

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Выходит 4 раза в год

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК для публикации научных работ, отражающих содержание докторских диссертаций.

До 2000 года издавались «Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института», с 2000 года Труды издавались в виде периодического издания — журнала «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова» (ISSN/EISSN: 0371-9367). С 2010 года журнал издается под названием «Профилактическая и клиническая медицина»

(ISSN: 2074-9120).

При использовании материалов ссылка обязательна.

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербургская государственная академия им. И. И. Мечникова, павильон 26/40

Тел./Факс: (812) 543-16-76

e-mail: picacademy@mail.ru

ЛР № 020496

Подписано в печать: 14.10.2010

Формат 60 x 84 1/8

Печать офсетная

Усл. печ. л. 18,0

Тираж 1000 экз.

Заказ № 1

Компьютерная верстка —  
ООО «ИнформМед».

Отпечатано в типографии Санкт-Петербургской государственной академии им. И. И. Мечникова

ISSN 0371-9367

Профилактическая и клиническая медицина

№2 (35) 2010

Главный редактор

Академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор А.В. ШАБРОВ

Редакционная коллегия

Академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В. Г. АРТАМОНОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А. М. БОЛЬШАКОВ (Москва), А. А. БОРИСОВ (Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В. А. ДОЦЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Л. П. ЗУЕВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.И. ИВАНОВ (Москва), д.м.н., профессор А. В. ИСТОМИН (Москва), д.м.н., профессор В. Р. КУЧМА (Москва), д.м.н., профессор Б. В. ЛИМИН (г. Вологда), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В. С. ЛУЧКЕВИЧ (Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В. Г. МАЙМУЛОВ (зам.главного редактора, Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Г. Г. ОНИЩЕНКО (Москва), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Ю. П. ПИВОВАРОВ (Москва), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор С. Н. ПУЗИН (Москва), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Ю. А. РАХМАНИН (Москва), д.м.н., профессор П.Г. РОМАШОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор П. И. СИДОРОВ (г. Архангельск), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Г. А. СОФРОНОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.И. СТАРОДУБОВ (Москва), д.м.н., профессор Е. И. ТКАЧЕНКО (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В. А. ТУТЕЛЬЯН (Москва), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В. П. ЧАЩИН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Т. С. ЧЕРНЯКИНА (ответственный секретарь, Санкт-Петербург)

Редакционный совет

Член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Н. М. АНИЧКОВ (Санкт-Петербург), к.м.н. А.И. ВЕРЕЩАГИН (Москва), д.м.н., профессор Л. И. ГЛУШКОВА (Сыктывкар), д.м.н., профессор С. А. ГОРБАНЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В. А. ДАДАЛИ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Г. И. ДБЯЧУК (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Н.В. ЗАЙЦЕВА (Пермь), д.м.н., профессор А. Л. ЗЕЛЬДИН (Санкт-Петербург), д.б.н., профессор А. Л. КОВАЛЕНКО (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Б. А. КУРЛЯНДСКИЙ (Москва), д.м.н., профессор С. А. ЛИННИК (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А. В. МЕЛЬЦЕР (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В. И. НИКОЛАЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В. М. ПЕТРЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Л. Г. ПОДУНОВА (Москва), к.м.н. И. А. РАКИТИН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В. Г. РАДЧЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А. В. СКАЛЬНЫЙ (Москва), д.м.н., профессор Э.Г. ТОПУЗОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С. А. ХОТИМЧЕНКО (Москва), д.м.н., профессор А. Г. ШИМАН (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор А. П. ЩЕРБО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор И. Ш. ЯКУБОВА (Санкт-Петербург)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2010

# PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE

The Ministry Of Public Health And Development Of The Russian Federation

4 issues a year

SCIENTIFIC JOURNAL

The journal is in the list of issues recommended by the Higher Certification Commission for the publication of research papers reproducing contents of doctor and candidate dissertations.

All rights reserved. Using any material of the journal reference is obligatory.

Address of the editorial board:  
195067, Saint-Petersburg Piskarevsky prospect 47, I.I. Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy, building 26/40

e-mail: [picacademy@mail.ru](mailto:picacademy@mail.ru)

Tel./Fax: (812)543-16-76

<http://www.profclinmed.spb.ru>

JIP № 020496  
Sent to press:

Format 60 x 84 1/8  
Offset printing.  
Conventional printer's sheets 18,0  
Number of copies 1000.  
Order № 1

Computer make-up — «InformMed»  
Printed in the Printing house I. I. Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy, Saint-Petersburg

ISSN 0371-9367  
Preventive and clinical medicine

## №2 (35) 2010

*Editor-in-chief*

Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor A.F. Shabrov

*Editorial board*

Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor V. G. ARTAMONOVA (St.-Petersburg), M. D., Professor A. M. B. OLSHAKOV (Moscow), A. A. BORISOV (St.-Petersburg), Honoured Scientist of RF, M. D., Professor V. A. DOTSENKO (St.-Petersburg), M. D., Professor L. P. ZUEVA (St.-Petersburg), M. D., Professor S. I. IVANOV (Moscow), M. D., Professor A. V. ISTOMIN (Moscow), M. D., Professor V. R. KUCHMA (Moscow), M. D., Professor B. V. LIMIN (Vologda), Honoured Scientist of RF, M. D., Professor V. S. LUCHKEVICH (St.-Petersburg), Honoured Scientist of RF, M. D., Professor V. G. MAIMULOV (vice-editor-in-chief, St.-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor G. G. ONISCHENKO (Moscow), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor Yu. P. PIVOVAROV (Moscow), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor S. N. PUZIN (Moscow), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor Yu. A. RAKHMANIN (Moscow), M. D., Professor P. G. ROMASHOV (St.-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor P. I. SIDOROV (Arkhangelsk), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor G. A. SOFRONOV (St.-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, M. D., Professor V. I. STARODUBOV (Moscow), M. D., Professor E. I. TKACHENKO (St.-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured Scientist of RF, Professor V. A. TUTELIYAN (Moscow), Honoured Scientist of RF, M. D., Professor V. P. CHASCHIN (St.-Petersburg), M. D., Professor T. S. CHERNYAKINA (executive secretary, St.-Petersburg)

*Editorial council*

Corresponding member of RAMS, M.D., Professor N. M. ANICHKOV (St.-Petersburg), Candidate of Medicine A. I. VERESCHAGIN (Moscow), M. D., Professor L. I. GLUSHKOVA (Syktyvkar), M. D., Professor S. A. GORBANEV (St.-Petersburg), M. D., Professor V. A. DADALI (St.-Petersburg), M. D., Professor G. I. DIYACHUK (St.-Petersburg), Corresponding member of RAMS, M. D., Professor N. V. Zaitseva (Perm), M. D., Professor A. L. ZELDIN (St.-Petersburg), Doctor of Biology, Professor A. L. KOVALENKO (St.-Petersburg), Corresponding member of RAMS, Professor B. A. KURLYANDSKY (Moscow), M. D., Professor S. A. LINNIK (St.-Petersburg), M. D., Professor A. V. MELTSEY (St.-Petersburg), M. D., Professor V. I. NIKOLAEV (St.-Petersburg), M. D., Professor V. M. PETRENKO (St.-Petersburg), M. D., Professor L. G. PODUNOVA (Moscow), Honoured Scientist of RF, Candidate of Medicine I. A. RAKITIN (St.-Petersburg), M. D., Professor V. G. RADCHENKO (St.-Petersburg), M. D., Professor A. V. Skalny (Moscow), M. D., Professor E. G. TOPUZOV (St.-Petersburg), M. D., Professor S. A. KHOTIMCHENKO (Moscow), M. D., Professor A. G. SHIMAN (St.-Petersburg), Corresponding Member of RAMS, M. D., Professor A. P. SCHERBO (St.-Petersburg), M. D., Professor I. Sh. YAKUBOVA (St.-Petersburg)

SAINT-PETERSBURG 2010

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Общественное здоровье и здравоохранение</b>	<b>Public health and public health services</b>
О проблемах обеспечения качества при организации медицинской помощи детям и подросткам в образовательных учреждениях <i>Г. Б. Еремин, И. Ш. Якубова, А. В. Суворова, В. Г. Маймулов, Т. С. Чернякина, Л. Т. Блинова, В. А. Петрашевич</i> ..... 9	Problems of quality support in medical aid organization for children and adolescents in educational establishments <i>G. B. Eremín, I. Sh. Yakubova, A. V. Suvorova, V. G. Maimulov, T. S. Chernyakina, L. T. Blinova, V. A. Petrashevich</i>
Организация комплексной реабилитации детей-инвалидов в условиях федерального центра <i>В. И. Орел, И. А. Кешисhev</i> ..... 21	Structural bases of disabled children complex rehabilitation <i>V. I. Orel, I. A. Keshishev</i>
Анализ динамики показателей первичной инвалидности населения Российской Федерации вследствие черепно-мозговой травмы <i>В. П. Шестаков, А. А. Свинцов, Т. С. Чернякина, С. А. Овчаренко, К. В. Чепик</i> ..... 25	Analysis of primary physical inability dynamic parameters due to craniocerebral trauma <i>V. P. Shestakov, A. A. Svintsov, T. S. Chernyakina, S. A. Ovcharenko, K. V. Chepik</i>
Характеристика заболеваемости и смертности взрослого населения Санкт-Петербурга от болезней системы кровообращения <i>Н. А. Паскар, С. В. Карузин, И. В. Поляков, А. Х. Алборов, Ю. М. Арбузова, В. Д. Куликов</i> ..... 33	The characteristic of morbidity and mortality rate of adult population of St.-Petersburg because of illnesses of blood circulation system <i>N. A. Paskar, S. V. Karuzin, I. V. Polyakov, A. H. Alborov, Y. M. Arbuzova, V. D. Kulikov</i>
<b>Охрана материнства и детства</b>	<b>Mother and childhood protection</b>
Цитофлавин как средство коррекции постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей <i>Е. А. Дегтярева, М. Г. Романцов, О. И. Жданова, А. А. Михеева, А. А. Авакян</i> ..... 37	Cytoflavin as a means for the correction of posthypoxic myocardial lesions in newborn infants <i>E. A. Degtyaryova, M. G. Romantsov, O. I. Zhdanova, A. A. Mikheeva, A. A. Avakyan</i>
Интегрированная оценка значимости факторов риска энтеробиоза и формирование групп риска у детей дошкольного возраста <i>К. Ш. Абдурахимова</i> ..... 41	Integral evaluation of enterobiasis risk factors importance and risk group formation in preschool children <i>K. Sh. Abdurakhimova</i>
<b>Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды</b>	<b>Nutrition and public health. Hygiene of the surrounding and industrial environment</b>
Влияние сезонности на показатели белкового обмена у доноров плазмы для фракционирования <i>М. Е. Ковтунова, Н. М. Поздеев, К. П. Кашин, В. К. Куноф</i> ..... 45	Seasonal influence on the parameters of protein metabolism in donors of plasma for fractionation <i>M. E. Kovtunova, N. M. Pozdееv, K. P. Kashin, V. K. Kunof</i>

Методологические аспекты использования программ обучения по гигиене полости рта практикующими врачами-стоматологами <i>А. С. Нехорошев, Н. Б. Данилова, Е. И. Морозова</i> .....48	Methodological aspects of the use of training programs on hygiene of oral cavity physician-stomatologists practitioners <i>A. S. Nekhoroshev, N. B. Danilova, E. I. Morozova</i>
Содержание гормонов репродуктивной системы крыс при интоксикации госсиполом <i>Э. Б. Наврузов</i> ..... 52	Reproductive system hormones content in rats at the hossipole intoxication <i>E. B. Navruzov</i>
Микроэкологические вопросы здоровья медицинских сестер клинических подразделений <i>Ш. Ф. Усманова</i> ..... 54	Microenvironmental problems of medical nurses in clinical subdivisions <i>Sh. F. Usmanova</i>
<b>Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики</b>	<b>New technologies, methods of diagnostics, treatment and prevention in public health services</b>
Клинико-диагностическое значение определения антител к эластину и эластазе у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией <i>И. П. Гонтарь, Н. В. Ненашева, Н. А. Матасова, Э. Р. Аветисова, Л. И. Кочнева, И. А. Зборовская</i> ..... 59	Clinical-diagnostic value of determination of antibodies to elastin and elastase in patients with rheumatic arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma <i>I. P. Gontar, N. V. Nenasheva, N. A. Matasova, E. R. Avetisova, L. I. Kochneva, I. A. Zborovskaya</i>
Методы обследования больных с опухолями периферических нервов <i>А. Ю. Орлов, Г. С. Кокин, Р. Г. Даминов, Д. Ю. Комков, К. Ш. Бершвили</i> ..... 63	Methods of examination of patients with peripheral nerve tumors <i>A. Yu. Orlov, G. S. Kokin, R. G. Daminov, D. Yu. Komkov, K. Sh. Berishvili</i>
Современные подходы к диагностике заболеваний шейки матки в постменопаузе <i>Ю. М. Гренкова, М. М. Сафронова</i> ..... 66	Modern approaches to diagnostics of uterine cervix diseases in post menopause <i>Yu. M. Grenkova, M. M. Safronova</i>
Значение исследования фенотипов HLA при климактерической кератодермии <i>Ш. И. Ибрагимов, Т. У. Абдуллаев</i> ..... 68	HLA-antigen association with climacteric keratoderma <i>Sh. I. Ibragimov, T. U. Abdullaev</i>
Адгезивная активность лактобактерий как тест для индивидуального подбора пробиотиков при коррекции дисбактериоза <i>Л. Ю. Нилова, Е. А. Оришак, А. Г. Бойцов</i> ..... 70	Regarding the problem of probiotics usage for intestinal disbacteriosis therapy <i>L. Yu. Nilova, E. A. Orishak, A. G. Boitsov</i>
<b>Клинические и экспериментальные исследования</b>	<b>Clinical and experimental studies</b>
Клинико-прогностическое значение метаболической терапии у больных инфарктом миокарда <i>А. В. Бельков, А. С. Руссин, М. И. Садикью, М. Г. Колесниченко, А. Т. Бурбелло</i> ..... 73	Clinical prognostic value of metabolic treatment in patients with myocardial infarction <i>A. V. Belkov, A. S. Russin, M. I. Sadique, M. G. Kolesnichenko, A. T. Burbello</i>

Возможности антигипоксикантной терапии в лечении больных ишемической болезнью сердца <i>И. А. Горбачева, Ю. А. Сычева, Л. В. Слепнева, Н. Н. Алексеева, В. А. Малоземова, Д. А. Попов</i> .....	Antihypoxic therapy resources in ischemic heart treatment <i>I. A. Gorbacheva, Yu. A. Sycheva, L. V. Slepneva, N. N. Alexeeva, V. A. Malozemova, D. A. Popov</i> .....	76
Коррекция метаболических расстройств при осложненных формах инфаркта миокарда <i>Г. А. Ливанов, В. П. Амагиров, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, Х. В. Батоцыренова</i> .....	Metabolic distress correction in complicated forms of myocardial infarction <i>G. A. Livanov, V. P. Amagirov, B. V. Batotsyrenov, A. N. Lodyagin, H. V. Batotsyrenova</i> .....	80
Особенности нейровегетативной регуляции сердечного ритма у кардиологических больных психосоматического профиля <i>Н. Л. Фролова</i> .....	Features of autonomic regulation of heart rate in cardiac patients with psychosomatic profile <i>N. L. Frolova</i> .....	83
Содержание эндотелина-1 у больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью <i>А. Г. Козырев, Е. А. Суркова, А. Ю. Гичкин, В. Е. Перлей</i> .....	Endotelin-1 content in patients with bronchial asthma with concomitant hypertensive disease <i>A. G. Kozыrev, E. A. Surkova, A. Yu. Gichkin, V. E. Perley</i> .....	86
Нарушения сократительной функции миокарда крыс при термической травме и пути их коррекции <i>М. А. Гольдзон, В. Т. Долгих, А. О. Гириш</i> .....	Contractile rat myocardial function disorders at thermal trauma and ways of their correction <i>Goldzon M.A., Dolgikh V.T., Girsh A.O.</i> .....	89
Моделирование экспериментального артрита <i>С. В. Белова</i> .....	Simulation of experimental arthritis <i>S. V. Belova</i> .....	92
Формирование трансплантата поджелудочной железы в зависимости от условий ее кровоснабжения <i>А. Н. Тарасов</i> .....	Pancreas graft formation depending on conditions of its blood supply <i>A. N. Tarasov</i> .....	96
Осложнения чрескожной контактной нефролитотрипсии <i>Б. К. Комяков, Б. Г. Гулиев, Р. Г. Шиблиев, М. Ю. Алексеев</i> .....	Complications of percutaneous nephrolithotripsy <i>B. K. Komyakov, B. G. Guliev, R. G. Shibliyev, M. Yu. Alekseev</i> .....	99
Метаболизм аминотиолов и антиоксидантный статус крыс в условиях односторонней ишемии почки <i>Л. А. Александрова, А. А. Жлоба, Э. Л. Блашко, С. Г. Чефу, Н. В. Кузьменко, В. А. Цырлин</i> .....	Methabolism of aminothiols and antioxidant status in rats under experimental renal ischemia <i>L. A. Alexandrova, A. A. Zhloba, E. L. Blashko, S. G. Chefu, N. V. Kuzmenko, V. A. Tsirlin</i> .....	103
К вопросу о выборе оптимальной тактики лечения болезни Легга–Кальве–Пертеса <i>Н. М. Белокрылов, О. В. Гонина, Н. В. Полякова, Н. А. Пекк</i> .....	Choice of optimum tactics for treatment of Legg–Kälve–Perthes disease <i>N. M. Belokrylov, O. V. Gonina, N. V. Polyakova, N. A. Pekk</i> .....	106
Особенности иммунореактивности у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и аденокарциномой простаты <i>А. А. Арсеньев, Б. В. Дмитриев, В. К. Макаров</i> .....	Immunoreactivity features in patients with benign prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma <i>A. A. Arsenev, B. V. Dmitriev, V. K. Makarov</i> .....	109



Возрастные изменения желудочно-кишечного тракта у пациентов с дисбиозом толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени <i>П. В. Селиверстов, Л. А. Тетерина, В. Г. Радченко, С. И. Ситкин, А. Н. Суворов, Г. Г. Алехина</i> .....	112	Aged changes in the gastrointestinal tract in patients with disbiosis of the large intestine on the background of liver chronic diseases <i>P. V. Seliverstov, L. A. Teterina, V. G. Radchenko, S. I. Sitkin, A. N. Suvorov, G. G. Alekhina</i>
Ближайшие результаты лечения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами <i>М. А. Абдулаев, Ю. В. Плотников, А. М. Муханна</i> .....	119	Early results of treatment of patients with perforated gastroduodenal ulcers <i>M. A. Abdulaev, Yu. V. Plotnikov, A. M. Mukhanna</i>
Состояние базальной мембраны опухолевой паренхимы в разных вариантах базально-клеточного рака кожи <i>И. Н. Чупров, С. В. Ключарева, В. Л. Романова</i> .....	122	Parenchymal basal membrane in various types of the skin basal cell carcinoma <i>I. N. Chuprov, S. V. Klyucharyova, V. L. Romanova</i>
Исследование фармакологической активности мазей, полученных на основе геля Ареспола <i>М. В. Слепнев, Н. Ю. Фролова</i> .....	125	Study of pharmacological activity of ointments, obtained on the basis of the gel Arespol <i>M. V. Slepnev, N. Yu. Frolova</i>
Влияние дорсопатии на качество жизни работников сельского хозяйства <i>Н. Е. Комлева, В. Ф. Спиринов, Т. В. Гришина, Т. А. Новикова, В. А. Меденцов, Н. А. Михайлова, В. О. Скворцов</i> .....	128	Influence dorsopatiya of agricultural workers on quality of life <i>N. E. Komleva, V. F. Spirin, T. V. Grishina, T. A. Novikova, V. A. Medentsov, N. A. Mikhailova, V. O. Skvortsov</i>
Новый взгляд на патогенетические механизмы возникновения кардиальных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков <i>А. М. Шабалов, В. П. Новикова, Д. А. Кузьмина, М. М. Хомич, Ю. П. Успенский, А. Г. Можейко</i> .....	131	New view on pathogenetic mechanisms of heart symptoms in children and teenagers with gastroesophageal reflux disease <i>A. M. Shabalov, V. P. Novikova, D. A. Kuzmina, M. M. Homich, J. P. Uspensky, A. G. Mozhejko</i>
Костный метаболизм у детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета <i>Д. А. Кузьмина, В. П. Новикова, О. В. Гузеева, О. Л. Пихур, Д. А. Тыртова, Т. К. Евсеева</i> .....	137	Bone metabolism at children with diabetes mellitus and decompensated caries <i>D. A. Kuzmina, V. P. Novikova, O. V. Guzeeva, O. L. Pihur, D. A. Tyrtova, I. K. Evseeva</i>
Значение лимфоидной инфильтрации почечной ткани в развитии морфологических изменений у больных IgA-нефropатией с учетом возраста <i>Т. С. Рябова, И. А. Ракитянская</i> .....	139	Significance of lymphoid infiltration of renal tissue in the development of morphological changes in patients with IgA-nephropathy according to age <i>T. S. Ryabova, I. A. Rakityanskaya</i>
<b>Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные болезни</b>		<b>Epidemiology, diagnostics, clinic and prevention of infectious and parasitic diseases</b>
Клинические и микробиологические особенности инфекции кровотока <i>Н. М. Каргальцева, А. Т. Бурбелло, В. И. Кочеровцев, А. С. Федоренко</i> .....	145	Clinical and microbiological features of blood flow infections <i>N. M. Kargaltseva, A. T. Burbello, V. I. Kocherovets, A. S. Fedorenko</i>

