получаемое образование представляет собой соединение профессиональных знаний, умений, навыков и личностных качеств и является основой готовности будущего врача осознавать и выбирать оптимальные способы деятельности, соотносить свои возможности с преодолением трудностей, которые возникают при решении профессиональных задач и достижении результатов в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов. Такая подготовка является значимым показателем профессиональной адаптации личности врача и представляет собой систему, включающую сле-

дующие элементы: профессиональные личностные качества, профессиональные ценности, установки и интересы, профессиональную направленность, профессиональные знания, умения и навыки, эмоционально-волевые процессы, способности. Сформированный мотивационный компонент профессиональной компетентности позволяет эффективно работать с ВИЧ-инфицированными.

Одним из основных направлений в реабилитации и адаптации ВИЧ-инфицированных является социально-психологическая поддержка, способствующая ослаблению социальной напряженности и созданию благоприятных отношений в семье. При появлении инфицированного лица в его окружении прослеживается реакция отторжения, что еще более угнетающим образом воздействует на его психику. Заражение влечет за собой серьезные последствия эмоционального и социального характера, изменяет привычное поведение инфицированного лица, сказывается на семейном положении и юридическом статусе. Приспособление к жизни в условиях ВИЧ-инфекции предполагает постоянную борьбу с психотравмирующими воздействиями. Вследствие этого с момента возникновения подозрения на заражение ВИЧ-инфекцией больной подвергается постоянному психогенному стрессу, в связи с чем необходимо принять меры, чтобы смягчить его медицинские и социальные последствия. Необходимо максимально ограничить круг лиц, имеющих доступ к информации о личности ВИЧ-инфицированного и принять меры к его социальной адаптации. Социальная адаптация больного, включающая психологическую помощь, предотвращает его агрессивность по отношению к обществу, желание «отомстить путем распространения СПИДа», предотвращает соблазн заняться проституцией или торговлей наркотиками для компенсации финансовых потерь вследствие утраты средств к существованию.

В большинстве случаев медицинские работники не могут решить материальные и личные проблемы ВИЧ-инфицированных, но могут уберечь их от неправильных действий, воздействуя на их психологическое состояние. В этом случае речь идет как об операционном, так и об эмоционально-ценностном компонентах профессиональной компетентности врача.

Специалисты по социальной работе Астраханского Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями постоянно реализуют меры социальной реабилитации, позволяющие ВИЧ-инфицированным адаптироваться к измененным в результате болезни условиям существования. Так осуществляется тесный контакт с заинтересованными организациями и частными лицами, которые принимают участие в решении проблем пациентов [2, 4, 7].

Для успешной борьбы с распространением ВИЧ-инфекции необходимо сочетать профилактические мероприятия с обеспечением широкого доступа уязвимых групп к антиретровирусной терапии (АРВТ). Обеспечение универсального доступа к профилактике, АРВТ, уходу и поддержке для всех нуждающихся – приоритетные направления противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции на национальном уровне. От эффективности деятельности, направленной на обеспечение универсального доступа, зависит снижение количества новых случаев ВИЧ-инфекции.

Таким образом, профилактика, диагностика и лечение тяжелого заболевания – ВИЧ-инфекции – являются целесообразным звеном многих медицинских проблемам. Для успешной их реализации необходимо решение следующих задач (формирование и развитие компонентов профессиональной компетентности):

- обеспечение доступности медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, включая организацию полноценного диспансерного наблюдения, диагностики, лечения с контролем его качества и эффективности, а также проведения химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (мотивационный компонент);
- безусловное и обязательное выполнение требований стандартов оказания медицинской помощи детям, больным ВИЧ-инфекцией, профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией (операционный компонент);
- организация и проведение обучения специалистов общей лечебной сети навыкам работы с ВИЧ-инфицированными пациентами, их консультирование с целью оценки уровня готовности и повышения приверженности лечению и собственно проведению АРВТ (гностический компонент);
- обеспечение подготовки и создания команд (врач-инфекционист, психолог, социальный работник) для развития системы социального сопровождения людей, живущих с ВИЧ/СПИД (мотивационный и операционный компоненты);
- работа групп поддержки и самопомощи ВИЧ-инфицированных пациентов в области формирования и поддержания приверженности АРВТ (эмоционально-ценностный компонент).