- Изучение эффективности линимента  
Циклоферона в комплексной терапии  
воспалительных заболеваний полости  
рта у больных туберкулезом  
*Е. А. Александрова, А. В. Лепилин,  
Н. Е. Казиминова, А. А. Шульдяков* ..... 148

- Cycloferon liniment efficiency study  
in the complex therapy of oral cavity  
inflammatory diseases in tuberculous  
patients  
*E. A. Aleksandrova, A. V. Lepilin, N. E. Kazimi-  
rova, A. A. Shuldyakov.*

- К вопросу о состоянии аминокислотного  
спектра и оксида азота в сыворотке крови  
при хроническом вирусном гепатите С  
у детей  
*Ш. А. Халикова, М. Н. Даминова* ..... 152

- Amino acid spectrum and nitrogen oxide  
state in blood serum of children with  
chronic virus hepatitis C  
*Sh. A. Khalikova, M. N. Daminova*

### Восстановительная медицина

- Силовая тренировка по методике СТАН  
как способ восстановления гибкости и  
снижения болевого синдрома при остео-  
хондрозе поясничного отдела позвоноч-  
ника у лиц разного возраста  
*Д. А. Бурмистров, Г. С. Демин,  
О. И. Хардинов* ..... 155

### Restorative medicine

- Strong training by STEN method  
as a way to restore flexibility and  
reduce pain syndrome in patients  
with lumbosacral osteochondrosis in  
different ages  
*D. A. Burmistrov, G. S. Demin,  
O. I. Khardikov*

- Эффективность реабилитационных  
мероприятий с использованием дли-  
тельных постоянных контролируемых  
физических тренировок на амбулатор-  
ном этапе восстановления у пациентов,  
перенесших инфаркт миокарда  
*М. Н. Гзогян, Н. И. Тарасов, Л. К. Исаков,  
Д. С. Кривоносов, Т. В. Кузнецова,  
А. П. Яркoвская, А. Т. Тепляков* ..... 160

- The effectiveness of rehabilitation  
measures with long-standing physical  
training in outpatient recovery  
in patients after myocardial infarction  
*M. N. Gzogyan, N. I. Tarasov, L. K. Isakov,  
D. S. Krivonosov, T. V. Kuznetsova,  
A. P. Yarkovskaya, A. T. Teplyakov*

### Медицинская психология, психиатрия, психотерапия

- Применение арт-терапии в лечении непси-  
хотических аффективных расстройств  
*В. Г. Белов, Ю. А. Парфенов, А. А. Дергунов,  
М. С. Орловский* ..... 166

### Medical psychology, psychiatry, psychotherapy

- Art therapy in treatment of non-psychotic  
affective distresses  
*V. G. Belov, Yu. A. Parfenov, A. A. Dergunov,  
M. S. Orlovsky*

- Клинико-психологические особенности  
пациентов с различными клинически-  
ми вариантами течения метаболическо-  
го синдрома  
*О. Л. Власова* ..... 169

- Clinico-psychological features of patients  
with a various clinical versions of  
current of a metabolic syndrome  
*O. L. Vlasova*

### Научные обзоры

- Фармакотерапевтическая эффективность  
циклоферона в детской практике  
*М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева,  
А. Л. Коваленко* ..... 174

### Scientific reviews

- Pharmaco-therapeutic cycloferon efficacy  
in pediatric practice  
*M. G. Romantsov, L. G. Goryacheva,  
A. L. Kovalenko*

- Средства фармакологической коррекции  
при сенсоневральной тугоухости  
*Н. Н. Петрова* ..... 187

- Medical products for pharmacological  
correction of sensorineural hearing loss  
*N. N. Petrova.*

## Современный подход к лечению HCV-инфекции (клинический обзор)

*Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов, Н. А. Семеняко,  
С. Н. Коваленко, А. Л. Коваленко,  
Д. С. Суханов* ..... 192

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ ..... 203

## Modern approach to HCV-infection treatment

*T. V. Sologub, M. G. Romantsov, N. A. Semyako, S. N. Kovalenko, A. L. Kovalenko, D. S. Sukhanov*

TO AUTHORS' ATTENTION





**О ПРОБЛЕМАХ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ**

**PROBLEMS OF QUALITY SUPPORT IN MEDICAL AID ORGANIZATION FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS IN EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS**

**Г. Б. Еремин<sup>1</sup>, И. Ш. Якубова<sup>1</sup>, А. В. Суворова<sup>1</sup>, В. Г. Маймулов<sup>1</sup>,  
Т. С. Черныкина<sup>1</sup>, Л. Т. Блинова<sup>1</sup>, В. А. Петрашевич<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия;*

*<sup>2</sup>Городская поликлиника № 88, Санкт-Петербург, Россия*

**G. B. Eremin<sup>1</sup>, I. Sh.Yakubova<sup>1</sup>, A. V. Suvorova<sup>1</sup>, V. G. Maimulov<sup>1</sup>, T. S. Chernyakina<sup>1</sup>,  
L. T. Blinova<sup>1</sup>, V. A. Petrashevich<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Mechnikov Sankt-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health  
and Social Development of the Russian Federation;*

*<sup>2</sup>Municipal polyclinic № 88, St.-Petersburg, Russia*

Статья посвящена проблемам обеспечения качества при организации медицинской помощи детям и подросткам в образовательных учреждениях. Выделены компоненты качества медицинской помощи. Поднимаются вопросы необходимости разработки стандартов медицинской помощи детям и подросткам в образовательных учреждениях.

**Ключевые слова:** дети; подростки; медицинская помощь; образовательные учреждения.

The article deals with the problems of quality in medical help organization to children and adolescents in educational establishments. Components of medical aid are specified. Problems of development of medical standards aid to children and adolescents in educational establishments are set.

**Key words:** children, adolescents, medical aid, educational establishments.

**В** настоящее время интенсивно осуществляются реформы здравоохранения. Правовое понятие реформ определено как целенаправленный, динамичный и устойчивый процесс, который приводит к системным структурным изменениям, обеспечивающим сохранение здоровья, улучшающим уровень и качество медицинской помощи. Признание основополагающей роли охраны здоровья граждан как неотъемлемого условия жизни общества, ответственности государства за сохранение и укрепление здоровья граждан предопределяет содержание правового регулирования отношений, связанных с реализацией данного конституционного права, характер норм, регламентирующих оказание медицинской помощи. Особенно важно понимание этих процессов, когда мы говорим о медицинской помощи детям и подросткам.

Законодательные требования к условиям и организации деятельности образовательных учреждений по обеспечению безопасности и качества оказания медицинской помощи детям и подросткам представлены в таблице.

Современное законодательство в ст. 10 Федерального Закона от 24.07.1998 г. № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации (РФ)» провозглашает: «В целях обеспечения прав детей на охрану здоровья в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения осуществляются мероприятия по оказанию детям бесплатной медицинской помощи, предусматривающей профилактику заболеваний, медицинскую диагностику, лечебно-оздоровительную работу, в том числе диспансерное наблюдение, медицинскую реабилитацию детей-инвалидов и детей, страдающих хроническими заболеваниями, и санаторно-курортное лечение детей». Пункт 4 статьи 51 Закона РФ «Об образо-

вании» от 10.07.92 г. № 3266-1 устанавливает, что медицинское обслуживание школьников обеспечивают органы здравоохранения. При этом образовательное учреждение обязано предоставить помещение с соответствующими условиями для работы медицинских работников. Указанные нормативно-правовые акты детализированы в пункте 23 «Типового положения об общеобразовательном учреждении» (утв. Постановлением Правительства РФ от 19.03.2001 г. № 196), согласно которому «медицинское обслуживание обучающихся в общеобразовательном учреждении обеспечивается медицинским персоналом, который закреплен органом здравоохранения за этим общеобразовательным учреждением и, наряду с администрацией и педагогическими работниками, несет ответственность за проведение лечебно-профилактических мероприятий, соблюдение санитарно-гигиенических норм, режим и качество питания обучающихся. Общеобразовательное учреждение обязано предоставить соответствующее помещение для работы медицинских работников».

Данные правовые акты определяют, что за организацию работы медицинских кабинетов в школах ответственны органы управления здравоохранения и конкретные медицинские учреждения (в части медицинского обслуживания), а также администрация школы (в части предоставления помещения и создания материальных условий). В Приказе Минздравсоцразвития РФ от 23.01.2007 г. № 56 «Об утверждении примерного порядка организации деятельности и структуры детской поликлиники» определен порядок медицинского обслуживания детей на врачебных участках в детских поликлиниках.

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ от 29.07.2005 г. № 487 «Об утверждении порядка организации оказания первичной медико-санитарной помощи», медицинское обслуживание обучающихся, воспитанников образовательных и дошкольных учреждений является составной частью амбулаторно-поликлинической помощи. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 15.01.2008 г. № 207-ВС утверждены «Методические рекомендации по организации деятельности медицинских работников, осуществляющих медицинское обеспечение обучающихся в общеобразовательных учреждениях». Данные методические рекомендации содержат профессиональные требования и должностные обязанности специалистов, оказывающих медицинскую помощь детям и подросткам.

Функциональные обязанности медицинских работников, обслуживающих детей в образовательных учреждениях, регламентированы приказом Министерства здравоохранения РФ и Министерства образования РФ от 30.06.1992 г. № 186/272 «О совершенствовании системы медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях». В связи с тем, что дошкольные учреждения, кроме воспитательной, несут и образовательную функцию и являются структурами управлений и комитетов по образованию

субъектов, на обслуживание детей в них распространяется тот же порядок. Требования к организации медицинского обслуживания обучающихся, требования к медицинскому обеспечению и состоянию здоровья детей (оснащению медицинского кабинета), организации работы медицинского персонала в загородных оздоровительных учреждениях достаточно изложены в санитарных правилах и нормах. Наличие санитарных правил и норм значительно улучшило ситуацию по вопросу организации работы и оснащения здравпунктов, медпунктов, медицинских кабинетов. Однако перечисленные в начале данной статьи нормативные правовые акты и санитарные правила и нормы лишь небольшая часть тех правовых актов, которые регулируют медицинскую помощь гражданам, в том числе детям и подросткам. Кроме того, современное медицинское право позволяет по иному организовывать работу по оказанию медицинской помощи в территориях. Для этого имеется громадный ресурс возможностей, предоставленных современным правом.

В настоящее время большинство медицинских кабинетов детских и подростковых учреждений испытывают значительные трудности в получении лицензии на медицинскую деятельность, в связи с чем медицинская деятельность в них осуществляется без лицензий. Основная причина в том, что достаточно часто медицинские кабинеты в детских дошкольных учреждениях (ДОУ) и школах не отвечают организационно-техническим и санитарно-гигиеническим требованиям. Это обстоятельство является препятствием к осуществлению медицинской деятельности в них. Это связано с тем, что медицинская деятельность носит рисковый характер. Для ее осуществления необходимы специальные знания и профессиональные навыки, сложное медицинское оборудование, знание медицинских технологий. Врачебные ошибки в настоящее время, в отличие от прошлых времен, влекут за собой ответственность и деликтные обязательства, поэтому в современном управлении здравоохранением в последние годы особое внимание обращается на лицензионные требования и условия к юридическим лицам, осуществляющим медицинскую деятельность.

Обусловлено это необходимостью обеспечения качества медицинской помощи. Принято выделять три компонента качества медицинской помощи и соответственно три подхода к обеспечению и оценке качества:

- структурное качество (структурный подход);
- качество технологии (процессуальный подход);
- качество результата (результативный подход).

Структурное качество — это компонент качества медицинской помощи, описывающий условия ее оказания. В понятие «условия» включаются: квалификация кадров, наличие и состояние оборудования, состояние зданий и помещений, лекарственное обеспечение в медицинском учреждении, наличие и пополнение расходных материалов, рациональность исполь-

зования всех видов ресурсов и т. д. Структурное качество может определяться на двух уровнях: как по отношению к медицинскому учреждению в целом, с его материально-технической базой, кадровым обеспечением, организацией работы, сервисными условиями (в этом случае говорят о возможностях лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) или иного юридического лица оказывать медицинские услуги должного уровня), так и к каждому медицинскому работнику в отдельности. В последнем случае оцениваются его профессиональные качества, т. е. сумма умений, знаний, навыков выполнения конкретных лечебно-диагностических манипуляций, что подтверждается соответствующими образовательными документами.

Качество технологии — это компонент медицинской помощи, описывающий, насколько комплекс лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, оказываемых конкретным детям, оптимален и соответствует установленному нормативу (стандартам профилактических, гигиенических, оздоровительных, лечебно-диагностических мероприятий/помощи). Качество технологии оценивается только на одном уровне — по отношению к конкретному ребенку, с учетом клинического диагноза или функционального статуса, видов сопутствующей патологии, возраста и других биологических факторов.

Качество результата, как компонент качества медицинской помощи, описывает соотношение фактически достигнутых результатов с реально достижимыми (планируемыми), т. е. насколько достигнутые результаты близки к возможным. В зависимости от оцениваемого объекта под планируемыми результатами следует понимать: динамику состояния здоровья конкретного ребенка; результаты лечения (оздоровления) детей за отчетный период; состояние здоровья детей в конкретном учреждении.

Любое лицо, осуществляющее медицинскую деятельность и оказывающее медицинскую помощь, обязано обеспечить качество структуры, качество процессов и критерии эффективности. Неисполнение этих критериев влечет за собой соответствующую выявленным нарушениям ответственность: гражданско-правовую, административную и уголовную. При общем развитии процессов регулирования медицинской помощи правовое регулирование в части медицинской помощи детям и подросткам в детских дошкольных и подростковых учреждениях несколько отставало. Отставало не в силу того, что этого регулирования не было, а в силу того, что оно не анализировалось в общей динамике реформ и по-иному осмысливалось организаторами здравоохранения и образования, ответственными за реализацию такой важной задачи как обеспечение медицинской помощью детей детских дошкольных и подростковых учреждений. Многие вопросы, связанные с реформированием здравоохра-

нения, не были адаптированы к современным требованиям к оказанию медицинской помощи в детских и подростковых учреждениях. Не разрешенными остались вопросы о том, какая медицинская помощь, в каком объеме, в какие сроки должна быть оказана детям и подросткам в детских дошкольных и подростковых учреждениях, именно на базе этих учреждений. Не определены уровень, количественные и качественные показатели этой помощи, границы ответственности между медицинским персоналом и специалистами системы образования.

Система контроля за соблюдением стандартов медицинской помощи представляет собой государственную контрольно-надзорную функцию по оценке соответствия оказываемой медицинской помощи требованиям к проведению диагностических, лечебных оздоровительных и профилактических мероприятий, а также медикаментозного лечения при конкретных заболеваниях и состояниях, установленных стандартами медицинской помощи. Требования к объему и качеству медицинской помощи не адаптированы к условиям медицинской деятельности в образовательных учреждениях и не могут быть реализованы на этом уровне.

Такие звенья в построении системы медицинского обслуживания детей и подростков, как стандарты медицинской помощи на оздоровительные, профилактические и другие мероприятия, отсутствуют. Следовательно, медицинская помощь в этих организациях носит неопределенный, абстрактный характер по объему, составу и качеству. Причины этого кроются в следующем:

1. Отсутствие единых представлений о структуре, объеме и качестве медицинской помощи у различных субъектов контроля, в первую очередь, у её производителей и потребителей.
2. Отсутствие реального механизма формирования и функционирования системы управления медицинской помощью детям и подросткам, системы контроля и оценки объема и качества медицинской помощи.
3. Отсутствие общепринятой методики оценки объема и качества медицинской помощи является препятствием к сравнительному анализу деятельности в этой сфере.
4. Контроль качества медицинской помощи носит эпизодический характер (чаще всего причиной проверок являются жалобы), а контроль со стороны родителей или законных представителей интересов детей и подростков практически игнорируется в силу отсутствия системы сбора информации по поводу удовлетворенности качеством медицинского обслуживания.

Для обеспечения надлежащего медицинского обслуживания детей и подростков необходимо, прежде всего, в ближайшее время разработать стандарты медицинской помощи (в т.ч. профилактических и оздоровительных мероприятий), осуществляемой территориальными лечебно-

профилактическими учреждениями (ЛПУ) на базе детских и подростковых учреждений. При этом организацию медицинского обслуживания детей следует рассматривать с позиции, подразумевающей, что учебный процесс в образовательных учреждениях для детей и подростков является профессиональной деятельностью. Необходимо также учитывать неблагоприятные факторы риска, влияющие на здоровье детей, непосредственно связанные с образовательными учреждениями и процессами в них.

Актуальным является и разработка стандартов организационно-методического взаимодействия территориальных ЛПУ и медицинских кабинетов, медпунктов, здравпунктов образовательных учреждений. При этом необходимо осуществить разделение полномочий по оказанию медицинской помощи и уровней ответственности между территориальными ЛПУ, руководителями образовательных учреждений и медицинскими

работниками, работающими в детских учреждениях. Необходимо также решить вопрос о порядке передачи персонализированных данных о состоянии здоровья каждого ребенка, накапливаемых в медицинской документации образовательного учреждения в амбулаторно-поликлиническую карту ЛПУ. Осуществить поиск механизмов интеграции деятельности медицинских кабинетов, медпунктов, здравпунктов образовательных учреждений в систему обязательного медицинского страхования (ОМС).

Таким образом, наличие разработанных стандартов позволит по-иному организовать медицинскую деятельность, осуществляемую территориальными лечебно-профилактическими учреждениями на базе детских и подростковых учреждений и медицинских кабинетов, медпунктов, здравпунктов образовательных учреждений, обеспечить качество медицинской помощи детскому и подростковому населению.

Таблица

*Законодательные требования к условиям и организации деятельности образовательных учреждений по обеспечению безопасности и качества оказания медицинской помощи детям и подросткам*

Контролируемые параметры	Нормативная база	Примечания
1. Основные требования к организации медицинской помощи в детских и подростковых учреждениях		
1	2	3
1.1. Наличие лицензии на медицинскую деятельность. Доступность информации для пациентов об имеющейся лицензии и адресах вышестоящих организаций	Федеральный закон от 08.08.2001 г. № 128-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» Закон РФ «О защите прав потребителей» от 07.02.1992 г. № 2300-1 Закон РФ «Об образовании» от 10.07.92 г. № 3266-1 Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан, п. 3 ст. 5.	Информация (копия лицензии) вывешивается в доступных для ознакомления родителей и детей местах общественного доступа. Лицензию на медицинскую деятельность дошкольные общеобразовательные учреждения и общеобразовательные учреждения получают как юридические лица при наличии в штате или ином законном основании медицинских работников со средним медицинским и высшим образованием и указанием мест фактического осуществления деятельности, в приложении указываются соответствующие виды работ и услуг. В тех случаях, когда медицинский персонал находится в штате территориальных ЛПУ (врачи педиатры, средний медицинский персонал, стоматологи), лицензию получают территориальные ЛПУ на обособленные подразделения, размещенные на базе дошкольных общеобразовательных учреждений и общеобразовательных учреждений. В данном случае лицензия территориального ЛПУ с приложением также вывешивается в доступных для обозрения местах. В ряде случаев в учреждениях могут быть вывешены лицензии как территориального ЛПУ, так и дошкольных общеобразовательных учреждений в случаях осуществления совместной медицинской деятельности на одних площадях



1	2	3
<p>1.2. Наличие учредительных и регистрационных документов (Устав, Положение, документы о регистрации юридического лица, постановке на учет в налоговые органы, информационное письмо органа государственной статистики).</p>	<p>Закон РФ «Об образовании» от 10.07.92 г. № 3266-1  ФЗ от 21.07.1997 г. № 122-ФЗ «О государственной регистрации прав на недвижимое имущество и сделок с ними (с изм. от 05.03.; 12.04.01 г.; 11.04.02 г.; 09.06.03 г.);  Гражданский кодекс РФ от 26.11.2001 г. № 147-ФЗ.  ФЗ «О государственной регистрации юридических лиц и индивидуальных предпринимателей» № 129-ФЗ от 08.09.2004 г.;  Жилищный кодекс РФ от 29.12.2004 г. № 188-ФЗ,  Постановление Правительства РФ от 12 сентября 2008 г. № 666 «Об утверждении типового положения о дошкольном образовательном учреждении»,  Постановление Правительства РФ от 19.03.2001 № 196 «Об утверждении типового положения об общеобразовательном учреждении»,  Постановление Правительства РФ от 01.07.1995 г. № 6762 «Об утверждении типового Положения об образовательном учреждении для детей сирот и детей, оставшихся без попечения родителей»,  Постановление Правительства РФ от 25.04.1995 г. № 6762 «Об утверждении типового Положения «О специальном учебно-воспитательном учреждений для детей и подростков с девиантным поведением»,  Постановление Правительства РФ от 19.09.1997 г. № 1204 «Об утверждении «Типового Положения «Об образовательном учреждении для детей школьного и младшего школьного возраста»,  Постановление Правительства РФ от 12.07.1997 г. № 1204 «Об утверждении типового Положения «О специальном (коррекционном) учреждении для обучающихся, воспитанников с ограниченными возможностями здоровья».  Приказ МЗ РФ от 03.11.2000 г. № 390 «Об организации работы по утверждению Уставов (положений) подведомственных МЗ РФ предприятий, учреждений и организаций» (для ЛПУ)</p>	<p>Деятельность дошкольных общеобразовательных учреждений и общеобразовательных учреждений осуществляется на основании типовых положений и Уставов дошкольных общеобразовательных учреждений и общеобразовательных учреждений, утверждаемых учредителем в установленном порядке. Требования к уставам этих организаций определены в ст.13 Закона об образовании от 10 июля 1992 г. Дошкольные общеобразовательные учреждения и общеобразовательные учреждения должны быть зарегистрированы в установленном законом порядке. Отношения между учредителем дошкольного общеобразовательного учреждения и общеобразовательного учреждения регулируются договором. Права указанных юридических лиц наступают после регистрации. Финансово — хозяйственная деятельность начинается с момента постановки на учет в налоговом органе, и присвоении информационных кодов соответствующей экономической деятельности органами государственной статистики. Копии указанных документов вкладываются в лицензионное досье, как документы, подтверждающие законность действий данного лица</p>
<p>1.3. Наличие документов, подтверждающих законное право на использование соответствующих помещений</p>	<p>Гражданский кодекс РФ от 26.11.2001 г. № 147-ФЗ;  ФЗ «О государственной регистрации прав на недвижимое имущество и сделок с ними» от 21.07.1998 г. № 122-ФЗ;  Жилищный кодекс РФ от 29.12.2004 г. № 188-ФЗ  Постановление Правительства РФ от 12 сентября 2008 г. № 666 «Об утверждении типового положения о дошкольном образовательном учреждении»  Постановление Правительства РФ от 19.03.2001 г. № 196 «Об утверждении типового положения об общеобразовательном учреждении»  Постановление Правительства РФ от 01.07.1995 г. № 6762 «Об утверждении типового Положения об образовательном учреждении для детей сирот и детей, оставшихся без попечения родителей»,</p>	<p>За дошкольными общеобразовательными учреждениями и общеобразовательными учреждениями учредитель в соответствии с уставом в установленном законом порядке закрепляет объекты права собственности</p>



1	2	3
1.3. Наличие документов, подтверждающих законное право на использование соответствующих помещений	<p>Постановление Правительства РФ от 25.04.1995 г. № 6762 «Об утверждении типового Положения «О специальном учебно-воспитательном учреждений для детей и подростков с девиантным поведением»,</p> <p>Постановление Правительства РФ от 19.09.1997 г. № 1204 «Об утверждении «Типового Положения «Об образовательном учреждении для детей школьного и младшего школьного возраста».</p> <p>Постановление Правительства РФ от 12.07.1997 г. № 1204 «Об утверждении типового Положения «О специальном (коррекционном) учреждении для обучающихся, воспитанников с ограниченными возможностями здоровья»</p>	<p>Имущество дошкольных общеобразовательных учреждений и общеобразовательных учреждений может находиться на праве оперативного управления, аренды или собственности. Копии указанных документов вкладываются в лицензионное досье, как документы, подтверждающие данное право</p>
1.4. Соответствие штатного расписания должностям, профессиям, специальностям, квалификации специалистов заявленным видам работ и услуг	<p>Трудовой кодекс РФ от 30.12.2001 г. № 197-ФЗ, ст.15</p> <p>Приказ МЗ СССР от 11.10.82 г. № 999 (ред. от 16.10.2001 г.) «О штатных нормативах медицинского и педагогического персонала городских поликлиник, расположенных в городах с населением свыше 25 тыс. человек»;</p> <p>Приказ МЗ СССР от 26 сентября 1978 г. № 900 «О штатных нормативах медицинского, фармацевтического персонала и работников кухонь центральных районных и районных больниц сельских районов, городских больниц и поликлиник (амбулаторий) городов и поселков городского типа с населением до 25 тысяч человек, участковых больниц, амбулаторий в сельской местности и фельдшерско-акушерских пунктов»</p> <p>Приказы МЗ РФ о штатных нормативах в профильных стационарах (отделениях)</p>	<p>Дошкольные общеобразовательные учреждения и общеобразовательные учреждения самостоятельно устанавливает структуру управления деятельностью, штатное расписание и должностные обязанности работников. Территориальные ЛПУ в соответствии Приказом МЗ СССР от 11.10.82 г. № 999 (ред. от 16.10.2001 г.) «О штатных нормативах медицинского и педагогического персонала городских поликлиник, расположенных в городах с населением свыше 25 тыс. человек»;</p> <p>и приказом МЗ СССР от 26 сентября 1978 г. № 900 «О штатных нормативах медицинского, фармацевтического персонала и работников кухонь центральных районных и районных больниц сельских районов, городских больниц и поликлиник (амбулаторий) городов и поселков городского типа с населением до 25 тысяч человек, участковых больниц, амбулаторий в сельской местности и фельдшерско-акушерских пунктов» При этом дошкольные общеобразовательные учреждения и общеобразовательные учреждения имеют право вводить дополнительные должности медицинского персонала за счет средств текущего бюджета</p>
1.5. Положение о структурных подразделениях; 1.5.1. Наличие штатного расписания. 1.5.2. Наличие документов, регламентирующих внутренний распорядок работы медицинской организации или иного юридического лица осуществляющего медицинскую деятельность	<p>Трудовой кодекс РФ от 30.12.2001г. № 197-ФЗ, ст. 15,56,57,68 «Оформление приема на работу»</p> <p>Трудовой кодекс РФ от 30.12.2001г. № 197-ФЗ ст.189-190</p>	

1	2	3
<p>1.5.3. Наличие трудовых отношений в соответствии с требованиями трудового кодекса.</p> <p>1.5.4. Должностные инструкции персонала</p>	<p>Постановление Госкомстата РФ от 05.01.2004 г. № 1 «Об утверждении унифицированных форм первичной учетной документации по учету труда и его оплаты»</p>	<p>Наличие трудовых договоров в письменной форме, оформление на работу в соответствии условиями заключенного договора. Наличие правил внутреннего распорядка и должностных инструкций, подписанных работниками</p>
<p>1.6.1. Приказы о создании комиссии по экспертизе временной нетрудоспособности, контролю качества медицинской помощи, формулярной и т. д. (для ЛПУ)</p> <p>1.6.2. Наличие медицинской учетной и отчетной документации в соответствии с установленными формами. Организация документооборота</p>	<p>Приказом Минздравсоцразвития РФ 15.01.2008 № 207-ВС утверждены «Методические рекомендации по организации деятельности медицинских работников, осуществляющих медицинское обеспечение обучающихся в общеобразовательных учреждениях»</p> <p>Приказ Минздравсоцразвития РФ от 04.08.2006 N 584 «О порядке организации медицинского обслуживания населения по участковому принципу».</p> <p>Приказ министерства здравоохранения РФ и министерства образования РФ от 30.06.1992 г. № 186/272 «О совершенствовании системы медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях».</p> <p>Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.07.2005 № 487 «Об утверждении порядка организации оказания первичной медико-санитарной помощи»</p> <p>Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 03 июля 2000 г. № 241 «Об утверждении «Медицинской карты ребенка для образовательных учреждений».</p> <p>Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 05 мая 1999 г. № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста».</p> <p>Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 14 марта 1995 г. № 60 «Об утверждении инструкции по проведению профилактических осмотров детей дошкольного и школьного возрастов на основе медико-экономических нормативов»</p> <p>Приказ МЗ СССР от 04.10.80 г. № 1030 «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения» (для ЛПУ).</p> <p>Приказ Минздрава и ФОМС от 13.11.2003 г. № 542/58 «Об утверждении отчетной формы № 62» (для ЛПУ).</p> <p>Приказ МЗ РФ от 13.11.2003 г. № 545 «Об утверждении инструкций по заполнению учетной медицинской документации» (для ЛПУ)</p>	
<p>1.7. Соответствие медицинских технологий выполняемым видам работ и услуг</p>	<p>Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан № 5487-1 от 22.07.93 г.;</p> <p>Постановление Правительства РФ № 323 от 30.06.2004 г. «Об утверждении Положения «О Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития»;</p> <p>Приказ Минздравсоцразвития от 20.07.2008 г. № 488 «Об организации выдачи разрешений на применение медицинских технологий»</p> <p>Государственный реестр новых медицинских технологий, 3 выпуск</p>	<p>С 2004 г. в учреждении должны быть регистрационные удостоверения на медицинские технологии с приложением и полным описанием технологии, до 2004 г. — методические рекомендации, утвержденные Минздравом России или пособия для врачей и средних медицинских работников, изданные в установленном порядке</p>

1	2	3
<p>1.8. Наличие и соответствие функционирующей медицинской техники выполняемым видам работ и услуг. Соблюдение требований эксплуатации и техники безопасности</p>	<p>Постановление Правительства РФ от 22.01.2007 г. № 30 «Об утверждении Положения о лицензировании медицинской деятельности»          Приказ МЗ РФ от 30.10.06 г. 735 «О порядке регистрации изделий медицинского назначения и медицинской техники отечественного производства в РФ»          Приказ МЗ СССР от 03.10.1990 г. № 394 «Об утверждении Положения о комплексном техническом обслуживании, ремонте, монтаже и наладке медицинской техники. Межотраслевые правила по охране труда (правила безопасности) при эксплуатации электроустановок ПОТ РМ-016-2001 РД 153-34.0-03.150-00 (утв. постановлением Минтруда РФ от 5 января 2001 г. № 3 и приказом Минэнерго РФ от 27 декабря 2000 г. № 163) (с изменениями от 18 февраля 2003 г.)          Правила техники безопасности при эксплуатации изделий медицинской техники в учреждениях здравоохранения. Общие требования (утв. Минздравом СССР 27 августа 1984 г.)          Приказ Минэнерго РФ от 20.06.2003 № 242 «Об утверждении глав правил устройства электроустановок» (вместе с «Правилами устройства электроустановок» (ПУЭ)).          Приказ Минэнерго РФ от 13.01.2003 «№ 6 «Об утверждении правил технической эксплуатации электроустановок потребителей» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 22.01.2003 г. № 4145)          Приказ МЧС РФ от 18.06.2003 № 313 «Об утверждении правил пожарной безопасности в Российской Федерации (ППБ 01-03)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 27.06.2003 г. № 4838)</p>	<p>Балансовая ведомость, инвентарная книга подтверждающие законность владения и пользования оборудованием. Наличие копий регистрационных удостоверений на медицинскую технику и сертификатов соответствия на оборудование, приобретенное после 2000 г. Наличие плана проведения комплексного технического обслуживания медицинской техники и проверки средств измерения, актов проверок и поверок изделий медицинской техники. Наличие договоров на техническое обслуживание медтехники, а также приказа о назначении ответственного по обслуживанию медицинской техники</p>
<p>1.9. Обеспечение лечебно-диагностического процесса лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения. Наличие укладок лекарственных препаратов: ООИ, ЭМП, антипедикулезная, анти-СПИД. Соблюдение сроков и условий хранения</p>	<p>ФЗ «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. №86-ФЗ          СанПиН 2.4.4.1204-03 Оздоровительные учреждения. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию, и организации режима работы загородных стационарных учреждений отдыха и оздоровления детей.          СП 2.4.4.969-00 Детские внешкольные учреждения, летние оздоровительные учреждения. Детские оздоровительные учреждения, летние оздоровительные учреждения. Гигиенические требования к устройству, содержанию, организации режима в учреждениях с дневным пребыванием детей в период каникул          СанПиН 2.4.1.1249-03 Детские дошкольные учреждения.          ФЗ «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. №86-ФЗ          СанПиН 2.4.4.1204-03 Оздоровительные учреждения. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию, и организации режима работы загородных стационарных учреждений отдыха и оздоровления детей</p>	

1	2	3
1.9. Обеспечение лечебно-диагностического процесса лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения. Наличие укладок лекарственных препаратов: ООИ, ЭМП, антипедикулезная, анти-СПИД. Соблюдение сроков и условий хранения	СП 2.4.4.969-00 Детские внешкольные учреждения, летние оздоровительные учреждения. Детские оздоровительные учреждения, летние оздоровительные учреждения. Гигиенические требования к устройству, содержанию, организации режима в учреждениях с дневным пребыванием детей в период каникул СанПиН 2.4.1.1249-03 Детские дошкольные учреждения. Санитарно—эпидемиологические требования к устройству, содержанию, и организации режима работы дошкольных образовательных учреждений. СанПиН 2.4.2.1178-02 Учреждения среднего образования. Гигиенические требования к условиям обучения в общеобразовательных школах. Информационное письмо Министерства Здравоохранения РСФСР и Курского Ордена Трудового Красного знамени медицинского института «О формировании базового ассортимента лекарственных средств для медпунктов детских дошкольных и школьных учреждений, утвержденного начальником главного управления охраны здоровья матери и ребенка» Д. И. Зелинской от 4 февраля 1991 г	Наличие необходимого состава медикаментов, аптек, укладок. Наличие укладок лекарственных препаратов: ООИ, ЭМП, антипедикулезная, анти-СПИД. Соблюдение сроков и условий хранения
1.10. Соответствие прейскуранта на виды медицинских услуг, предлагаемых учреждением, перечню работ и услуг на осуществление медицинской деятельности (согласно имеющейся у учреждения лицензии) и в случае наличия дополнительных платных услуг	Закон РФ «О защите прав потребителей» от 07.02.1992 г. № 2300-1 (ред. от 21.12.2004 г.) Постановление Правительства РФ от 13.01.1996 г. № 27 «Об утверждении правил предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями»	
2. Выполнение требований противопожарной безопасности в структурных подразделениях медицинских организаций (выполнение требований пожарной безопасности не является лицензионным требованием и условием. Приведено в целях обеспечения дополнительной и необходимой информацией)		
1	2	3
2.1. Наличие заключения органа государственной противопожарной службы о соблюдении требований противопожарной безопасности на объектах	Федеральный закон № 128-ФЗ от 08.08.2001 г. «О лицензировании отдельных видов деятельности» (в ред. Федерального закона от 02.07.2005 г. № 80-ФЗ) Федеральный закон от 21.12.1994 № 69-ФЗ «О пожарной безопасности» Постановление правительства РФ от 21.12.2004 № 820 (ред. от 14.02.2009 г.) «О государственном пожарном надзоре» Приказ МЧС РФ от 18.06.2003 № 313 «Об утверждении правил пожарной безопасности в Российской Федерации (ППБ 01-03)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 27.06.2003 г. № 4838)	Заключение органа государственной противопожарной службы о соблюдении требований противопожарной безопасности на объектах (предоставляется на каждое обособленное подразделение). Наличие и содержание в работоспособном состоянии средств противопожарной защиты (пожарной сигнализации и пожаротушения), противопожарного водоснабжения и необходимого для ликвидации пожара расчетного запаса специальных средств, а также плана действий персонала в случае пожара. Наличие замеров сопротивления оборудования и проводки

1	2	3
2.2. Соблюдение требований противопожарной безопасности в структурных подразделениях	ФЗ «О пожарной безопасности» от 21.12.1994 г. № 69-ФЗ, ст.37.	Заклучение органа государственной противопожарной службы о соблюдении требований противопожарной безопасности на объектах (предоставляется на каждое обособленное подразделение). Наличие и содержание в работоспособном состоянии средств противопожарной защиты (пожарной сигнализации и пожаротушения), противопожарного водоснабжения и необходимого для ликвидации пожара расчетного запаса специальных средств, а также плана действий персонала в случае пожара. Наличие замеров сопротивления оборудования и проводки
3. Соответствие профессиональной подготовки специалистов выполняемым работам и услугам		
1	2	3
3.1. Соответствие профессиональной подготовки специалистов работам и услугам, разрешенным лицензией на осуществление медицинской деятельности (наличие копий дипломов, свидетельств, удостоверений, подтверждающих прохождение специалистами первичной и последующих специализаций, а также повышений квалификации с частотой не реже одного раза в пять лет и длительностью циклов не менее 100 часов. Наличие сертификатов	Постановление Правительства РФ от 26.06.1995 г. №610 «Об утверждении типового Положения об образовательном учреждении дополнительного профессионального образования (повышения квалификации) специалистов» Приказ МЗ РФ 05.06.1998 г. №186 «О повышении квалификации специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием» Приказ МЗСР РФ №210н от 23.04.2009г. «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» Приказ МЗСР РФ от 09.12.2008 г. № 705н «Об утверждении порядка совершенствования знаний медицинских и фармацевтических работников» Приказ МЗСР РФ №415н «Об утверждении квалификационных требований к специалистам с высшим медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения»	Врач-педиатр, врач — педиатр участковый должен иметь диплом по специальности «лечебное дело», «педиатрия»; свидетельство об окончании интернатуры, ординатуры по специальности «педиатрия» и сертификат специалиста. Фельдшер школ, школ — интернатов, здравпунктов при средних специальных учебных заведениях и подростковых кабинетов взрослых поликлиник должен иметь диплом по специальности «лечебное дело», свидетельство о повышении квалификации по разделу «Охрана здоровья детей и подростков» и сертификат специалиста. Медицинская сестра детских садов должна иметь диплом по специальности «сестринское дело», «лечебное дело», свидетельство о повышении квалификации по разделу «Охрана здоровья детей и подростков» и сертификат специалиста. Медицинская сестра яслей, яслей садов домов ребенка общеобразовательных школ, школ интернатов, здравпунктов при средних специальных учебных заведениях должна иметь диплом по специальности «сестринское дело», «лечебное дело», свидетельство о повышении квалификации по разделу «Охрана здоровья детей и подростков» и сертификат специалиста. Медицинская сестра (участковая) педиатрических участков должна иметь диплом по специальности «сестринское дело», свидетельство о повышении квалификации



1	2	3
3.1. Соответствие профессиональной подготовки специалистов работам и услугам, разрешенным лицензией на осуществление медицинской деятельности (наличие копий дипломов, свидетельств, удостоверений, подтверждающих прохождение специалистами первичной и последующих специализаций, а также повышений квалификации с частотой не реже одного раза в пять лет и длительностью циклов не менее 100 часов. Наличие сертификатов	Приказ МЗ СССР от 11.10.82 г. №999 (ред. от 16.10.2001 г.) «О штатных нормативах медицинского и педагогического персонала городских поликлиник, расположенных в городах с населением свыше 25 тыс. человек» Приказ МЗ СССР от 26 сентября 1978 г. № 900 «О штатных нормативах медицинского, фармацевтического персонала и работников кухонь центральных районных и районных больниц сельских районов, городских больниц и поликлиник (амбулаторий) городов и поселков городского типа с населением до 25 тысяч человек, участковых больниц, амбулаторий в сельской местности и фельдшерско-акушерских пунктов»	по разделу «Первичная медико-санитарная помощь детям» и сертификат специалиста. При выполнении работ и услуг по специальности «медицинский массаж» необходима подготовка по диплому «сестринское дело» или «лечебное дело», специализация 288 часов, и усовершенствование 144 часа по специальности «медицинская сестра по массажу в т.ч. детскому» и сертификат специалиста. При выполнении работ и услуг по специальности «физиотерапия» необходима подготовка по диплому «сестринское дело» или «лечебное дело», специализация 288 часов и усовершенствование 144 часа по специальности «медицинская сестра отделений и кабинетов физиотерапии в т. ч. детской» и сертификат специалиста При выполнении работ и услуг по специальности «традиционная медицина» (фитотерапия), допускаются специалисты, имеющие квалификацию по диплому «лечебное дело», «педиатрия», сертификат специалиста по одной из специальностей, свидетельство об общем усовершенствовании по фитотерапии в объеме не менее 216 часов и по истечении каждых пяти лет — удостоверение о повышении квалификации по фитотерапии не менее 72 часов. Все поименованные процедуры в образовательных учреждениях могут выполнять только по назначению врача территориального ЛПУ (врача педиатра, врача ОВП, врача физиотерапевта, врача по восстановительной медицине). Все записи о показаниях и назначениях делаются в медицинской карте ребенка в образовательных учреждениях, и амбулаторно-поликлинических картах территориального ЛПУ. Все процедуры осуществляются под контролем врачей
4. Выполнение требований санитарно-противоэпидемических норм и правил и обеспечение безопасности услуг		
1	2	3
4.1. Наличие санитарно-эпидемиологического заключения Роспотребнадзора о соответствии государственным санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам	Федеральный закон от 08.08.2001 г. №128-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» в ред. Федерального закона от 02.07.2005 г. № 80-ФЗ. Приказ МЗ РФ от 27.10.2000 г. № 381 «О бланках типовых документов, используемых центрами Госсанэпиднадзора».	Наличие санитарно-эпидемиологического заключения и приложений с поименованными видами работ и услуг на медицинскую деятельность, осуществляемых по заявленному фактическому адресу.