Проведение этой работы свидетельствует о необходимости включения в сферу профессиональной компетентности медицинского персонала содержания образования, нацеленного на готовность к эффективной работе с ВИЧ-инфицированными на любом уровне оказания медицинской помощи.

Учитывая, что пациент с ВИЧ имеет право на свободный выбор медицинского учреждения, каждому врачу необходимо обладать определенным уровнем сформированности профессиональной компетентности в работе с ВИЧ-инфицированным пациентом, как составляющей его профессионализма.

При подготовке модели обучения будущих врачей к эффективному взаимодействию с ВИЧ-инфицированным пациентом, мы исходили из мультимодальности самого объекта исследования. С одной стороны, важно учесть ряд характеристик, описывающих взаимодействие врача с ВИЧ-инфицированным как целое, с другой стороны, для эффективной организации взаимодействия не менее значим анализ индивидуальных проблем как людей, живущих с ВИЧ, так и врачей.



Мы применили общую теорию систем к практике взаимодействия врача с ВИЧ-инфицированным пациентом. Модель нескольких уровней предполагает выдвижение частных гипотез с позиции каждого из уровней. Будучи применен к анализу взаимодействия, такой подход обеспечивает стереоскопическое видение ситуации и помогает разработать программу оказания необходимой помощи.

Уровень 1: Взаимодействие с окружающим миром (интерперсональный уровень). Это означает взаимодействие в контексте микросоциальных связей. Взаимодействие с окружающим миром актуализирует проблемы взаимодействия членов системы «Врач – ВИЧ-инфицированный» (далее – Диполь) с микросоциумом, что нарушает ранее достигнутый баланс отношений каждого из участников Диполя, т.е. интерперсональные трудности их коммуникации переходят в хроническое состояние. Помощь членам Диполя связана с формированием или актуализацией социально-поддерживающих сетей, т.е. такой системы социальных отношений, которая способна удовлетворить специфические потребности «Диполя в социальной, психологической и инструментальной поддержке (в защите, информации, практической помощи и т.д.)».

Уровень 2: Внутренние проблемы Диполя (интрапсихический уровень). Акцент не на индивидуальные характеристики членов Диполя, а на их взаимодействия и на структурные особенности организации взаимодействия. Социальная и психологическая помощь заключается в реализации системы подбора ресурсной модели Диполя, в подготовке врача и ВИЧ-инфицированного к взаимодействию в сопровождении Диполя.

Уровень 3: Индивидуальные проблемы членов Диполя (интраперсональный уровень). Это уровень становления профессиональной компетенции Врача в Диполе с позиции индивидуальных проблем членов Диполя. Акцент – на индивидуальные изменения ВИЧ-инфицированного [и Врача].

Помощь направлена на актуализацию у ВИЧ-инфицированных личностных ресурсов, выход на более высокий уровень личностного функционирования.

Подуровни:

3.1 Когнитивные и поведенческие проблемы членов Диполя позволяют определить особенности изменений в эмоциональной, когнитивной и поведенческих сферах у полюсов Диполя.

Мишени помощи: проблемы когнитивного развития ВИЧ-инфицированного и состояние эмоционального неблагополучия у «полюсов» взаимодействия [Я – хороший, Врач – плохой; Я – плохой, Врач – хороший].

3.2 Бессознательные аспекты эмоциональных конфликтов. Необходимо помочь ВИЧ-инфицированному в выработке более адекватных копинг – стратегий совладания со стрессом.

3.3 Нарушения развития и личностные расстройства объясняет влияние депривационных расстройств на изменения личности ВИЧ-инфицированного и Врача и возможности их компенсации.

3.4 Биологические нарушения – являются основными причинами симптоматического поведения, которое и становится мишенью помощи.

Программы обучения, основанные на мультидисциплинарном подходе к проблеме ВИЧ-инфекции и разработанные в период развития эпидемической ситуации с учетом международного опыта и работы проектов, рассчитанные на подготовку акушеров-гинекологов, врачей-лаборантов и других специалистов, позволили разработать модель подготовки медицинских работников по вопросам ВИЧ-инфекции. Результаты проведенного нами микро-исследования подтвердили необходимость преемственности во взаимодействии между специалистами различного профиля при ведении больного с ВИЧ-инфекцией/СПИДом.