1	2	3
<p>4.2. Выполнение санитарно-гигиенических требований как факторов, влияющих на качество и безопасность медицинской помощи</p>	<p>ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения от 10.03.1999 г. № 52-ФЗ, ст. 40. СанПиН 2.4.4.1204-03 Оздоровительные учреждения. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию, и организации режима работы загородных стационарных учреждений отдыха и оздоровления детей. СП 2.4.4.969-00 Детские внешкольные учреждения, летние оздоровительные учреждения. Детские оздоровительные учреждения, летние оздоровительные учреждения. «Гигиенические требования к устройству, содержанию, организации режима в учреждениях с дневным пребыванием детей в период каникул». СанПиН 2.4.1.1249-03 Детские дошкольные учреждения. «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию, и организации режима работы дошкольных образовательных учреждений». «Методических указаний по контролю за устройством и оборудованием дошкольных учреждений для детей с нарушениями физического и умственного развития» (утв. Заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 25 мая 1978 г. № 1850-78). СанПиН 2.4.2.1178-02 Учреждения среднего образования. Гигиенические требования к условиям обучения в общеобразовательных школах. СП 3.3.2367-08 Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней. СП 3.3.2342-08 Обеспечение безопасности иммунизации. СанПиН 2.1.3.1375-03 «Гигиенические требования к размещению, устройству, оборудованию и эксплуатации больниц, родильных домов и других лечебных стационаров» <i>(Не распространяется на медицинские кабинеты, здравпункты, медпункты образовательных учреждений для детей и подростков различных видов и ЛПУ оказывающих медицинскую помощь на базе этих учреждений)</i>. СанПиН 2.1.7.278-99 «Правила сбора, хранения и удаления отходов ЛПУ»</p>	<p>Соответствие зданий, сооружений, помещений по составу, объему, набору для осуществления медицинской деятельности. Наличие оборудования в соответствии поименованным в санитарных правилах и нормах перечнем и с перечнем. Наличие необходимого состава медикаментов, аптек, укладок. Наличие укладок лекарственных препаратов: ООИ, ЭМП, антипедикулезная, анти-СПИД. Соблюдение сроков и условий хранения. Наличие актов проверок и протоколов исследований (испытаний) факторов окружающей среды), программ производственного контроля и отчетов о их исполнении</p>

## ОРГАНИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ В УСЛОВИЯХ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА

### STRUCTURAL BASES OF DISABLED CHILDREN COMPLEX REHABILITATION

В. И. Орел, И. А. Кешишев

V. I. Orel, I. A. Keshishev

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy, St.-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Children Rehabilitation Center, Russia, St.-Petersburg Federal State Institution the «St.-Petersburg Scientific-Practical Center for Disabled Medical and Social Examination, Prosthetics and Rehabilitation named after G.A.Albrekht of the Federal Agency for Public Health and Public Health Services», St.-Petersburg, Russia

Контакт: Кешишев И. А. reabin@nkl.ru

Статья содержит анализ организации комплексной реабилитации детей-инвалидов, составными частями которой являются медицинская, профессиональная, психолого-педагогическая и социальная реабилитация в условиях самостоятельного структурного подразделения федерального центра.

**Ключевые слова:** дети-инвалиды; организация комплексной реабилитации.

The article contains practical bases in complex rehabilitation of disabled children, including medical, professional, psychological-and-pedagogical, social rehabilitation.

**Key words:** disabled children; complex rehabilitation measures.

Разработка вопросов организации комплексной реабилитации детей-инвалидов в условиях федерального центра осуществлена на основе, во-первых, изучения данных литературы, во-вторых, опыте научных сотрудников по разработке аналогичных организационных систем, и, в-третьих, с учетом функционирующего детского реабилитационно-восстановительного центра при ФГУ «СПб НЦЭПР им. Альбрехта ФМБА России» как самостоятельного структурного подразделения.

Структура и управление детским реабилитационным центром определяются генеральным директором ФГУ «СПб НЦЭПР им. Альбрехта ФМБА России» в соответствии с основными целями, задачами и направлениями деятельности данного учреждения и потребностью детей-инвалидов в комплексной реабилитации на уровне федерального центра.

Основными структурными подразделениями учреждения являются:

1. Отделение реабилитационно-экспертной диагностики. Отделение предназначено для:
  - первичного приема и осмотра детей-инвалидов, изучения и оценки исходного социального и профессионального статуса ребенка-инвалида;
  - проведения реабилитационно-экспертной диагностики в части оценки реабилитационного потенциала;
  - изучения, коррекции и осуществления контроля за ходом выполнения и эффективностью индивидуальной программы мероприятий.

2. Отделение социально-бытовой реабилитации. Отделение предназначено для обучения детей-инвалидов навыкам самообслуживания, поведения в быту и общественных местах, самоконтролю и другим приемам бытовой адаптации.
3. Отделение профессиональной ориентации и профессионального тестирования. Отделение предназначено для осуществления профессиональной ориентации и профтестирования с целью определения профессиональных склонностей и возможностей трудовой деятельности.
4. Отделение трудотерапии. Отделение предназначено для проведения трудовых проб и трудотерапии с целью тренировки профессионально значимых навыков.
5. Отделение психолого-педагогической реабилитации. Отделение предназначено для психокоррекционной и педагогической работы с детьми-инвалидами, а также родителями и опекунами по вопросам воспитания и развития личности ребенка.
6. Отделение физических методов реабилитации. Отделение предназначено для проведения лечебной физкультуры и физиотерапии у детей в период выполнения индивидуальных программ реабилитации.
7. Стационарное отделение. Отделение предназначено для реализации индивидуальных программ реабилитации инвалидов в условиях круглосуточного пребывания.

Детский реабилитационный центр рассчитан на 28 амбулаторных больных в смену и 30

коек в стационарном отделении. Работа центра по амбулаторному приему предусматривается в одну смену.

Организует и обеспечивает работу центра директор детского реабилитационно-восстановительного центра, назначаемый приказом генерального директора в соответствии с законодательством Российской Федерации и Уставом ФГУ «СПб НЦЭПР им. Альбрехта ФМБА России». Директор Центра за время нахождения в нем детей-инвалидов несет ответственность за их жизнь, здоровье и безопасность.

Центр, являясь структурным подразделением ФГУ «СПб НЦЭПР им. Альбрехта ФМБА России», организует свою деятельность в функциональной связи с детскими клиническими отделениями ФГУ «СПб НЦЭПР им. Альбрехта ФМБА России». В этой связи предусматривается проведение на их базе и других структурных подразделениях ФГУ «СПб НЦЭПР им. Альбрехта ФМБА России» углубленной реабилитационно-экспертной диагностики в части определения и оценки реабилитационного потенциала детей-инвалидов. После завершения мероприятий по медицинской реабилитации (реконструктивно-восстановительной хирургии, протезирования, ортезирования) в детских отделениях федерального научно-практического центра больные направляются на комплексную многопрофильную реабилитацию в детский реабилитационный центр. Последний может в исключительных случаях осуществлять комплексную многопрофильную реабилитацию детей-инвалидов по направлению органов и учреждений социальной защиты населения, по просьбе родителей, дети-инвалиды которых нуждаются в реабилитации в условиях реабилитационного учреждения федерального уровня.

На первом этапе развития Центра предполагалось реабилитацию проводить инвалидам-подросткам в возрасте 14–18 лет с двигательными нарушениями преимущественно с ограничением способности к передвижению, самообслуживанию, трудовой деятельности, обучению. Это обусловлено имеющимся опытом работы по реабилитационным программам и технологиям, кадровым составом и имеющимся оборудованием в детском реабилитационном центре. На последующих этапах развития центра перечень нарушений состояния здоровья детей с ограниченными возможностями и возрастные особенности детей-инвалидов будут расширены.

Противопоказаниями для направления и пребывания в центре являются: заболевания в острой стадии и хронические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные заболевания в активной фазе; кахексия любого происхождения; острые инфекционные заболевания; психические заболевания.

Первичный отбор детей с ограниченными возможностями для проведения комплексной

многопрофильной реабилитации проводит реабилитационно-экспертная комиссия, которая определяет показания и отсутствия противопоказаний, формирует очередь для поступления в центр.

При поступлении в центр дети-инвалиды проходят реабилитационно-экспертную диагностику в отделении реабилитационно-экспертной диагностики, где корректируется в том числе и программа реабилитации. Определяется целесообразность ее реализации в стационарных или амбулаторных условиях центра.

Контроль и оценку эффективности проводимых реабилитационных мероприятий на этапах реабилитации осуществляют руководители отделений, ответственные за направления реабилитации.

При выписке из центра проводится оценка эффективности проведенного курса реабилитации и разрабатываются рекомендации по дальнейшей реабилитации и интеграции ребенка в общество.

При проведении мероприятий по профессиональной реабилитации детей-инвалидов необходимо учитывать следующие специальные показания к направлению в центр: неадекватные профессиональные планы, несформированные профессиональные планы, неопределенный трудовой прогноз, необходимость разработки или уточнения программы профессиональной реабилитации, трудности в профподборе. Противопоказаниями являются: неблагоприятный трудовой прогноз при значительно выраженных нарушениях функции.

При нахождении в центре каждый подросток должен будет пройти через каждую мастерскую (по 3 дня в каждой). В конце пребывания в центре должно быть выбрано какое-то определенное направление и сформированы первоначальные предпрофессиональные навыки в течение 5 дней.

Трудовые пробы будут проводиться в форме выполнения определенных заданий с научением выполнения общетрудовых и профессиональных навыков в мастерских.

Кроме того, по каждому профессиональному направлению будут проводиться экскурсии на предприятия и в организации для ознакомления с реальными условиями труда, а также будут работать кружки.

Взаимодействие специалистов по профессиональной реабилитации с другими специалистами в центре будут проходить в следующих формах. Каждого ребенка-инвалида будет вести группа специалистов: врач, психолог, социальный педагог, мастер-инструктор. Они составляют реабилитационную команду или группу. Координатором или руководителем группы (команды), которая ведет ребенка, отслеживает и координирует все реабилитационные мероприятия, собирает группу (команду) для координации и согласования процесса реабилитации, будет социальный



педагог. Кроме того, в начале пребывания в центре составляется индивидуальный реабилитационный маршрут с включением медицинской, психологической, профессиональной и социальной составляющих. Этот маршрут составляется реабилитационной группой (командой). Результаты реализации маршрута и рекомендации по трудовому прогнозу, рекомендуемым профессиональным планам также обсуждаются на реабилитационной комиссии.

В случае необходимости более углубленного обследования для уточнения трудового прогноза возможно также проведение дополнительной медико-функциональной диагностики в условиях основной базы федерального центра.

Также должны быть налажены связи с предприятиями и организациями по основным профессиональным профилям, со специализированными предприятиями, использующими труд инвалидов, со службой занятости, с общественными организациями инвалидов и родителей детей-инвалидов Санкт-Петербурга для проведения ознакомительных экскурсий и круглых столов с родителями и подростками, для получения информационных данных. Возможны взаимосвязи с подобными организациями, находящимися в регионе проживания подростка для согласования его дальнейших жизненных и реабилитационных планов.

Важное место в системе организации комплексной многопрофильной реабилитации детей-инвалидов в центре будет иметь социальная реабилитация.

Основным принципом социальной реабилитации является принцип интегративности, так как именно социальная реабилитация направлена на решение всей совокупности проблем жизнеобеспечения человека и в то же время выполняет организующую, посредническую, диагностическую функцию.

Для разработки индивидуальной программы социальной реабилитации ребенка с ограниченными возможностями в детском центре, совместно с основной базой СПбНЦЭПР, необходимо предварительное проведение социальной диагностики с целью определения имеющегося у него вида социальной недостаточности. Проведение социальной диагностики даёт возможность определить необходимость конкретных мероприятий социальной реабилитации индивидуально для каждого ребенка с ограниченными возможностями по двум направлениям: социально-средовой ориентации и социально-бытовой адаптации. В зависимости от вида и степени выраженности в социальной недостаточности осуществляется коррекция индивидуальной программы социальной реабилитации ребенка с ограниченными возможностями. Социально-бытовая адаптация включает мероприятия по обучению ребенка с ограниченными возможностями, в соответствии с имеющимися у него ограничениями жизнедеятельности, са-

мообслуживанию — самостоятельно или с помощью технических средств реабилитации. Социально-средовая ориентация заключается в обучении ребенка с ограниченными возможностями навыкам социальных контактов — вечера отдыха детей, экскурсии в музеи, посещение спортивных состязаний, демонстрация документальных фильмов, снятых инвалидами, обучение детей навыкам пользования общественным транспортом. Программа социальной реабилитации включает также юридическую информацию семьи ребенка, информацию об общественных организациях инвалидов, находящихся территориально недалеко от места жительства семьи ребенка.

Диагностика социальной недостаточности каждого ребенка-инвалида занимает в среднем два часа времени. Кроме того, социальный работник проводит беседу (0,5 часа) с родителями.

Организация социальной реабилитации по социально-средовой ориентации и социально-бытовой адаптации стационарным больным проводится во второй половине дня, после 17 часов. Социальная реабилитация амбулаторных больных проводится в первую половину дня.

Существенным этапом в проведении социальной реабилитации детей является создание предпосылок для привлечения детей к занятиям спортивно-оздоровительной работой. С этой целью дети будут ознакомлены с программами спортивно-оздоровительной работы.

По результатам социальной экспертизы составляется индивидуальная комплексная программа мероприятий социальной реабилитации, учитывающая балльные оценки социальной недостаточности ребенка-инвалида.

Каждому ребенку-инвалиду во время нахождения в детском реабилитационном центре социальный работник при необходимости индивидуально подбирает техническое средство реабилитации. Всем больным, находящимся на стационарном лечении, проводится лекция по правовым вопросам: в среднем, в течение курса реабилитации — 2 часа. Аналогичная лекция читается детям-инвалидам, проходящим реабилитацию в амбулаторных условиях. В течение 15 дней по два часа ежедневно, вечером, проводится обучение навыкам самообслуживания (работа на кухне, адаптированной к потребностям подростков как с поражением нижних, так и верхних конечностей). Аналогичная работа в утренние часы проводится и с детьми-инвалидами, находящимися на амбулаторном этапе реабилитации. Три раза в неделю в вечернее время социальный работник организует просмотр учебных фильмов (6 часов в неделю). Организуются также в выходные дни экскурсии в музеи, театры, пригороды Санкт-Петербурга и на стадион. Длительность каждой экскурсии должна составлять не более 6–7 часов с учетом состояния здоровья детей-инвалидов.

Обучение социальным навыкам общения происходит ежедневно в вечернее время в те-



чение 2 часов. В это время устраиваются вечера отдыха, конкурсы, обсуждение прочитанных книг, обсуждение экскурсий и т. п.

Для всех детей-инвалидов и их родителей предоставляется информация об общественных организациях инвалидов, занимающихся реабилитацией; организациях, занимающихся досугом инвалидов; организациях проводящих спортивно-оздоровительную работу.

За день до выписки социальный работник проводит предварительную оценку эффективности проведенных в центре мероприятий (2 часа на каждого ребенка-инвалида). При выписке ребенка-инвалида из стационара социальный работник беседует с родителями в среднем по 0,5 часа на каждого больного.

Общая координация всех мероприятий по социальной реабилитации осуществляется в отделе социальной социально-бытовой реабилитации центра.

Применяя разнообразные социальные меры реабилитации, необходимо объективно оценивать эффективность их реализации. Следует учитывать, что уменьшение или ликвидация проявления социальной недостаточности детей и подростков с отклонениями в развитии, т. е. эффективность социальной реабилитации, достигается всем комплексом реабилитационных мер (медицинских, психологических, педагогических, социальных). Таким образом, степень социальной реабилитации, т. е. уменьшение или ликвидация социальной недостаточности, является интегральным проявлением всех мер реабилитации и мерой их эффективности.

Принципиальная схема организации психологической реабилитации включает в себя следующие этапы:

- оценку психологического реабилитационного потенциала ребенка (на основании экспертно-реабилитационной диагностики);
- определение задач психологической реабилитации;
- определение средств и методов психологической реабилитации;
- составления плана проведения реабилитационных мероприятий с указанием срока и места их реализации, а также используемых при этом методик и методических приемов;
- оценку условий и определение организационных особенностей проведения реабилитационных мероприятий;
- оценку эффективности реабилитационных мероприятий и подведение итогов.

Оценка психологического аспекта реабилитационного потенциала осуществляется на основании психодиагностического обследования в целях определения нарушений психического развития ребенка и определения потребности в психологической реабилитации.

Психокоррекционные занятия проводятся как в индивидуальной, так и групповой форме. Циклы занятий, как правило, должны быть достаточно длительными (4–6 недель) и система-

тическими (2–3 занятия в неделю). В некоторых случаях ряд психокоррекционных упражнений с детьми могут проводить при соответствующей подготовке их родители в домашних условиях.

Психотерапия (личностно-ориентированная, в отличие от клинически ориентированной, т. е. медицинской) направлена на конструктивные изменения отношений индивида к собственной личности и социальному окружению. Существует большое количество направлений и методических приемов (техник) психотерапии. В работе с детьми целесообразно использование методов игровой терапии, психодрамы, арт-терапии (музыкотерапия, танцтерапия, рисование и т. п.). Особое внимание следует уделить семейной психотерапии.

Психотерапевтическая работа осуществляется в индивидуальной и групповой форме. Психотерапевтические сеансы (сессии) планируются на протяжении 4–5 недель. Групповые занятия будут включены в расписание групповых и учебных занятий центра. Группы будут формироваться по результатам психодиагностики и профдиагностики, численность от 4 до 8 человек в зависимости от решаемых задач.

Реализация мероприятий по психологической реабилитации предполагает наличие специальных помещений и их соответствующей технической оснащенности:

- классов (кабинетов) для проведения консультативных мероприятий (индивидуальных и групповых, с возможностью демонстрации аудио-, видеоматериалов; с возможностью переоборудования их для проведения групповых коррекционных, тренинговых занятий);
- кабинета релаксации — для работы по усвоению навыков саморегуляции, проведения сеансов аутотренинга и психотерапии с соответствующим оборудованием;
- кабинета для проведения индивидуальной диагностической и коррекционной работы; кабинет должен быть оснащен наборами психодиагностических методик, средствами регистрации результатов диагностики (в настоящее время все шире используется компьютерная диагностика).

Работа с семьей подростка с ограниченными возможностями является необходимым условием успешности всего реабилитационного процесса в целом.

Специфика психологического консультирования родителей заключается в том, что она направлена на реконструкцию когнитивного и поведенческого аспектов родительской позиции в решении задач реабилитации ребенка, т. е. решается задача как повышения психолого-педагогической компетентности родителей, так и формирования конструктивного отношения к проблемам своего ребенка.

Программа индивидуальной работы планируется с учетом актуальной проблемы родите-

лей и ребенка. Групповая работа рассчитана на объем в 20–24 часа занятий, которые проводятся 2–3 раза в неделю.

Реализация мероприятий по психологической помощи родителям может осуществляться в кабинетах, предназначенных для психологической реабилитации в соответствии с графиком их загруженности.

Организация комплексной реабилитации детей-инвалидов, представленная здесь, во многом носит общий принципиальный характер. Многие позиции будут уточнены при подробной разработке технологии комплексной многопрофильной реабилитации детей-инвалидов на втором этапе исследования.

Материал поступил в редакцию 10.06.2010 г.

УДК 614.1-056.266/.267:616.714-001:616.831-001

© Коллектив авторов, 2010

## АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

### Analysis of primary physical inability dynamic parameters due to craniocerebral trauma

В. П. Шестаков, А. А. Свинцов, Т. С. Черныкина, С. А. Овчаренко, К. В. Чепик

V. P. Shestakov, A. A. Svintsov, T. S. Chernyakina, S. A. Ovcharenko, K. V. Chepik

*Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. г. А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия*

*G. A. Albrecht St.-Petersburg Scientific-Practical Centre for Medical-Social Examination, Russia*

Контакт: Шестаков Владимир Петрович. reabin@nkl.ru.

**Цель исследования:** определить и оценить динамику показателей распространенности первичной инвалидности граждан вследствие черепно-мозговой травмы в зависимости от места жительства, возраста и группы инвалидности. **Материал:** Результаты первичных освидетельствований граждан Российской Федерации (РФ) в возрасте 18 лет и старше по причине последствий травм головы (Класс МКБ-10 T90) за 2005–2008 годы. **Методы:** статистический анализ показателей первичной инвалидности. **Результаты:** показатель первичной инвалидности по причине последствий черепно-мозговой травмы в сельской местности был выше, чем в городских поселениях и чем в среднем по РФ. Максимальный уровень зарегистрирован у лиц среднего возраста, а минимальный – у лиц пожилого возраста. Наиболее высокие показатели регистрировались по II и III группе инвалидности. Выше среднего показателя по РФ во все анализируемые годы был показатель первичной инвалидности I группы в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (ФО), II группы – в Южном и Сибирском ФО, III группы – только в Южном ФО. Значительно превышающие показатели первичной инвалидности II и III группы по РФ были в Чеченской Республике. За 4 года произошло снижение уровня первичной инвалидности как в целом по РФ, так и отдельно в городских поселениях и сельской местности, а также во всех федеральных округах, возрастных группах и группах инвалидности. Полученные статистические данные об инвалидности различных групп населения по причине черепно-мозговой травмы могут явиться основой для разработки региональных и общегосударственных программ реабилитации, для планирования штатно-кадровой структуры и оснащения учреждений, обеспечивающих реализацию индивидуальных программ реабилитации инвалидов.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; распространенность и динамика первичной инвалидности; распределение по месту жительства; возрасту и группам инвалидности.