В связи с этим проведение дополнительного обучения специалистов лечебной и диагностической службы Центров СПИД, инфекционных больниц, поликлиник и наркологической службы предусматривает возможность работы команды специалистов (включая врача-инфекциониста, психолога, психиатра-нарколога, социального работника, медицинской сестры) по повышению приверженности лечению носит социально-ценностный характер.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева В.В. Особенности социально-психологической адаптации лиц, инфицированных ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 5. – С. 27-29.
2. Галимзянов Х.М., Сердюков А.Г., Таджиев И.Е. [и др.]. ВИЧ-инфекция и СПИД – ассоциированные заболевания // Учебное пособие. – Астрахань, 2004. – С. 5-12.
3. Ежегодный отчет ГУЗ Астраханского ОЦ ПБ СПИД и ИЗ в федеральный НМЦ ПБ СПИД № 124 от 18.02.2010 г. – Астрахань, 2009. – 19 с.
4. Онищенко Г.Г. Приоритеты противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации на современном этапе // Круглый стол. – 2004. – Спецвыпуск. – С. 6-11.
5. Осадчева И.И., Ходжемирова Н.Д., Кучма В.Р. [и др.]. Культурные аспекты профилактики и борьбы с распространением ВИЧ/СПИД в России. – Москва: Изд-во «Права человека», 2003. – С. 44-64.
6. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 3-6.
7. Doll L.S. and Dillon B.A. Counseling Persons Seropositive for Human Immunodeficiency Virus Infection and Their Families // AIDS (Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention). Philadelphia-New York. – 1997. – Vol. 746. – P. 533-541.

**Таджиева** Ирина Игоревна, врач-методист отдела организационно-методической работы ГУЗ «Областной Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Белгородская, д. 7, тел. (8512) 30-99-89, факс (8512) 30-99-01, e-mail: airinka\_t@mail.ru

**Сердюков** Анатолий Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсами информатики, истории медицины и культурологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел./факс (8512) 39-41-27, e-mail: agmazdrav@mail.ru

УДК 615.015(470.46)

© А.Р. Умерова, Л.В. Комарова, В.В. Дементьева, О.А. Каштанова, Т.В. Новосельцева, 2010

**А.Р. Умерова<sup>1</sup>, Л.В. Комарова<sup>1</sup>, В.В. Дементьева<sup>1</sup>, О.А. Каштанова<sup>2</sup>, Т.В. Новосельцева<sup>2</sup>**

## **АНАЛИЗ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЗА 2009 ГОД НА ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

<sup>1</sup>Управление Росздравнадзора по Астраханской области

<sup>2</sup>ОГУЗ «Центр качества лекарственных средств», г. Астрахань

В статье дан анализ мониторинга цен и ассортимента лекарственных средств, проводимого в 2009 году, в соответствии с приказом Росздрава России от 27.05.2009 г. № 277н «Об организации и осуществлении мониторинга цен и ассортимента лекарственных средств в стационарных лечебно-профилактических и аптечных учреждениях РФ» и совместным приказом Министерства здравоохранения Астраханской области и Управления Росздравнадзора по Астраханской области № 549Пр/09/496-Пр от 28.08.2009 г. «О мониторинге цен и ассортимента лекарственных средств в стационарных лечебно-профилактических и аптечных учреждениях Астраханской области».

**Ключевые слова:** мониторинг цен, ассортимент лекарственных средств, цены на лекарственные средства, амбулаторный сегмент, госпитальный сегмент.

A.R. Umerova, L.V. Komarova, V.V. Dementyeva, O.A. Kashtanova, T.V. Novocelceva

## **THE ANALYSIS OF MONITORING DATA ON MEDICINAL MEANS PRICES FOR 2009 ON THE TERRITORY OF THE ASTRAKHANIAN REGION**

The article deals with the results of price monitoring and kinds of medicinal means in 2009 according to the order of Ministry of health protection and social development of Russia at 27.05.2009 № 277n «About organization and introduction of monitoring price and kinds of medicinal means in stationary curative-prophylactic and chemist's establishments of RF» and combined order of MHP of Astrakhanian region and Department of Russian health protection control in AR № 549 Pr/09/496-Pr at 28.08.2009 «About monitoring of prices and kinds of medicinal means in stationary curative-prophylactic and chemist's establishments of the AR».

**Key words:** price monitoring, kinds of medicinal means, prices on medicinal means, ambulatory segment, hospital segment.

В соответствии с приказом Росздрава России от 27.05.2009 г. № 277н «Об организации и осуществлении мониторинга цен и ассортимента лекарственных средств в стационарных лечебно-профилактических и аптечных учреждениях РФ», совместным приказом Министерства здравоохранения Астраханской области и Управления Росздравнадзора по Астраханской области № 549Пр/09/496-Пр от 28.08.2009 г. «О мониторинге цен и ассортимента лекарственных средств в стационарных лечебно-профилактических и аптечных учреждениях Астраханской области» на территории Астраханской области проводится мониторинг цен и ассортимента лекарственных средств.

В мониторинге уровня цен на лекарственные средства участвует 49 учреждений: – 24 аптечных учреждения и 25 лечебно-профилактических учреждений. В рамках мониторинга в амбулаторном сегменте представлена информация в среднем по 350 торговым наименованиям лекарственных средств реализуемых в аптечной сети.

По результатам проведенного мониторинга выявлено, что в период с января по май 2009 года произошло удорожание лекарственных средств в среднем на 11,86%. В наибольшей степени подорожали препараты со стоимостью до 500 руб. в среднем на 20,7%. Средняя цена на импортные препараты повысилась на 12,2%, а на отечественные на 21,6%.

За период с июня по декабрь 2009 года отмечается некоторое снижение цен. В наибольшей степени отмечалось снижение цен в период с июня по октябрь. Но в ноябре цены снова повысились на 5%. В декабре цены снизились на 5,8%.

При сравнении цен отечественных и импортных препаратов, выявлено, что розничная цена декабря к ценам января 2009 года на импортные препараты снизилась на 30%. Тем ни менее цена на отечественные препараты изменилась в сторону повышения: цена декабря к цене января 2009 года повысилась на 24,6%. Данные мониторинга представлены в таблице 1 и рисунках 1, 2, 3.

## Мониторинг цен в Астраханской области (руб.)

	I	VII	VIII	% VII-VIII	IX	% VIII-IX	X	% IX-X	XI	% X-XI	XII	% XI-XII	% I-XII
Средняя цена препарата	252	193,4	182,5	-6%	184,1	+1,6	188,3	2,2	218	5	205,5	-5,8	-23%
Отечественные	65	61,4	62,1	1,1	64	+3	61,9	-3,2	86	8	81	-6,2	24,6
Импортные	363	246,8	254	2,8	251,5	-0,98	249,8	-0,6	296	5,5	279	-6	-30%
Дешевле 500 руб.	122	144,1	141,7	-1,7	133,7	-5,60	126,7	-5,2	136	0,7	140	2,9	13%
Дороже 500 руб.	1386	807,9	845,5	4,4	901	+6,5	898,4	-0,32	1086	-0,6	1050	-3,4	-32%