**Purpose of the study –** to define and estimate the dynamics of prevalence of primary physical inability of citizens due to craniocerebral trauma depending on a place of residence, age and physical inability group. **Material:** Results of the primary examination of citizens (Russian Federation) at the age of 18 and over because of consequences of head injuries (Class MKB-10 T90) for the period of 2005–2008. **Methods:** Statistical analysis of primary physical inability parameters. **Results:** Figures for primary physical inability as a consequence of craniocerebral trauma were higher in countryside, than in urban settlements and than on the average across the Russian Federation. The maximum level was registered among middle aged persons, and minimum – in persons of advanced age. The highest figures were registered in II and III groups of physical inability. In Siberian and Far East Federal districts (FD) the parameter of primary physical inability of I group was above the mean parameter across the Russian Federation in all the analyzed years, II group – in Southern and Siberian FD, III group – only in Southern FD. The figures for primary physical inability of II and III groups considerably exceeding those across the Russian Federation were in the Chechen republic. For 4 years the level of primary physical inability both across the Russian Federation, and also in urban settlements and countryside, as well as in all federal districts, age groups and physical inability groups decreased. The obtained statistical data on physical inability of various groups of the population due to craniocerebral trauma can serve a basis for the development of regional and nation-wide programs of rehabilitation, for planning of regularly-personnel structure and equipment of the establishments realizing individual programs of invalids rehabilitation.

**Key words:** craniocerebral trauma; primary physical inability dynamic prevalence; distribution due to a place of residence; age and physical inability groups.

**Ч**ерепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к наиболее распространенному виду повреждений, составляя в структуре травм 30–40%, и является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения [2, 3, 9, 10].

Частота встречаемости ЧМТ в большинстве стран мира в среднем составляет 3–4 на 1000 населения, в России — 4,5 на 1000 населения в год [6].

Наиболее часто ЧМТ получают люди трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет), то есть наиболее активный контингент населения [2, 3, 4, 9–11].

Огромную роль в изучении причин и распространенности ЧМТ, ее зависимости от пола, возраста, употребления алкоголя и иных условий сыграли популяционные эпидемиологические исследования, проведенные во многих странах мира в 80–90-е годы XX века, в частности, в России [5].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, частота ЧМТ ежегодно увеличивается на 2%, что приводит к увеличению распространенности ЧМТ в разных странах мира от 1,8 до 6,7 на 1000 населения, при этом отмечается нарастание частоты более тяжелых видов повреждений [8].

Ежегодно в мире от черепно-мозговой травмы становятся инвалидами 2,4 млн человек. В России ЧМТ ежегодно получает около 600 тыс. человек. 50 тыс. из них погибают, а еще 50 тыс. становятся официальными инвалидами. Число инвалидов вследствие повреждений мозга к концу XX века достигло в России 2 млн, в США — 3 млн, а во всем мире — около 150 млн человек [6, 14].

При росте показателей распространенности черепно-мозговой травмы уровень первичной инвалидности вследствие указанной патологии имеет тенденцию к снижению как в целом по Российской Федерации (от 2,3 в 2001 г. до 1,9 на 10 тыс. населения в 2006 г.), так и по отдельным ее субъектам [8, 9].

Однако, несмотря на снижение интенсивных показателей инвалидности вследствие ЧМТ

в последние годы, изучение ее медико-социальных последствий приобретает особую актуальность ввиду значительного увеличения контингента лиц молодого и среднего, то есть трудоспособного возраста с указанной патологией и необходимости разработки комплекса мер по медико-социальной реабилитации данного контингента инвалидов [1, 2, 4, 7, 10–13].

**Цель исследования:** оценка динамики показателей распространенности первичной инвалидности вследствие ЧМТ в зависимости от места жительства, возраста и группы инвалидности.

**Материалы и методы исследования.** Материалом исследования явились отчеты учреждений медико-социальной экспертизы (МСЭ) за 2005–2008 годы о результатах первичных освидетельствований граждан в возрасте 18 лет и старше, проживающих в городских поселениях и сельской местности Российской Федерации, впервые признанных инвалидами по причине последствий травм головы (Класс МКБ-10 — T90).

Для изучения гендерных особенностей первичной инвалидности по причине последствий травм головы были выделены 3 возрастные группы: молодой возраст (женщины до 44, мужчины до 49 лет), средний возраст (женщины от 45 до 54 лет, мужчины от 50 до 59 лет), пожилой возраст (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше).

Рассчитывались и оценивались интенсивные показатели первичной инвалидности на 10000 человек численности населения.

Анализ показателей проведен за 4-летний период как в целом по РФ, так и отдельно в городских поселениях и сельской местности, а также по федеральным округам (ФО) и субъектам РФ, что позволяет оценить распространенность и динамику показателей первичной инвалидности взрослого населения вследствие ЧМТ, количественно охарактеризовать деятельность учреждений МСЭ.

**Результаты исследования.** Частота распространенности первичной инвалидности граждан России в возрасте 18 лет и старше вследствие ЧМТ за 2005–2008 годы представлена в табл. 1.

Таблица 1

*Распространенность первичной инвалидности взрослого населения Российской Федерации по причине последствий черепно-мозговой травмы (‰)*

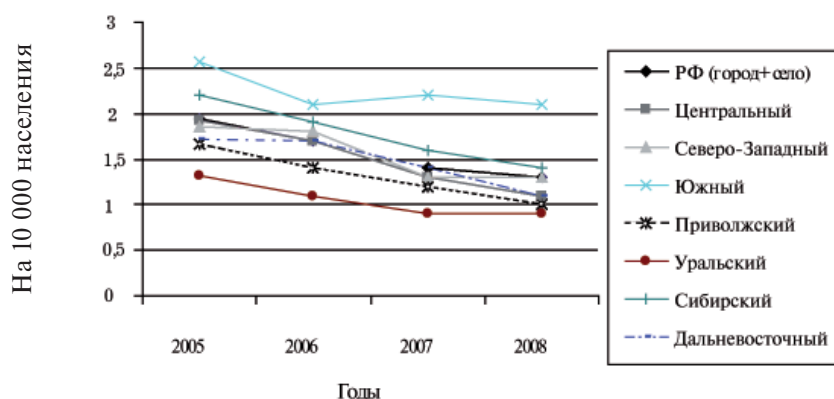
Регионы	2005			2006			2007			2008		
	всего	город	село	всего	город	село	всего	город	село	всего	город	село
РФ	1,94	1,85	2,19	1,7	1,6	2,1	1,4	1,4	1,6	1,3	1,2	1,5
Центральный	1,93	1,81	2,39	1,7	1,6	1,9	1,3	1,2	1,6	1,1	1,1	1,3
Северо-Западный	1,86	1,85	1,90	1,8	1,9	1,4	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3	1,1
Южный	2,56	2,44	2,74	2,1	1,6	3,0	2,2	2,2	2,2	2,1	1,7	2,7
Приволжский	1,67	1,68	1,65	1,4	1,4	1,4	1,2	1,2	1,2	1,0	1,0	1,0
Уральский	1,31	1,35	1,18	1,1	1,1	1,1	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,7
Сибирский	2,20	2,04	2,62	1,9	1,7	2,6	1,6	1,5	1,6	1,4	1,4	1,5
Дальневосточный	1,71	1,72	1,70	1,7	1,6	2,1	1,4	1,3	1,6	1,1	1,1	1,3

Показатель первичной инвалидности по причине последствий ЧМТ в сельской местности был выше, чем в городских поселениях: в 2005 г. — на 18,37%, в 2006 г. — на 31,25%, в 2007 г. — на 14,28%, в 2008 г. — на 25,0%.

Самые высокие показатели первичной инвалидности по причине последствий ЧМТ, превышающие средние показатели по РФ, были в Южном и Сибирском ФО соответственно на 31,95% и 13,40% в 2005 г., на 25,31% и 11,76% — в 2006 г., на 50,0% и 14,28% — в 2007 г., на 61,53% и 7,69% — в 2008 г., а самые низкие — в Уральском ФО.

Анализ динамики частоты распространения первичной инвалидности граждан России в возрасте 18 лет и старше вследствие ЧМТ свидетельствовал о снижении за 4 года (2005-2008 гг.), как в целом по РФ на 32,98%, так и отдельно в городских поселениях и сельской местности, соответственно на 35,13% и на 31,5%, а также во всех федеральных округах (рис. 1–3).

Наиболее значительное снижение произошло в Центральном ФО — на 44,08% и Приволжском ФО — на 40,11%, в Сибирском и Дальневосточном ФО — соответственно на



36,36 и 36,66%, в Северо-Западном ФО — на 30,1%, а наименьшее снижение установлено в Южном ФО — на 27,98%.

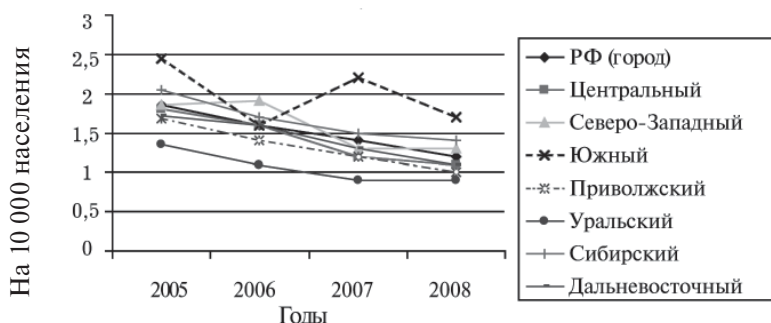


Рис. 1. Динамика показателя первичной инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы граждан, проживающих в городских поселениях и в сельской местности, за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

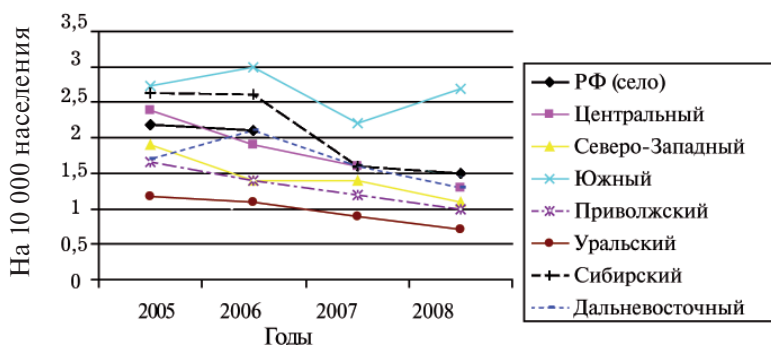


Рис. 2. Динамика показателя первичной инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы граждан, проживающих в городских поселениях, за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)



Рис. 3. Динамика показателя первичной инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы граждан, проживающих в сельской местности, за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

При изучении гендерных особенностей первичной инвалидности граждан РФ вслед-

исключением показателя 2007 г.) и Сибирском ФО. Наименьшие показатели первичной инвалидности во всех возрастных группах во все анализируемые годы выявлены в Уральском ФО.

ствие черепно-мозговой травмы установлено, что максимальный уровень зарегистрирован у лиц среднего возраста, а минимальный — у лиц пожилого возраста (табл. 2). Самые высокие показатели первичной инвалидности в группе молодого и среднего возраста, превышающие показатели по РФ, отмечены в Южном (за

Таблица 2

*Динамика показателя первичной инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы взрослого населения Российской Федерации по возрастным группам (‰)*

Регион	2005				2006				2007				2008			
	Всего	1*	2*	3*	Всего	1	2	3	Всего	1	2	3	Всего	1	2	3
РФ	1,94	2,19	2,43	1,04	1,7	1,9	2,3	0,8	1,4	1,5	2,1	0,6	1,3	1,4	1,9	0,5
Центральный	1,93	2,19	2,46	1,07	1,7	1,9	2,1	0,8	1,3	1,4	1,9	0,6	1,1	1,2	1,7	0,5
Северо-Западный	1,86	2,0	2,9	1,29	1,8	1,7	2,22	1,1	1,3	1,3	2,9	0,8	1,3	1,2	1,8	0,8
Южный	2,56	2,96	3,5	1,0	2,1	2,6	3,3	0,6	2,2	2,5	2,0	1,2	2,1	2,5	3,1	0,6
Приволжский	1,67	1,85	2,18	0,91	1,4	1,5	2,0	0,8	1,2	1,2	1,8	0,6	1,0	1,0	1,5	0,5
Уральский	1,31	1,49	1,6	0,62	1,1	1,3	1,2	0,5	0,9	1,0	1,3	0,4	0,9	0,9	1,3	0,4
Сибирский	2,2	2,45	2,51	1,33	1,9	2,2	2,5	0,9	1,6	1,7	2,1	0,6	1,4	1,5	2,1	0,6
Дальневосточный	1,71	1,91	1,94	0,89	1,7	1,9	2,1	1,0	1,4	1,5	1,8	0,6	1,1	1,3	1,5	0,5

Примечание. \* Возрастные группы: 1 — молодые (женщины до 44 лет, мужчины 49 лет); 2 — средний возраст (женщины до 54 лет, мужчины 60 лет); 3 — пожилые (женщины старше 55 лет, мужчины 60 лет)

В группе инвалидов молодого возраста максимальный показатель во все анализируемые годы отмечен в Чеченской Республике, который превышал средний показатель по РФ в 2005 г. в 5,9 раза (составив 12,94‰); в 2006 г. — в 4,26 раза (8,1‰); в 2007 г. — в 10,26 раза (15,4‰); в 2008 г. — в 12,28 раза (17,2‰). Стабильно высоким, превышающим более чем в 2 раза изучаемый средний показатель по РФ во все годы, был также в Карачаево-Черкесской Республике, в Республиках Тыва, Алтай и Дагестан, соответственно в 2005 г. — в 4,81 раза (10,55‰), в 4,43 раза (9,84‰), в 2,69 раза (5,89‰) и в 2,08 раза (4,57‰); в 2006 г. — в 2,36 раза (4,5‰), в 3,09 раза (5,8‰), в 4,73 раза (9,0‰) и в 2,31 раза (4,4‰); в 2007 г. — в 2,2 раза (3,3‰), в 2,53 раза (3,8‰), в 2,69 раза (6,8‰) и в 2,53 раза (3,8‰); в 2008 г. — в 3,07 раза (4,3‰), в 2,71 раза (3,8‰), в 2,64 раза (3,7‰) и в 2,5 раза (3,5‰). Минимальные показатели, ниже среднего по России в 2 раза и более, были зарегистрированы в 2005 г. в Магаданской области (0,36‰), в 2006 г. — в Тюменской области (0,2‰), в 2007 г. — в Тюменской области и Ямало-Ненецком АО (0,2‰), в 2008 г. — в Тюменской области (0,1‰).

В группе инвалидов среднего возраста, так же как и в группе инвалидов молодого воз-

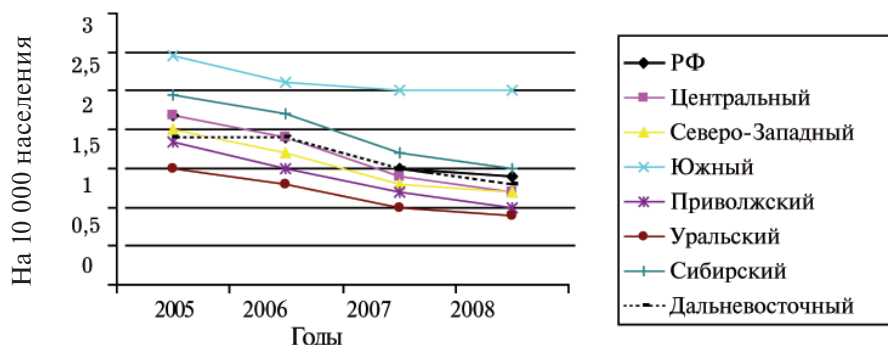
раста, максимальные показатели во все анализируемые годы были в Чеченской Республике, которые значительно превышали средние показатели по РФ: в 2005 г. — в 9,97 раза (24,25‰); в 2006 г. — в 6 раз (13,8‰); в 2007 г. — в 13,04 раза (27,4‰); в 2008 г. — в 14,26 раза (27,1‰). Стабильно высоким, превышающим более чем в 2 раза изучаемый показатель по РФ, был во все годы показатель в Республике Дагестан и в Карачаево-Черкесской Республике, соответственно в 2005 г. — в 3,02 раза (7,36‰) и в 2,99 раза (7,28‰); в 2006 г. — в 2,65 раза (6,1‰) и в 3,43 раза (7,9‰); в 2007 г. — в 3,19 раза (6,7‰) и в 2 раза (4,1‰); в 2008 г. — в 2,84 раза (5,4‰) и в 2,52 раза (4,8‰). Наименьшее значение показателя, ниже среднего по РФ в 2 раза и более, определялось в 2005 г. в Республике Хакасия (0,37‰); в 2006 и 2007 гг. — в Тюменской области (0,2‰), а в 2008 г. — в Ямало-Ненецком АО (0,2‰).

В группе инвалидов старшего возраста максимальные показатели во все анализируемые годы были также в Чеченской Республике, которые значительно превышали средние показатели по РФ: в 2005 г. — в 4,53 раза (4,72‰), в 2006 г. — в 3,5 раза (2,8‰), в 2007 г. — в 5,66 раза (3,4‰), в 2008 г. — в 14,26 раза (27,1‰). Выше среднего значения показателя по РФ был изучаемый показатель в 2005 г. в 4,74 раза в Республике Тыва (4,93‰), в 3,52 раза — в Липецкой области (3,67‰), в 3,18 раза — в Республике Алтай (3,31‰), в 3,13 — раза в Ярослав-



лавской области (3,26‰), в 2,98 раза – в Республике Северная Осетия–Алания (3,10‰), в 2,28 раза – в Пензенской области (2,38‰), в 2,13 раза – в Республике Бурятия (2,22‰); в 2006 г. – в Республике Тыва (1,7‰), Таймырском АО (3,1‰), Липецкой и Пензенской областях (2,1‰), Калининградской области и Еврейской автономной области, Ненецком АО (1,9‰); в 2007 г. – в Республике Тыва (2,4‰), Липецкой области (2,0‰), Республике Дагестан (1,4‰), в Костромской, Ярославской,

Калининградской областях (1,3‰); в 2008 г. – во всех субъектах РФ, кроме Чеченской Республики, значения показателя соответствовали или были ниже среднего показателя по РФ. Самые низкие значения изучаемого показателя были в 2005 г. в Мурманской области (0,08‰); в 2006 г. – в Калужской, Ростовской, Саратовской, Ульяновской и Тюменской областях (0,2‰); в 2007 г. – в Псковской области и Республике Адыгея (0,1‰); в 2008 г. – в Новгородской и Нижегородской областях (0,1‰).



Анализ динамики показателей инвалидности по РФ свидетельствует об уменьшении показателей за 4 года во всех анализируемых возрастных группах (рис. 4–6).

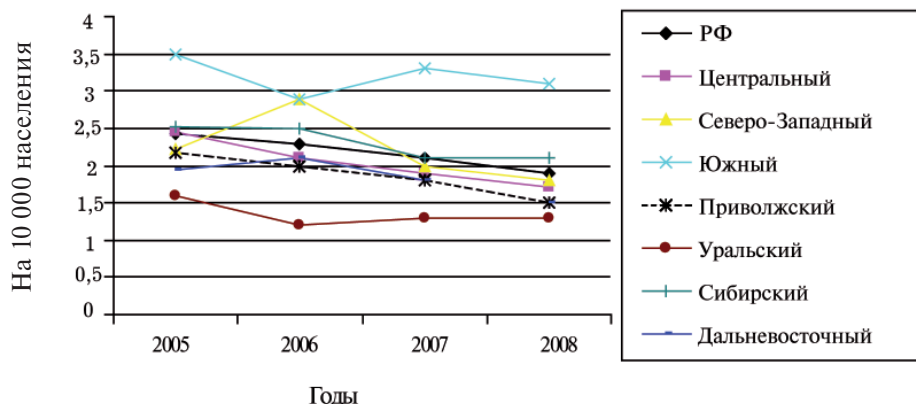


Рис. 4. Динамика показателя первичной инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы населения Российской Федерации молодого возраста за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

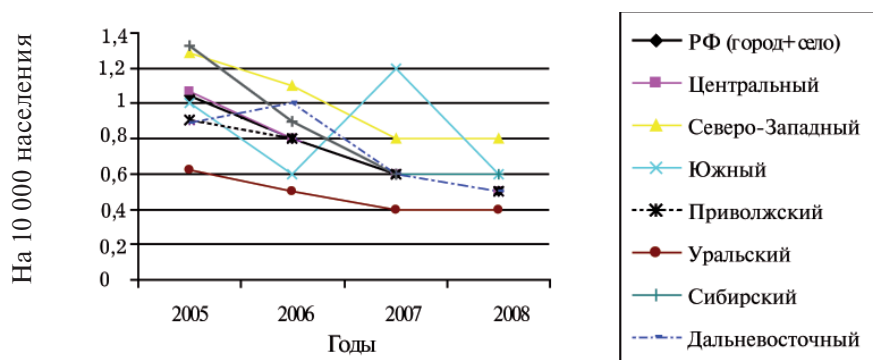


Рис. 5. Динамика показателя первичной инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы населения Российской Федерации среднего возраста за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

Рис. 6. Динамика показателя первичной инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы населения Российской Федерации старшего возраста за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

Анализ распределения первичной инвалидности граждан Российской Федерации в возрасте 18 лет и старше по причине последствий ЧМТ по группам инвалидности позволил установить, что наиболее высокие показатели регистрировались по II и III группам инвалидности (табл. 3).

Показатель первичной инвалидности I группы был выше среднего показателя по РФ в 2005 г. в 1,21 раза в Северо-Западном и Сибирском ФО, составив 0,17‰, в 1,5 раза — в Дальневосточном ФО, составив 0,21‰; в 2006 г. — в 2 раза в Сибирском и Дальневосточном ФО, составив 0,2‰; в 2007 г. — в 2 раза в Дальневосточном ФО, составив 0,2‰; в 2008 г. — в 2 раза в Сибирском и Дальневосточном ФО, составив 0,2‰. Ниже среднего показателя по РФ был показатель только в 2005 г. — в 1,16 раза в Центральном ФО, составив 0,12‰ и в 1,07 раза — в Уральском ФО, составив 0,13‰. В остальных ФО показатели

Таблица 3

*Частота распространенности первичной инвалидности по группам вследствие черепно-мозговой травмы взрослого населения Российской Федерации (‰)*

Регионы	2005				2006				2007				2008			
	Всего	I	II	III	Всего	I	II	III	Всего	I	II	III	Всего	I	II	III
РФ	1,94	0,14	0,91	0,89	1,7	0,1	0,8	0,8	1,4	0,1	0,6	0,7	1,3	0,1	0,6	0,6
Центральный	1,93	0,12	0,93	0,88	1,7	0,1	0,8	0,8	1,3	0,1	0,6	0,7	1,1	0,1	0,5	0,6
Северо-Западный	1,86	0,17	0,88	0,81	1,8	0,1	0,9	0,8	1,3	0,1	0,6	0,6	1,3	0,1	0,6	0,6
Южный	2,56	0,14	1,44	0,99	2,1	0,1	1,1	0,9	2,2	0,1	1,2	0,8	2,1	0,1	1,2	0,8
Приволжский	1,67	0,14	0,66	0,87	1,4	0,1	0,5	0,8	1,2	0,1	0,5	0,6	1,0	0,1	0,4	0,5
Уральский	1,31	0,13	0,43	0,75	1,1	0,1	0,3	0,6	0,9	0,1	0,3	0,5	0,9	0,1	0,3	0,5
Сибирский	2,2	0,17	1,02	2,45	1,9	0,2	0,8	0,9	1,6	0,1	0,7	0,7	1,4	0,2	0,6	0,7
Дальневосточный	1,71	0,21	0,75	1,91	1,7	0,2	0,8	0,8	1,4	0,2	0,6	0,6	1,1	0,2	0,5	0,5

соответствовали среднему показателю по РФ. В 2006–2008 гг. показатели в Центральном, Северо-Западном, Южном, Приволжском и Уральском ФО также соответствовали среднему показателю по РФ.

При анализе показателей по отдельным субъектам РФ установлено, что показатель первичной инвалидности I группы во все анализируемые годы превышал более чем в 2 раза средний показатель по РФ в Сахалинской области: в 2005 г. — в 2,75 раза, составив 0,38‰; в 2006–2008 гг. — в 3 раза, составив 0,3‰. Самыми высокими и значительно превышающими средний показатель первичной инвалидности I группы по РФ в 2005 г. был показатель в Республике Тыва — 0,54‰ (выше показателя по РФ в 3,85 раза) и в Чеченской Республике — 0,44‰ (выше показателя по РФ в 3,14 раза); в 2006 г. — в Таймырском АО — 1,1‰ (выше показателя по РФ в 11 раз) и Чукотском АО — 0,8‰ (выше показателя по РФ в 8 раз); в 2007 г. — в Республике Алтай и Таймырском АО — 0,7‰ (в 7 раз выше показателя по РФ); в 2008 г. — в Республике Тыва — 0,5‰ (в 5 раз выше показателя по РФ) и Ненецком АО — 0,6‰ (в 6 раз выше показателя по РФ).

Наименьший показатель первичной инвалидности I группы ниже, чем в среднем по РФ в 2,33 раза, был в 2005 г. в Ставропольском крае — 0,06‰; в 2006–2008 гг. ниже, чем в среднем по России, показатели первичной инвалидности не зарегистрированы.

Показатель первичной инвалидности II группы был выше среднего показателя по РФ: в 2005 г. — в 1,58 раза в Южном ФО, составив 1,44‰ и в 1,12 раза в Сибирском ФО, составив 1,02‰; в 2006 г. — в 1,12 раза в Северо-Западном ФО, составив 0,9‰ и в 1,37 в Южном ФО, составив 1,1‰; в 2007 г. — в 1,16 раза в Сибирском ФО, составив 0,7‰, в 2007 и 2008 гг. — в 2 раза в Южном ФО, составив 1,2‰. Ниже, чем в среднем по РФ, показатель первичной инвалидности II группы был: в 2005 г. — в 2,12 раза в Уральском ФО, составив 0,43‰, в 1,37 раза — в Приволжском, составив 0,66‰ и в 1,21 раза — в Дальневосточном ФО, составив 0,75‰; в 2006 г. — в 2,66 раза в Уральском ФО, составив 0,3‰, и в 1,6 раза — в Приволжском ФО, составив 0,5‰; в 2007 г. — в 2 раза в Уральском ФО, составив 0,3‰ и в 1,2 раза — в Приволжском ФО, составив 0,5‰; в 2008 г. — в 2 раза в Уральском ФО, составив 0,3‰, и в 1,5 раза — в Приволжском, составив 0,4‰, в 1,16 раза — в Центральном и Дальневосточном ФО. В остальных ФО показатель соответствовал среднему показателю по РФ.

Самые высокие показатели первичной инвалидности II группы во все анализируемые годы были в Чеченской Республике. Они превышали средние показатели по РФ в 2005 г. в 9,37 раза (составив 8,53‰), в 2006 в 5,87 раза (4,7‰), в 2007 г. в 20,83 раза (12,5‰), в 2008 г. в 23,16 раза (13,9‰).

Стабильно превышали средний показатель первичной инвалидности II группы по РФ показатели в Карачаево-Черкесской Республи-

ке, Республиках Алтай и Ингушетии, соответственно: в 2005 г. — в 7,85 раза (6,45‰), в 3,85 раза (3,88‰), в 2 раза (1,82‰); в 2006 г. — в 4,25 раза (3,4‰), в 4,67 раза (3,9‰), в 3,37 раза (2,7‰); в 2007 г. — в 3,33 раза (2,0‰), в 5 раз (3,0‰), в 3,66 раза (2,2‰); в 2008 г. — в 4,33 раза (2,6‰), в 3,83 раза (2,3‰), в 2,66 раза (1,6‰). Более чем в 2 раза превышали показатель по РФ показатели первичной инвалидности II группы: в 2005 г. в Республике Тыва — в 3,69 раза (3,36‰), Республике Северная Осетия-Алания — в 3,54 раза (3,23‰), Липецкой области — в 2,98 раза (2,72‰), Тамбовской области — в 2,23 раза (2,03‰), Республике Дагестан — в 2,19 раза (2,00‰); в 2006 г. — в Республике Северная Осетия-Алания — в 4,75 раза (3,8‰), Республике Бурятия — в 2,83 раза (1,7‰), Липецкой области — в 2,62 раза (2,1‰), Республике Дагестан — в 2,25 раза (1,8‰); в 2007 г. в Республике Тыва — в 3 раза (1,8‰), Воронежской области и Республике Северная Осетия-Алания в 2,33 раза (1,4‰), Липецкой области — в 2,5 раза (1,5‰), Республике Дагестан — в 2,5 раза (1,5‰); в 2008 г. — в Республике Бурятия — в 2,33 раза (1,4‰), в Республике Дагестан — в 2,16 раза (1,3‰).

Наименьший показатель первичной инвалидности II группы был: в 2005 г. — в Магаданской области — 0,15‰ (ниже, чем в среднем по России в 6,06 раза), в Астраханской области — 0,17‰ (ниже, чем в среднем по России в 5,35 раза); в 2006 г. — в Ямало-Ненецком АО и Тюменской области — 0,1‰ (ниже, чем в среднем по России в 8 раз); в 2007 г. — в Тюменской области и Ямало-Ненецком АО — 0,1‰ (ниже, чем в среднем по России в 6 раз); в 2008 г. — в Республике Башкортостан, Республике Марий Эл, Астраханской области, Тюменской области, Ямало-Ненецком АО — 0,1‰ (ниже, чем в среднем по России в 6 раз).

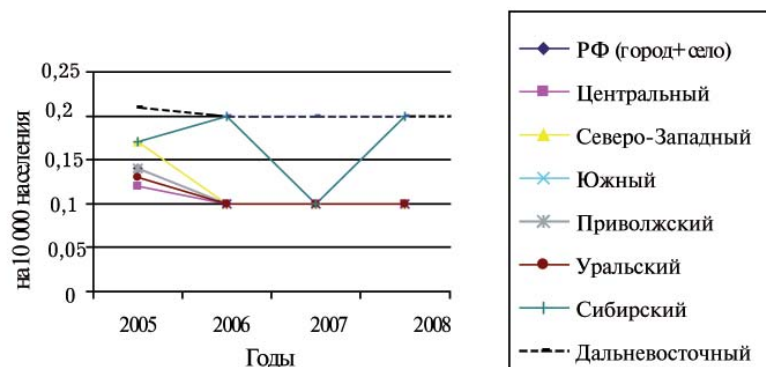
Показатель первичной инвалидности III группы был выше среднего показателя по РФ: в 2005 г. — на 11,23% в Южном ФО, на 14,6% — в Дальневосточном ФО и на 75,28% — в Сибирском ФО; в 2006 г. — на 12,5% — в Южном и Сибирском ФО; в 2007 г. — на 14,28% в Южном ФО; в 2008 г. — на 33,33% в Южном ФО и на 16,66% — в Сибирском ФО.

Ниже, чем в среднем по РФ, показатель первичной инвалидности III группы был: в 2005 г. — в Северо-Западном ФО, составив 0,81‰, и Уральском ФО, составив 0,75‰; в 2006 г. — в Уральском ФО, составив 0,6‰; в 2007 г. — в Северо-Западном ФО, составив 0,6‰ и Уральском ФО, составив 0,5‰; в 2008 г. — в Приволжском и Уральском ФО, составив 0,5‰. В остальных ФО показатель соответствовал среднему по РФ.

Самый высокий показатель первичной инвалидности III группы во все анализируемые годы был в Чеченской Республике и превышал средний показатель по РФ: в 2005 г. — в 5,07 раза (составив 4,52‰), в 2006 г. — в 4,75 раза (3,8‰), в 2007 г. — в 5,14 раза (3,6‰), в 2008 г. — в 6,33 раза (3,8‰). Стабильно превышали средний показатель первичной инвалидности III группы по РФ показатели в Республике Дагестан и Республике Тыва, соответственно: в 2005 г. — в 2,49 раза, составив 2,22‰, и в 4,98 раза — 4,44‰; в 2006 г. в 2,87 раза — 2,3‰ и в 3,25 раза — 2,6‰; в 2007 г. в 3,28 раза — 2,3‰ и в 2,14 раза — 1,5‰; в 2008 г. в 3,5 раза — 2,1‰ и в 3,16 раза — 1,9‰. Более, чем в 2 раза, превышали показатель по РФ показатели первичной инвалидности III группы: в 2005 г. — в Пензенской области (в 2,13 раза, составив 1,90‰), Воронежской области (в 2,15 раза — 1,92‰), Белгородской области (в 2,29 раза — 2,04‰); в 2006 г. — в Воронежской области (в 2,12 раза — 1,7‰) и Республике Алтай (в 3,87 раза — 3,1‰); в 2007 г. — в Липецкой области (в 2,14 раза — 1,5‰) и Республике Алтай (в 2,71 раза — 1,9‰); в 2008 г. — в Республике Бурятия (в 2,33 раза — 1,4‰) и Республике Калмыкия (3,66 раза — 2,2‰).

Наименьший показатель первичной инвалидности III группы был: в 2005 г. — в Республике Северная Осетия-Алания (0,29‰ — в 6 раз ниже, чем средний показатель по РФ); в 2006 г. — в Тюменской области, Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком АО (0,2‰ — в 4 раза ниже, чем в среднем по РФ); в 2007 г. — в Тюменской области и Ямало-Ненецком АО (0,1‰ — в 7 раз ниже, чем в среднем по РФ); в 2008 г. — в Тюменской области и Ямало-Ненецком АО (0,1‰ — в 6 раз ниже, чем в среднем по РФ).

Анализ динамики показателей первичной инвалидности I, II и III групп по причине по-



следствий ЧМТ граждан Российской Федерации в возрасте 18 лет и старше свидетельствовал о его снижении за 4 года (с 2005 по 2008 гг.) соответственно на 28,57%, 34,07% и 32,58% (рис. 7–9).

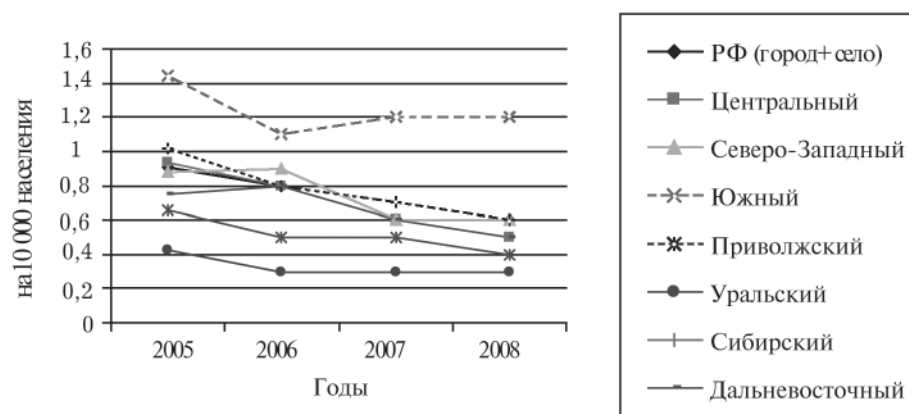


Рис. 7. Динамика показателя первичной инвалидности I группы вследствие черепно-мозговой травмы взрослого населения Российской Федерации за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

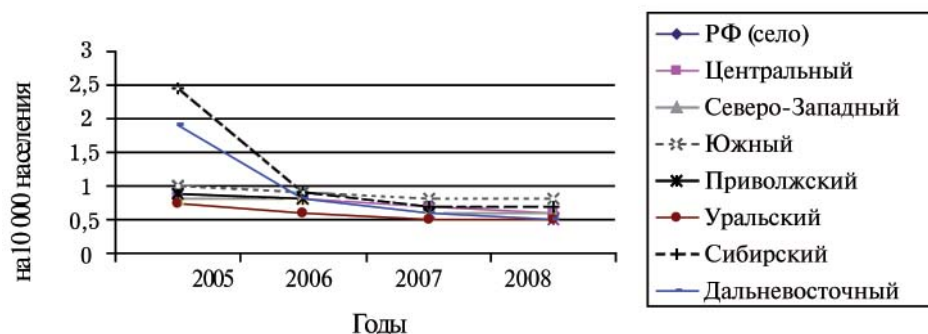


Рис. 8. Динамика показателя первичной инвалидности II группы вследствие черепно-мозговой травмы взрослого населения Российской Федерации за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

Рис. 9. Динамика показателя первичной инвалидности III группы вследствие черепно-мозговой травмы взрослого населения Российской Федерации за 2005–2008 гг. (на 10 000 населения)

Наиболее значительное снижение показателя первичной инвалидности I группы произошло в Северо-Западном ФО – на 41,17%, в Южном и Приволжском ФО показатель, как и в целом по РФ, снизился на 28,57%, в Уральском ФО – на 23,07%, в Центральном ФО – на 16,66%. Наименьшее снижение показателя первичной инвалидности I группы установлено в Дальневосточном ФО – на 4,76%, а в Сибирском ФО показатель увеличился на 17,64%.

Наиболее значительное снижение показателя первичной инвалидности II группы произошло в Центральном ФО – на 46,23%, Сибирском ФО – на 41,17%, затем в Приволжском и Дальневосточном – соответственно на 33,39 и 33,33%, в Северо-Западном и Уральском – соответственно на 31,81 и 30,23%. Наименьшее снижение показателя первичной инвалидности II группы установлено в Южном ФО – на 16,66%.

Наибольшее уменьшение показателя первичной инвалидности III группы произошло

в Дальневосточном и Сибирском ФО – соответственно на 73,82 и 71,24%, затем в Приволжском ФО – на 42,52%, Уральском ФО – на 33,33%, Центральном ФО – на 31,81%, Северо-Западном ФО – на 25,91%. Наименьшее снижение показателя отмечено в Южном ФО – на 19,19%.

**Заключение.** Показатель первичной инвалидности по причине последствий ЧМТ в сельской местности был выше, чем в городских поселениях и чем в среднем по РФ. Максимальный уровень зарегистрирован у лиц среднего возраста, минимальный – у лиц пожилого возраста. Наиболее высокие показатели регистрировались по II и III группе инвалидности.

Выше среднего показателя по РФ во все анализируемые годы был показатель первичной инвалидности I группы в Сибирском и Дальневосточном ФО, II группы – в Южном и Сибирском ФО, III группы – только в Южном ФО. Значительно (более, чем в 4 раза) превышали показатели первичной инвалидности II и III группы по РФ в Чеченской Республике. Стабильно превышали – более чем в 2 раза – средний показатель первичной инвалидности III группы по РФ показатели в Республике Дагестан и Республике Тыва.



За 4 года (2005–2008 гг.) произошло снижение уровня первичной инвалидности, как в целом по РФ, так и отдельно в городских поселениях и сельской местности, а также во всех федеральных округах, возрастных группах и группах инвалидности.

#### Литература

1. Андреева О. С., Осадчих А. И., Пузин С. Н. Правовые, организационные и методические основы реабилитации инвалидов: Руководство, том 1. — М., 2005. — 456 с.
2. Гришина Л. П., Дымочка М. А., Василенко О. Ю., Люберицкая Л. П. Основные тенденции первичной инвалидности взрослого населения и ее гендерные особенности в Российской Федерации в 2003–2006 гг. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — № 1. — С. 4–6.
3. Гришина Л. П. Анализ инвалидности взрослого населения по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы Российской Федерации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — № 1. — С. 28–31.
4. Зверев К. В., Панков В. Е., Танаян Н. В. Структура и уровень первичной инвалидности взрослого населения по классам болезней в Российской Федерации в 2003–2006 гг. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — № 1. — С. 22–24.
5. Коновалов А. Н. Основные итоги отраслевой научно-технической программы С. 09 «Травма центральной нервной системы» (1986–1990 гг.) / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман // Журн. вопро-

сы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 1992. — № 4/5. — С. 39.

6. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма: итоги века // Медицинская газета. — 2000. — № 16 (3 марта 2000 г.).

7. Медико-социальная экспертиза больных вследствие черепно-мозговой травмы: Методические рекомендации / Сост: Л. С. Гиткина, В. Б. Смычек, Т. Д. Рябцева, И. Я. Чапко, Е. Ф. Святская. — Минск: Бел. НИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов, 2001. — 26 с.

8. Орехова Г. Г., Бабенко А. И. Эпидемиология черепно-мозгового травматизма // Медицина в Кузбассе. — 2008. — № 2. — С. 10–14.

9. Пузин С. Н., Гришина Л. П., Кардаков Н. Л. Инвалидность в Российской Федерации. — М., 2006. — 224 с.

10. Пузин С. Н., Гришина Л. П., Лунёв В. П. Инвалидность трудоспособного населения в Российской Федерации. — М., 2007. — 208 с.

11. Пугиев Л. И. Динамика первичной инвалидности у лиц молодого возраста в Российской Федерации и ее субъектах // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — № 1. — С. 24–27.

12. Святская Е. Ф. Медико-социальная экспертиза больных с последствиями черепно-мозговой травмы / Е. Ф. Святская // Медицинская панорама. — 2004. № 9. — С. 47–48

13. Смычек В. Б., Копыток А. В. Показатели первичной инвалидности и потребность в видах меди-

ко-социальной реабилитации вследствие внутричерепных травм // Комплексная реабилитация больных и инвалидов. — 2008. — № 2–3. — С. 66–77.

14. Basso A. Advances in management of neurosurgical trauma in different continents / A. Basso, B. Previgliano, J.M. Ignacio et al. // World J. Surg. — 2001. — Vol. 25, № 9. — P. 1174–1178.

Материал поступил в редакцию 24.11.2009 г.