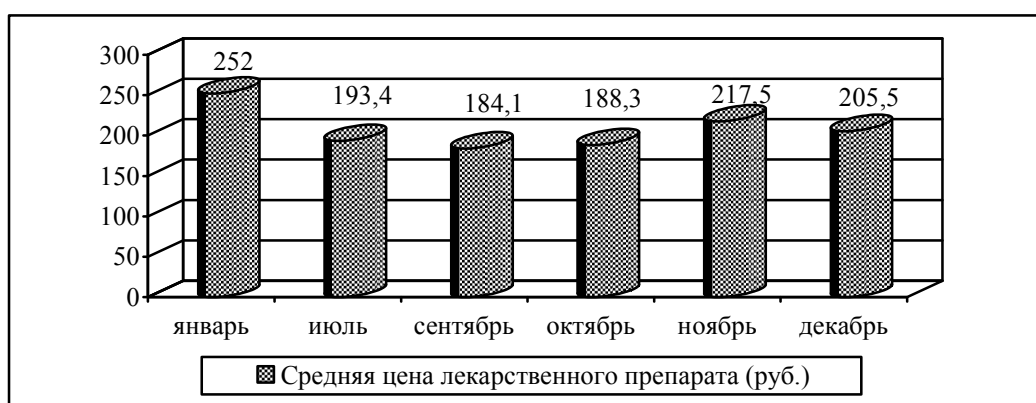


Рис. 1. Динамика изменения средней цены лекарственных препаратов



Рис. 2 Динамика изменения средней цены на импортные лекарственные средства

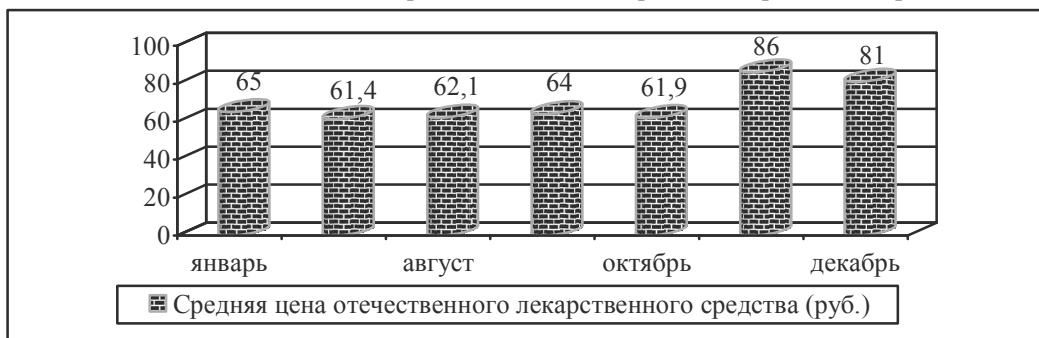


Рис. 3. Динамика изменения средней цены на отечественные лекарственные средства

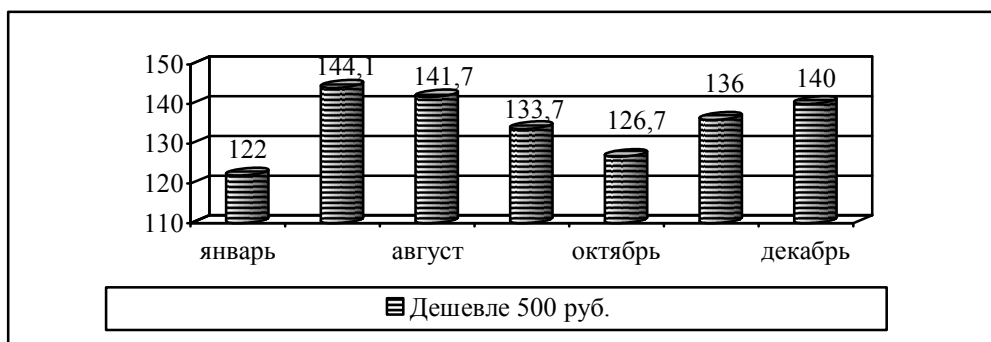


Рис. 4. Динамика изменения средней цены на лекарственные средства с начальной ценой до 500 руб.

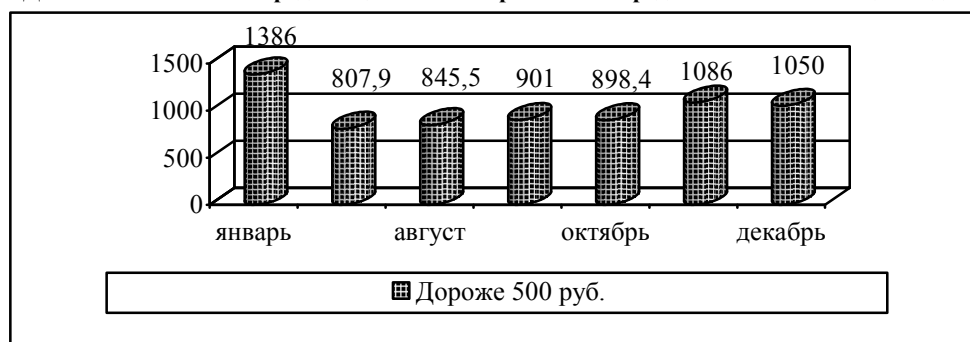


Рис. 5. Динамика изменения средней цены на лекарственные средства с начальной ценой более 500 руб.

Значительные отличия наблюдаются при анализе цен на препараты в категории до 500 рублей. На диаграмме можно увидеть динамику изменения цены. Отмечается некоторый рост – цена декабря к цене января 2009 года увеличилась на 13% (рис. 4). При анализе цен в категории свыше 500 рублей наблюдается снижение – цена декабря к цене января 2009 г. снизилась на 32% (рис. 5).

Результаты мониторинга цен свидетельствуют о том, что сохраняется стабильная ситуация, в последние месяцы 2009 года наблюдалась тенденция к снижению цен: средняя цена декабря по отношению к средней цене января 2009 года снизилась на 23%.