УДК 614.1:616.1 (470.23)

© Коллектив авторов, 2010

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

### The characteristic of morbidity and mortality rate of adult population of St.-Petersburg because of illnesses of blood circulation system

Н. А. Паскарь<sup>1</sup>, С. В. Карузин<sup>1,2</sup>, И. В. Поляков<sup>2</sup>, А. Х. Алборов<sup>3</sup>, Ю. М. Арбузова<sup>3</sup>, В. Д. Куликов<sup>3</sup>

N. A. Paskar,<sup>1</sup> S. V. Karuzin,<sup>1,2</sup> I. V. Polyakov,<sup>2</sup> A. H. Alborov,<sup>3</sup> Y. M. Arbuzova,<sup>3</sup> V. D. Kulikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology of V. A. Almazov, Rosmedtehnology, Russia;

<sup>2</sup>Mechnikov Sankt-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, Russia;

<sup>3</sup>Medical information-analytical centre, Russia

Контакт: Паскарь Надежда Андреевна. Тел. раб.: 8(812)702-55-82

С начала 1990-х годов болезни системы кровообращения продолжают оставаться ведущими в структуре заболеваемости и смертности. Основной ущерб здоровью населения России наносят цереброваскулярные



заболевания, характеризующиеся повышенным кровяным давлением и ишемическая болезнь сердца.

**Ключевые слова:** болезни системы кровообращения; заболеваемость; смертность.

From the beginning of 1990<sup>th</sup> years illnesses of blood circulation system continue remain leaders in morbidity and mortality structure. The basic damage put cerebrovascular diseases, diseases characterised by the raised blood pressure and an ischemic heart trouble to health of the Russian population.

**Key words:** illnesses of blood circulation system; morbidity; mortality; quality of a life.

**В** структуре общей заболеваемости взрослого населения Санкт-Петербурга наблюдается преобладание болезней системы кровообращения (БСК) над болезнями других органов и систем. По данным Санкт-Петербургского медицинского информационно-аналитического центра (СПб МИАЦ), в 2007 году в структуре общей заболеваемости БСК за-

нимали 24,8%. Согласно данным статистической отчетности, в период с 1999 по 2006 годы среди взрослого населения Санкт-Петербурга произошел рост общей заболеваемости БСК с 292,3‰ до 426,5‰ [2]. В настоящее время имеется тенденция к снижению роста.

В России с начала 1980-х до 2003 года отмечается рост общей смертности взрослого населения. Лишь с 2004 г. по настоящее время показатель общей смертности снизился с 1596,0 до 1520,8 случаев из расчета на 100 000 населения соответствующего возраста. Также характерна тенденция к «омоложению» смертности, значительное преобладание смертности мужчин над смертностью женщин и высокая младенческая смертность. Такая ситуация характерна и для Санкт-Петербурга.

Цель исследования. Изучение статистических показателей общей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообра-

щения среди взрослого населения Санкт-Петербурга, регионов Северо-Западного федерального округа и Российской Федерации.

**Материалы и методы исследования.** Материалом послужили статистические данные СПб МИАЦ и Петростата по заболеваемости от БСК и смертности за 2005–2008 годы.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о росте общей заболеваемости взрослого населения Санкт-Петербурга болезнями системы кровообращения [1, 2, 3].

Структура заболеваемости БСК взрослого населения мегаполиса представлена в табл. 1.

Таблица 1

*Общая заболеваемость взрослого населения Санкт-Петербурга (18 лет и старше) различными болезнями системы кровообращения на 1000 населения в 2005–2008 гг.*

БСК	Годы						
	2005, ‰	2006		2007		2008	
		заболеваемость, ‰	темпы прироста, %	заболеваемость, ‰	темпы прироста, %	заболеваемость, ‰	темпы прироста, %
Болезни системы кровообращения	402,6	426,5	5,9	452,5	6,1	454,9	0,5
Острая ревматическая лихорадка	0,036	0,031	–13,9	0,03	–3,2	0,039	30
Хронические ревматические болезни сердца	2,02	1,68	–16,8	1,63	–3	1,68	3,1
Ревматические пороки клапанов	1,71	1,43	–16,4	1,37	–4,2	1,36	–0,7
ИБС	132,9	137,4	3,4	146,9	6,9	143,1	–2,6
ОИМ	1,58	1,54	–2,5	1,38	–10,4	1,25	–9,6
Стенокардия	39,4	38,1	–3,3	37,3	–2,6	37,3	–0,3
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	145,6	161	10,6	161	0	161	0
Цереброваскулярные заболевания	87,3	86,7	–0,7	86,7	–0,5	86,7	–0,5

Следует отметить увеличение встречаемости болезней системы кровообращения среди взрослого населения Санкт-Петербурга с 402,6 в 2005 году до 454,9 в 2008 году, что составляет прирост на 13%.

В структуре заболеваемости БСК в Санкт-Петербурге наибольшую долю занимают болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, причем их доля увеличилась на 11% в 2006 году, на 13,3% в 2007 году по

сравнению с 2005 годом. Второе место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), можно отметить некоторое увеличение заболеваемости взрослого населения Санкт-Петербурга этими болезнями за последние 4 года: с 132,9‰ в 2005 году до 143,1‰ в 2008 году, т. е. на 7,67%. На третьем месте находятся цереброваскулярные болезни (ЦВБ). Несмотря на то, что их доля в структуре БСК несущественно уменьшилась с 21,68% в 2005 году до 21,37% в 2008 году, отмечается увеличение заболеваемости ЦВБ — с 87,3‰ в 2005 году до 97,2‰ в 2008 году. Заболеваемость стенокардией имеет незначительную тенденцию к уменьшению — с 39,4‰ в 2005 году до 37,5‰ в 2008 году (снижение на 4,82%). Отмечается снижение заболеваемости острым инфарктом миокарда (ОИМ) в период с 2005 по 2008 годы. Прослеживается тенденция к уменьшению заболеваемости хроническими ревматическими болезнями сердца и ревматическими пороками клапанов сердца.

Обращает на себя внимание высокий уровень заболеваемости болезнями системы кровообращения в Санкт-Петербурге по сравнению с другими регионами Северо-Западного федерального округа (СЗФО). Так, в 2006 году

Характеризуя смертность населения Санкт-Петербурга, следует отметить, что в абсолютное число умерших по причине БСК. Так, в 2005 году умерло 44 273 человека, в 2006 году умерло 42 694 человека, в 2007 году умерло 40 913 человек [1]. Данные о коэффициентах смертности населения Санкт-Петербурга от различных БСК в 2005–2008 годах представлены в табл. 2.

общая заболеваемость БСК взрослого населения Санкт-Петербурга составила 426,5‰, тогда как в Ленинградской области — 171,9‰; в Псковской — 172,2‰; в Архангельской — 262,1‰; в республике Карелия — 331,2‰. Заболеваемость БСК выше, чем в Санкт-Петербурге лишь в Новгородской области — 511,5‰ [2, 3].

Корреляционный анализ не выявил статистически достоверной связи между удельным весом городского населения в общей численности населения региона СЗФО и заболеваемостью болезнями системы кровообращения пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, из расчета на 1000 населения (коэффициент корреляции Спирмена равен  $-0,38$  при  $p < 0,31$ ).

В Санкт-Петербурге в 2005 году зарегистрировано 1 560 172 взрослых, имеющих болезни системы кровообращения; в 2006 году — 1 656 516; в 2007 году — 1 762 878; в 2008 году — 1 776 941 человек. Прирост в абсолютном значении с 2005 года по 2008 год составил 216 769 больных или 13,85%. Немаловажно, что численность населения мегаполиса на 1 января 2006 года составляла 4 580 620 человек, а на 1 января 2008 года — 4 568 047 человек, т. е.

Таблица 2

*Смертность населения Санкт-Петербурга от различных болезней системы кровообращения в 2005–2007 годах на 100 000 населения*

БСК	Годы				
	2005, смертность, ‰	2006		2007	
		смертность, ‰	темпы прироста, %	смертность, ‰	темпы прироста, %
Болезни системы кровообращения	962,5	934	–3,0	895	–4,2
Острая ревматическая лихорадка	0,46	0,39	–15,2	0,11	–71,8
Хронические ревматические болезни сердца	3,91	3,81	–2,6	3,41	–10,5
ОИМ	59,37	59,83	0,8	62,46	4,4
Повторный ОИМ	35,13	30,78	–12,4	33,31	8,2

ГБ (сердца, почек и другие формы)	4,5	4,3	–4,4	3,61	–20,3
Инсульт (субарахноидальный, внутримозговой, неуточненной локализации), инфаркт мозга и другие цереброваскулярные болезни	314,9	305,7	–2,9	267,2	–15,8

Согласно анализу приведенных данных, смертность населения от БСК в период с 2005 года по 2007 год снизилась на 7,33%.

В структуре смертности населения Санкт-Петербурга от болезней системы кровообра-

щения ведущее место принадлежит инсультам (субарахноидальным, внутримозговым и кровоизлияниям неуточненной локализации), инфарктам головного мозга и другим цереброваскулярным заболеваниям. Несмотря на явную тенденцию к уменьшению смертности от этих причин, в 2007 году они занимали 29,86% среди причин смертности от БСК [4, 5]. Второе место в структуре смертности от БСК принадлежит острому инфаркту миокарда (ОИМ). В период

с 2005 года по 2007 год смертность от ОИМ возросла с 59,37‰ до 62,46‰, т. е. на 5,2%.

Смертность от других форм БСК (острой ревматической лихорадки, хронических ревматических болезней сердца, повторного ОИМ, гипертонической болезни, геморрагического инсульта, инфаркта мозга и других cerebro-vasкулярных заболеваний) имеет тенденцию к снижению.

Характеризуя ситуацию со смертностью от болезней системы кровообращения в СЗФО, можно отметить, что в 2007 году смертность в Санкт-Петербурге среди всех возрастных групп составила 895,0 случаев из расчета на 100 000 человек. Более высокие показатели смертности отмечаются в Ленинградской области — 997‰; Новгородской области — 1224,5‰; Псковской области — 1262,7‰. Меньший уровень смертности в 2006 году зарегистрирован в республике Карелия — 872,4‰; в Архангельской области — 845,5‰; Мурманской области — 651,6‰ [3].

Корреляционный анализ выявил умеренную статистически достоверную связь между удельным весом городского населения в общей численности населения региона и смертностью от БСК из расчета на 100 000 населения региона СЗФО (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,53 при  $p < 0,13$ ).

Эпидемиологическую обстановку следует рассматривать в связи со структурой кардиологической службы мегаполиса. В 2008 году число врачей, имеющих квалификационные категории или сертификаты кардиологов, в Санкт-Петербурге составило 733. При этом число занимаемых должностей в целом по медицинским учреждениям составляло 586,5 из 628,25 штатных (укомплектованность 93,35%, физических лиц врачей — 448). По обеспеченности кардиологами районы города неоднородны. Так, при 100%-ной укомплектованности в Петроградском районе на 10 000 населения приходится 0,37 кардиолога, в Адмиралтейском районе — 0,43, в Центральном — 0,56 на 10 000 населения. В Курортном районе на 10 000 населения приходится 1,62 штатных должностей кардиологов, но этот показатель учитывает должности кардиологов больницы районного подчинения.

За 2008 год число посещений врачей-кардиологов в поликлиниках, включая профилактические, составило 627947. Из них по поводу заболеваний: дети 0—17 лет — 113727, взрослые 18 лет и старше — 478668. Профилактических посещений — 35552. Общее число посещений, включая посещения на дому, составило 629539. Исходя из 215 рабочих дней в году, в день происходит 2928,1 посещений на 174 врача поликлиник и диспансеров Санкт-Петербурга, или 16,83 посещения в смену.

На конец 2008 года, по данным СПб МИАЦ, число кардиологических коек для взрослых составило 2627 (6,70 койки на 10 000 взрослого населения). Из них коек для лечения больных с ОИМ — 986 (2,51 койки на 10 000 взрослого населения). Количество кардиохирургических коек — 313 (0,8 койки на 10 000 взрослого населения) для взрослых и 43 (0,8 койки на 10 000 детского населения) для детей.

#### Выводы

1. Болезни системы кровообращения являются ведущей социально значимой причиной заболеваемости и смертности работоспособного населения Санкт-Петербурга на протяжении последних 15 лет.

2. По показателю общей заболеваемости взрослого населения в Северо-Западном федеральном округе Санкт-Петербург в 2006 году занимал предпоследнее место (426,5‰). Более высокий показатель отмечался лишь в Новгородской области, тогда как в Калининградской области этот показатель составлял 133,3‰.

3. В мегаполисе сохраняется высокий уровень смертности от болезней системы кровообращения, но имеется тенденция к снижению.

4. Наибольший вклад в смертность населения Санкт-Петербурга от болезней системы кровообращения вносит инсульт (субарахноидальный, внутримозговой и кровоизлияния неуточненной локализации), инфаркт головного мозга и другие cerebro-vasкулярные заболевания.

#### Литература

1. Демографический ежегодник России. — М., 2008. — С. 306—312.
2. Регионы России. Социально-экономические показатели. — М., 2008. — С. 60—62, 316—317.
3. Регионы Северо-Западного Федерального округа. Социально-экономические показатели, 2007 год. Статистический сборник. — Сыктывкар: Комистат, 2007. — 182 с.
4. Российский статистический ежегодник. — М., 2008. — С. 112—116.
5. Социально-значимые заболевания населения России в 2006 году. Статистические материалы. — М., 2007. — 67 с.

Материал поступил в редакцию 23.06.2010 г.



## **ЦИТОФЛАВИН КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

### **Cytoflavin as a means for the correction of posthypoxic myocardial lesions in newborn infants**

Е. А. Дегтярева<sup>1</sup>, М. Г. Романцов<sup>2</sup>, О. И. Жданова<sup>1</sup>, А. А. Михеева<sup>3</sup>, А. А. Авакян<sup>3</sup>

E. A. Degtyaryova,<sup>1</sup> M. G. Romantsov<sup>2</sup>, O. I. Zhdanova,<sup>1</sup> A. A. Mikheeva,<sup>3</sup> A. A. Avakyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия

<sup>2</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

<sup>1</sup> Russian University of People Friendship (RUDN), Russia;

<sup>2</sup> Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», Russia;

<sup>3</sup> State educational institution of the higher professional training Roszdrav Russian State Medical University (SEE RSMU), Russia

Контакт: Романцов Михаил Григорьевич. RomantsovGCP@polysan.ru

У 30 новорожденных детей с постгипоксическим повреждением миокарда, на фоне церебральной ишемии I–II степени установлено, что включение инфузий Цитофлавина в комплексное лечение, наряду с улучшением общего состояния, сопровождалось более быстрой, по сравнению с детьми контрольной группы, положительной динамикой насосной и сократительной функции миокарда, ликвидацией гипоксии и электрической нестабильности миокарда, а также энергетического дефицита, изменений реполяризации, не только в первые 5 дней терапии в стационаре, но и при катамнестическом наблюдении за детьми с 1 до 6 месяцев жизни.

**Ключевые слова:** цитофлавин; ишемия-гипоксия; новорожденные дети; миокард.

A multicenter trial of 30 infants with post-hypoxic myocardial lesions associated with I-II degree cerebral ischemia has revealed that the inclusion of Cytoflavin infusions into the complex standard treatment leads, besides the improvement of general clinical status, to significantly more rapid, as compared to the control group, positive dynamics of pump and contractile myocardial functions, elimination of hyperfermentemia, hypoxia and electrical instability of the myocardium, energetic deficit, repolarization changes within the first 5 days of in-hospital therapy as well as during the follow-up from 1 to 6 months of life.

**Key words:** cytoflavin; ischemia-hypoxia; newborn infants; myocardium.

**П**овреждение миокарда гипоксического генеза у новорожденных описывается как синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы, транзиторная ишемия миокарда, постгипоксическая дистрофия миокарда, постгипоксическая цереброваскулярная кардиопатия, цереброкардиальный синдром, проявляясь транзиторной депрессией сократимости, увеличением размеров сердца, явлениями сердечной недостаточности, повышением специфических ферментов миокардиального повреждения [4, 7, 9–11].

Гипоксические изменения у новорожденных, морфологический субстрат изменений идентичен коронарной патологии взрослых, а дифференциальная диагностика постгипоксических

повреждений миокарда у новорожденных чрезвычайно сложна, что связано с особенностями строения миокарда новорожденных (относительное уменьшение количества миофибрилл со снижением функций кальциевых каналов; уменьшение количества митохондрий и угнетение активности ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме свободных жирных кислот; увеличение объема стромы сердца и низкое содержание эластических волокон), которые являются предпосылками быстрого развития дезадаптивного ремоделирования сердца, что сопровождается быстрой декомпенсацией кровообращения, инициацией системного и миокардиального синтеза провоспалительных цитокинов с кардиодепрессивными эффектами [5, 6].



Механизм кардиодепрессивного эффекта обеспечивается угнетением фосфорилирования тропонина I, подавлением поступления и транспорта ионов кальция; ингибированием пируват-дегидрогеназы — ключевого фермента взаимодействия жирового и белкового обменов, дефицитом синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и развитием энергетической недостаточности кардиомиоцитов, снижением их сократимости, активацией NO-синтетазы, повышающей уровень эндогенного внутриклеточного оксида азота с последующим апоптозом кардиомиоцитов [12, 13].

Оптимизация терапии постгипоксических повреждений миокарда в неонатальном периоде диктует необходимость включения в терапию лекарственных средств с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, роль которых в цитопротекции и антиоксидантной защите, торможении процессов апоптоза установлена, а механизм постгипоксического повреждения миокарда идентичен инфекционным, дисметаболическим, стресс-индуцированным нарушениям и инициирован прямыми и опосредованными цитотоксическими воздействиями [1–3].

Нами завершено проведение под руководством академика Российской Академии Медицинских Наук (РАМН) Н.Н. Володина многоцентрового рандомизированного исследования (разрешение Росздравнадзора №73 от 20 февраля 2007 г.) оценки безопасности и эффективности препарата цитофлавин у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением цент-

ральной нервной системы (ЦНС) различной степени тяжести. В детской инфекционной клинической больнице (ДИКБ) №6 г. Москвы на кафедре детских болезней РУДН проведено изучение состояния сердечно-сосудистой системы на фоне терапии с учетом документированной роли сукцинатсодержащих препаратов в цитопротекции и антиоксидантной защите. Интерес к препарату диктовался ролью гипоксии в инициации каскада патологических процессов, обеспечивающих развитие энергетического дефицита кардиомиоцитов.

**Цель исследования.** Изучение кардиопротективного эффекта препарата цитофлавин у новорожденных детей с церебральной гипоксией-ишемией I–II степени, не нуждавшихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в остром периоде постнатальной адаптации в первые 5 дней пребывания в стационаре на втором этапе выхаживания.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 60 новорожденных недоношенных детей со сроками гестации 28–36 недель, с диагнозом при рождении «церебральная ишемия I–II степени», оценкой по шкале Апгар от 5 до 8 на 1-й минуте и не менее 7 баллов на 5-й минуте, т. е. без показания для кардио-респираторной реанимации. При поступлении на II этап выхаживания (3–5-е сутки жизни) из различных родильных домов г. Москвы дети рандомизированно, с использованием «метода конвертов», разделены на две группы с целью оценки кардиоцитопротективного эффекта цитофлавина (табл. 1).

Таблица 1

*Характеристика наблюдаемых детей с церебральной ишемией*

Показатели	Основная группа, (n = 30)	Группа сравнения, (n = 30)
Соотношение мальчики/девочки	14/16	13/17
Гестационный возраст, нед	35,10±1,9	35,11±1,3
Масса тела при рождении, г	2325,33±329,48	2254,11±282,38
Рост при рождении, см	44,97±2,46	45,54±1,97
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	6,81±0,62	6,46±0,74
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	7,41±0,50	7,36±0,68
Тяжелое состояние при поступлении	12 (40%)	9 (30%)
Синдром возбуждения как ведущий неврологический диагноз	19(63,3%)	15 (50%)
НСГ-признаки церебральной ишемии	30 (100%)	30 (100%)
Омфалит	16 (53,3%)	10 (33,3%)
Флебит пупочной вены	6 (20%)	4 (13,3%)
Конъюнктивит	2 (6,6%)	3 (10%)

Примечание:  $p > 0,05$  (по Стьюденту,  $\chi^2$ ).

Оценивался электролитный баланс, данные электро-энцефалографии (ЭЭГ) и нейросонографии, состояние сердечно-сосудистой системы, по данным рентгенографии грудной клетки с измерением кардиоторакального индекса

(КТИ), с учетом данных электрокардиографии (ЭКГ), ЭХО-кардиографии и определением маркеров повреждения миокарда (тропонина I, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ЛДГ 1,2 в сыворотке крови).



После получения информированного согласия родителей первой (основной) группы новорожденных ( $n=30$ ) в течение 2-12 часов после поступления в отделение для недоношенных детей на фоне базисной терапии начат 5-дневный курс цитофлавина из расчета 2 мл/кг/сут со скоростью инфузии 4 мл/час. Во второй, сравнительной, группе ( $n=30$ ) проводился курс базовой терапии. Длительность катамнестического наблюдения за пациентами составляла 6 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение. При поступлении в стационар у 23 (38%) наблюдаемых детей наблюдался синдром персистирующей фетальной циркуляции, соответственно у 13 детей (45%) основной группы и у 10 детей (35%) группы сравнения. Синдром транзиторной легочной гипертензии наблюдался у 13 (21%) детей обеих групп, соответственно у 8 (26%) детей основной и у 5 (16,6%) детей группы сравнения. Транзиторная дисфункция миокарда с умеренным увеличением КТИ до 0,6, снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 45%, приглушением тонов сердца, умеренной декомпенсацией кровообращения — недостаточность кровообращения (НК) 1–2А ст., наблюдалась у 5 (8,3%) детей, соответственно у 3 (10%) основной группы и у 2 детей (6,6%) группы сравнения.