**Умерова** Аделя Равильевна, кандидат медицинских наук, руководитель управления Росздравнадзора по Астраханской области

**Комарова** Людмила Васильевна, начальник отдела надзора за фармацевтической деятельностью и деятельностью, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ управления Росздравнадзора по Астраханской области

**Дементьева** Виктория Валерьевна, главный государственный инспектор надзора за фармацевтической деятельностью и деятельностью, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ управления Росздравнадзора по Астраханской области, Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Савушкина, 43, тел. (8512) 25-32-25, e-mail: rosdrav\_n@astranet.ru

**Каштанова** Ольга Александровна, директор ОГУЗ «Центр качества лекарственных средств», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Рождественского, 1, тел. (8512) 34-85-86, e-mail: acidex@astranet.ru

**Новосельцева** Татьяна Вячеславовна, начальник отдела медико-фармацевтической информации ОГУЗ «Центр качества лекарственных средств», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Рождественского, 1, тел. (8512) 34-92-87, e-mail: omfi@astranet.ru

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ «АСТРАХАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

«Астраханский медицинский журнал» публикует научные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы по всем разделам медицины. Статьи всех авторов публикуются бесплатно. Периодичность издания – 4 номера в год.

При направлении статьи в редакцию «Астраханского медицинского журнала» авторам необходимо строго соблюдать следующие правила.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

2. Рукопись должна быть представлена в 2-х экземплярах, а также на электронном носителе (на каждую статью – отдельный CD). Текст печатается на одной стороне листа формата А4 через 2 интервала (шрифт Times New Roman 12) с шириной полей 2 см.

3. На первой странице одного экземпляра рукописи должны быть виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием автора, ответственного за контакты с редакцией (его фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

4. На первой странице рукописи указываются выходные данные: 1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края); 2) инициалы и фамилия автора; 3) название работы (заглавие статьи должно быть сформулировано кратко, но без сокращений); 4) название учреждения, 5) город; 6) страна.

5. На отдельном листе представляются сведения о каждом авторе: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного телефона, факса.

6. Материал оригинальных работ должен включать разделы: введение, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение, список литературы, резюме (8-10 строк), ключевые слова (от 3 до 6).

Объем оригинальных статей не должен превышать 6 страниц, а объем обзорных статей – 10 страниц, включая таблицы, рисунки и список цитируемой литературы (до 12 названий – для оригинальных работ и до 25 названий – для обзоров).

7. Все сокращения слов и аббревиатуры, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. Общепринятые сокращения должны приводиться в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – в соответствии с рекомендациями ИЮПАК.

8. В статье должно быть минимальное количество таблиц (обязательно с заголовками), графиков, рисунков или фотографий с подрисовочными подписями. Графики и диаграммы должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph». Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков – через 1 интервал, шрифт Times New Roman 10. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения. Формулы набирать с помощью «Microsoft Equation».

9. Список литературы приводится в алфавитном порядке, сначала отечественные авторы, а затем – иностранные (в транскрипции оригинала), со сплошной нумерацией. Для статей в списке необходимо указывать фамилию и инициалы автора (если авторов несколько, то первых 3-х авторов), название статьи, название журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг – автор (если авторов несколько, то первых 3-х авторов) и название книги по титульному листу, город издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) – автора, название диссертации (автореферата), дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год, страницы.

Библиография оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Библиография печатается через 1 интервал (шрифт Times New Roman 10, слово «Литература» – шрифт Times New Roman 10, жирный). В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например [1] или [2, 4, 22].

### Примеры оформления литературы.

1. Алешкин В.А., Гостищев В.К., Афанасьев С.С. [и др.]. Способ профилактики нозокомиального перитонита: пат. 2333005 Рос. Федерации. № 2006144767/14; заявл. 18.12.06; опубл. 10.09.08, Бюл. № 25. – 5 с.
2. Аронов Д.А., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.
3. Блэйк П.Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278-286.
4. Иванов В.И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. [и др.]. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson D.W., Forman C., Vesey D.A. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306-312.

10. Статья должна быть тщательно выверена автором.

11. Представление в редакцию для публикации работ уже опубликованных или отправленных в другие издания, не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение присланных рукописей.

13. Статьи, получившие отрицательное заключение рецензента в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

14. Статьи, оформленные с нарушением изложенных правил, редакцией не принимаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121,  
«Астраханский медицинский журнал», редакция