Изначально умеренное повышение кардиоспецифических ферментов: лактатдегидрогеназы (ЛДГ 1,2) и креатинфосфаткиназы (КФК-МВ) обусловлено преобладанием анаэробного гликолиза и замедленным переходом на зрелый постнатальный путь метаболизма у детей с гипоксией. Умеренный характер гиперферментемии, отрицательные значения тропонина I (маркера миокардиального повреждения), транзиторный характер миокардиальной дисфункции позволили исключить врожденные миокардиты у наблюдаемых нами детей (рис. 2).

В первые 5 суток пребывания в стационаре у детей с транзиторной миокардиальной дисфункцией, получавших цитофлавин, отмечена более быстрая положительная динамика насосной и сократительной функций миокарда, сопровождавшаяся уменьшением КТИ. Более быстро, в сравнении с детьми группы сравнения, наблюдали снижение уровня биохимических маркеров миокардиального повреждения.

В первые сутки наблюдения в стационаре (3–5-й день жизни) у детей отмечался синусовый ритм, 145 в минуту. Выявлена правограмма со средней величиной угла альфа от  $+95^{\circ}$  до  $+158^{\circ}$ , интервал PQ составил 0,08–0,10 с, а длительность комплекса QRS — 0,04–0,06 с. Изменения комплекса QRS в виде низковольтажной ЭКГ, отражающей снижение сократимости миокарда в зоне ишемии, наблюдались у половины детей. Инфарктоподобные изменения с появлением патологического зубца Q продолжительностью более 0,03 мс и амплитудой более 1/4 зубца R выявлены не менее, чем в двух грудных отведениях у 6,6% детей основной и у 1-го ребенка группы сравнения (3,3%), против 11,4%, указанных А. В. Праховым [4].

Гипоксические изменения реполяризации (по ЭКГ) в первые сутки пребывания в стационаре характеризовались очаговыми ишемическими изменениями в виде изоэлектричных, инвертированных, низкоамплитудных (сглаженных) зубцов T, в сочетании с горизонтальной (или выпуклой в сторону смещения) депрессией и/или подъемом сегмента ST от изолинии более чем на 1 мм в стандартных и усиленных однополюсных отведениях и более чем на 1,5 мм в правых и левых грудных отведениях ЭКГ. Частота реполяризационных изменений (снижение ST и амплитуды T) зависела от степени перенесенной гипоксии.

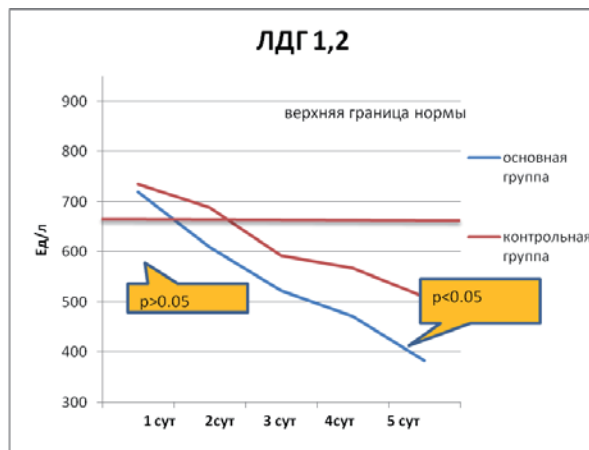


Рис. 1. Уровень ЛДГ 1,2 в крови (Ед/л) наблюдаемых детей

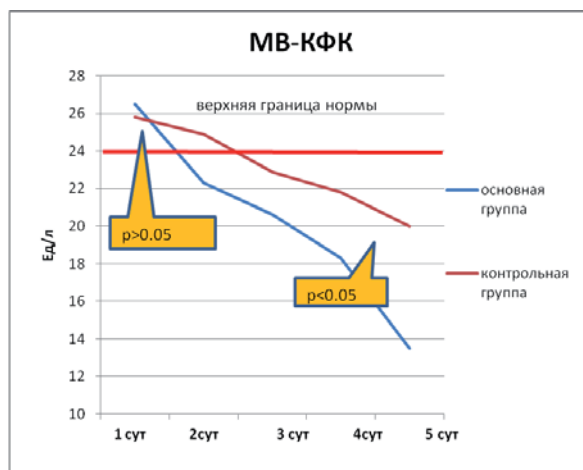


Рис. 2. Уровень КФК-МВ в крови (Ед/л) наблюдаемых детей

Количество пациентов с ишемической депрессией составило 43,3% и 36,6%, соответственно, и 26,6% и 19,9%, соответственно, а число пациентов с изоэлектричным зубцом Т и/или его ишемической инверсией составило 99,9% среди получавших цитофлавин, а в группе детей, не получавших препарат, — 69,9% и 63,3% соответственно (табл. 2).

Начиная с 3-го дня терапии, уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации. К 5-м суткам темп положительных ЭКГ-

изменений у больных, получавших цитофлавин, был более быстрым и выраженным, чем у детей группы сравнения, где при изначально сходных электрокардиографических данных суммарное число пациентов с сохраняющейся ST-депрессией и подъемом в правых и левых грудных отведениях превышало в 2 раза число больных основной группы, составив соответственно 36,6% и 19,9% ( $p<0,05$ ) и 13,3% и 6,6% ( $p<0,05$ ). Количество пациентов с положительным и изоэлектричным

зубцом Т в правых грудных отведениях в 3 раза превышало таковое среди больных группы сравнения. Количество детей с ишемической инверсией зубца Т уменьшилось до 33,3% против 80% больных группы сравнения. Зубец Т в левых грудных отведениях у больных, получавших препарат, изначально положительный лишь у 30% детей, на фоне лечения к 5-му дню терапии становился положительным у 73,3% детей, а число больных с инверсией Т уменьшилось в 4 раза (с 26,6% до 6,66%).

Таблица 2

*Характеристика электрокардиографических изменений у детей при поступлении в стационар*

Характеристика	Основная группа (n = 30)	Сравнительная группа (n = 30)	p
Сегмент ST правых отведений			
Изоэлектричный	17 (56,6%)	19 (63,3%)	(df=1)=0,28, p=0,59
Подъем	5 (16,6%)	4 (13,3%)	(df=1)=0,13, p=0,71
Депрессия	8 (26,6%)	7 (23,3%)	(df=1)=0,09, p=0,76
Сегмент ST левых отведений			
Изоэлектричный	22 (73,3%)	24 (80,0%)	(df=1)=0,37, p=0,54
Подъем	2 (6,6%)	1 (3,3%)	(df=1)=0,35, p=0,55
Депрессия	6 (19,9%)	5 (16,6%)	(df=1)=0,11, p=0,73
Зубец Т правых отведений			
Положительный	0	0	-
Изоэлектричный	3 (10%)	5 (16,6%)	(df=1)=0,58, p=0,44
Отрицательный	27 (90%)	25 (83,3%)	(df=1)=0,58, p=0,44
Зубец Т левых отведений			
Положительный	9 (30%)	11 (36,6%)	(df=1)=0,30, p=0,58
Изоэлектричный	13 (43,3%)	13 (43,3%)	(df=1)=0,00, p=1,00
Отрицательный	8 (26,6%)	6 (20,0%)	(df=1)=0,37, p=0,54
Низковольтная ЭКГ	17 (56,6%)	15 (50%)	(df=1)=0,27, p=0,60

Среди детей, не получавших цитофлавин, изменения реполяризации декомпенсации кровообращения сохранялись до 2 месяцев, а у 3,3% детей требовали назначения гликозидов.

При катamnестическом 6-месячном наблюдении детей, получавших цитофлавин, отмечена положительная динамика желудочкового комплекса, отражающая нормализацию метаболизма миокарда. У пациентов группы сравнения положительная динамика реполяризации отставала по темпам и выраженности. Относительное сни-

жение общего вольтажа ЭКГ сохранялось к 5-м суткам у детей обеих групп. К 1-му месяцу наблюдения выявлено постепенное увеличение общего вольтажа ЭКГ у детей обеих групп, но нормализация параметра у детей, получавших цитофлавин, проходила более быстрыми темпами (рис. 3).

Таким образом, необходимость использования цитофлавина у новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести обусловлена выраженными изменениями реполяризации (ЭКГ); наличием кардиомегалии

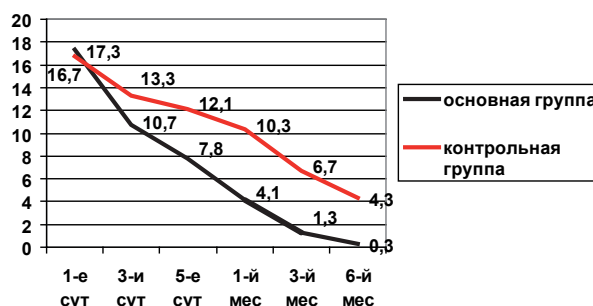


Рис. 3. Динамика ликвидации низковольтной ЭКГ (% от числа детей). Основная группа — дети, получавшие цитофлавин, контрольная — дети, получавшие курс базисной терапии

(КТИ более 0,55); снижением насосной и сократительной функции миокарда (ФВЛЖ  $\leq 50\%$ ); повышением уровня тропонина, ЛДГ 1,2 и КФК-МВ более, чем на 50% при нормальном уровне тропонина.

#### Выводы

1. Установлена эффективность и безопасность раннего использования цитофлавина у новорожденных детей с постгипоксическим повреждением миокарда при церебральной ишемии I-II степени.

2. На фоне введения цитофлавина, наряду с динамикой клинических и неврологических симптомов, установлена быстрая ликвидация транзиторной миокардиальной дисфункции, уменьшение КТИ, реполяризации, минимизация признаков электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита на всем протяжении наблюдения за детьми.

#### Литература

1. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии / В. В. Афанасьев // Пособие для врачей. — СПб., 2005. — 36 с.

2. Визир В. А. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин // Методические рекомендации. — Запорожье, 2006. — 34 с.

3. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Пособие для врачей. Издание второе, исправленное и дополненное. — М.: Медицина, 2001. — 78 с.

4. Прахов А. В. Функциональное состояние сердца у новорожденных детей с различными вариантами сочетанной перинатальной патологии / А. В. Прахов, Ж. В. Альбицкая, Ю. Д. Гир-

шович // Детские болезни сердца и сосудов. — 2004. — № 3. — С. 60–63.

5. Симонова Л. В. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста / Л. В. Симонова, Н. П. Котлукова, М. Е. Ерофеева // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 17–21.

6. Таболин В. А. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В. А. Таболин, Н. П. Котлукова, Л. П. Симонова // Педиатрия. — 2000. — № 5. — С. 13–22.

7. Costa S. Serum troponin T usefull of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphexia / S. Costa, E. Zecca // Acta Paediatrica. — 2007. — Vol. 96. — P. 181–185.

8. Clark S. G. Concentration of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress / S. G. Clark, P. Newland, C. W. Yoxall // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. — 2004. — Vol. 89. — P. 348–352.

9. Eques J. Myocardial infarction in relation to perinatal hypoxia // J. Eques, V. Flores, M. Mendivil // AN Esp. Pediatr. — 1983. — Vol. 19, №4. — P. 263–267.

10. Muller J. C. Value of myocardial hypoxia markers (CK and its MB-fraction, troponin T, Q-T interval) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia / J. C. Muller, B. Thielsen // Biology neonate. — 1998. — Vol. 73. — P. 367–374.

11. Rowe R. D. Transient myocardial ischemia of the newborn infant-form of severe cardiorespiratory distress in full term infants / R. D. Rowe, T. Hoffman // J. Pediatr. — 1972. — Vol. 81. — P. 234–250.

12. Sharma R. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 / R. Sharma, A. J. Coats, S. D. Anker // Int. J. Cardiology. — 2000. — Vol. 72, № 2. — P. 175–186.

13. Tiernan C. F. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of congestive heart failure / C. F. Tiernan, A. M. Feldman // Curr. Cardiol. Rep. — 2000. — Vol. 2, № 3. — P. 189–197.

Материал поступил в редакцию 01.06.2010 г.

УДК 616.995.1:616–02–053.4

© К. Ш. Абдурахимова, 2010

## ИНТЕГРИРОВАННАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ЭНТЕРОБИОЗА И ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

### Integral evaluation of enterobiasis risk factors importance and risk group formation in preschool children

К. Ш. Абдурахимова

K. Sh. Abdurakhimova

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Tashkent Medical Academy, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Контакт: Абдурахимова Камола Шахобутдиновна. Тел.: +998 (71) 214-84-11.

Рассчитаны прогностические таблицы риска, которые могут быть использованы в практических целях для определения возможности возникновения энтеробиоза в возрасте от 3 до 7 лет. Предлагаемые таблицы можно использовать при осуществлении профилактических и оздоровительных мероприятий для устранения и снижения действия выявленных неблагоприятных факторов.

**Ключевые слова:** факторы риска; группа риска; дети с энтеробиозом.

It has been calculated prognostic risk tables that can be used in practical purposes to determine the chance of enterobiasis occurrence at the age of 3 until 7 years old. Proposed tables can be used in realization of preventive and sanitary measures to eliminate and reduce the effect of revealed unfavourable factors.

**Key words:** children with enterobiasis; risk factor; risk group.

**О**сновные трудности, возникающие при оценке значимости факторов в возникновении и развитии заболевания, заключаются в необходимости учета комплексного влияния многочисленных внешнесредовых и других типов воздействий на организм, эффекте взаимного отягощения при действии нескольких факторов. Кроме того, для правильной оценки возможности развития заболевания необходимо учитывать индивидуальные особенности организма, проявляющиеся в разной чувствительности и предрасположенности к действию факторов [1, 2].

**Цель исследования:** интегрированная оценка значимости факторов риска энтеробиоза и формирование групп риска у детей дошкольного возраста.

**Материалы и методы исследования.** В двух дошкольных учреждениях г. Ташкента на основе микроскопирования перианальных соскобов было проведено выявление детей, пораженных энтеробиозом, а затем с помощью специально разработанного опросника проведено анкетирование 232 больных энтеробиозом и 203 практически здоровых (без инвазии острицами) детей. Ответы на изучаемые вопросы получали в ходе бесед с родителями. Интегрированная оценка факторов риска энтеробиоза у детей до-

школьного возраста проведена с использованием метода отношения правдоподобия [2, 3].

Результаты исследования и их обсуждение. Распределение частоты воздействия конкретных градаций каждого фактора в основной группе и в группе сравнения позволило рассчитать величины абсолютного ( $P_1$  и  $P_2$ ) и относительного риска (ОР). Исходя из величин последнего, можно отметить, что в каждой группе факторов есть статистически значимые ( $ОР < 1$ ) градации факторов, имеющих разную степень значимости (табл. 1). В соответствии с полученными данными в порядке убывания значимости основными факторами риска энтеробиоза являются:

- наличие в семье больного энтеробиозом ( $ОР=4,5$ );
- принадлежность к корейской национальности ( $ОР=2,0$ );
- большая площадь жилья на 1 человека ( $ОР=1,5-2$ ). Высокая значимость данного фактора, на наш взгляд, обусловлена тем, что большая жилая площадь на 1 человека в Узбекистане чаще всего характерна для частных домовладений, в которых, как правило, очень низкий уровень коммунального благоустройства (водоснабжение, канализация);
- низкий образовательный уровень родителей ( $ОР=1,0-1,7$ );
- некоторые медико-биологические факторы (недоношенный ребенок, третий и последующий ребенок в семье, возраст матери более 30 лет –  $ОР=1,3-1,4$ );

- низкий уровень семейного дохода в расчете на 1 человека ( $ОР=1,3$ );
- посещение ребенком других ДДУ ( $ОР=1,3$ );
- начальный период посещения ДДУ ( $ОР=1,2$ ).

Таблица 1

*Прогностическая таблица оценки значимости изученных факторов риска энтеробиоза у детей дошкольного возраста*

Фактор	Градация фактора	Больные энтеробиозом (n=232)		Здоровые дети (n=203)		Отношение правдоподобия ( $P_1/P_2$ ) (относительный риск)
		$p_{11}$ (абс.)	$P_1$	$p_{12}$ (абс.)	$P_2$	
Национальность	Узбеки	218	0,94	188	0,93	1,01
	Русские	10	0,04	12	0,06	0,67
	Таджики	1	0,004	2	0,01	0,4
	Корейцы	3	0,01	1	0,005	2,0
Численный состав семьи	До 3 человек	58	0,25	56	0,28	0,89
	4–5 человек	120	0,52	104	0,51	1,1
	Более 5 человек	54	0,23	43	0,21	1,1
Средний заработок на 1 члена семьи	До 28700 сум	67	0,29	44	0,22	1,3
	28700–50000 сум	116	0,50	112	0,55	0,9
	50000–100000 сум	49	0,21	47	0,23	0,9
Ребенок в семье	Первый	62	0,28	77	0,38	0,7
	Второй	104	0,45	80	0,39	1,1
	Третий и последующие	66	0,28	46	0,22	1,3
Беременность матери	Первая	66	0,29	69	0,34	0,8
	Вторая	85	0,37	68	0,33	1,1
	Третья и последующие	81	0,35	66	0,33	1,1
Характер течения беременности	Нормальный	160	0,69	146	0,72	0,96
	Токсикозы I и II половины	72	0,31	57	0,28	1,1



Окончание таблицы 1

Фактор	Градация фактора	Больные энтеробиозом (n=232)		Здоровые дети (n=203)		Отношение правдоподобия ( $P_1/P_2$ ) (относительный риск)
		$p_{11}$ (абс.)	$P_1$	$p_{12}$ (абс.)	$P_2$	
Состояние ребенка при рождении	доношенный	196	0,84	181	0,89	0,94
	недоношенный	36	0,15	22	0,11	1,4
Возраст матери к моменту рождения ребенка	До 20 лет	43	0,18	51	0,25	0,72
	21–25 лет	100	0,43	79	0,39	1,1
	25–30 лет	55	0,24	50	0,25	0,96
	31–35 и более лет	34	0,15	23	0,11	1,4
Возраст отца к моменту рождения ребенка	До 20 лет	14	0,06	15	0,07	0,85
	21–25 лет	105	0,45	90	0,44	1,0
	25–30 лет	75	0,32	69	0,34	0,94
	31–35 и более лет	38	0,16	29	0,14	1,1
Образование матери	Неполное среднее	10	0,04	8	0,04	1,0
	Среднее	166	0,71	138	0,68	1,0
	Высшее	56	0,24	57	0,28	0,85
Образование отца	Неполное среднее	11	0,05	6	0,03	1,7
	Среднее	162	0,70	143	0,70	1,0
	Высшее	57	0,25	54	0,27	0,9
Размер жилой площади, принадлежащей на 1 человека в семье	Менее 5–7 м <sup>2</sup>	73	0,31	52	0,26	1,2
	8–9 м <sup>2</sup>	97	0,42	93	0,46	0,9
	10–12 м <sup>2</sup>	41	0,18	45	0,22	0,81
	13–15 м <sup>2</sup>	9	0,04	5	0,02	2
	Более 15 м <sup>2</sup>	13	0,06	8	0,04	1,5
Сроки посещения ребенком детского учреждения	6 месяцев	33	0,14	24	0,12	1,2
	1 год	69	0,30	53	0,26	1,1
	2 года	53	0,23	48	0,24	0,95
	3 года и более	77	0,33	78	0,38	0,87
Местонахождение ребенка до посещения данного детского учреждения	Дома	191	0,82	175	0,86	0,95
	В другом детском учреждении	41	0,18	28	0,14	1,3

Наличие в семье больных энтеробиозом	Есть	0,92
	Нет	0,90

Примечание.  $P_1$  – коэффициент правдоподобия основной группы;  $P_2$  – коэффициент правдоподобия контрольной группы

Данные, полученные в результате анкетирования здоровых и больных детей, позволили не только выделить из множества факторов риска энтеробиоза те из них, которые представляются наиболее важными, но и провести интегрированный анализ абсолютных показателей частоты воздействия на детей этих факторов с помощью математических методов. Основная цель интегри-

$$P_{\text{инт}}^{\text{max}} = 2,0 + 1,1 + 1,3 + 1,3 + 1,1 + 1,1 + 1,4 + 1,4 + 1,1 + 1,1 + 1,7 + 2 + 1,2 + 1,3 + 4,5 = 23,5$$

Весь диапазон – 12,45–23,5

С учетом полученных данных в соответствии с методом рассчитаны диапазоны групп риска (табл. 2).

Интегрированной оценки факторов риска энтеробиоза заключалась в составлении прогностических таблиц (метод отношения правдоподобия по Е. Н. Шиган [3]).

В зависимости от величин отношения коэффициентов правдоподобия путем суммирования величин минимального и максимального значений риска по каждому фактору рассчитаны диапазоны риска:

Минимальный риск:

$$P_{\text{инт}}^{\text{mn}} = 0,4 + 0,89 + 0,9 + 0,7 + 0,8 + 0,96 + 0,94 + 0,72 + 0,85 + 0,85 + 0,9 + 0,81 + 0,87 + 0,95 + 0,91 = 12,45$$

Максимальный риск:

Таблица 2

Диапазоны групп риска



Степень риска	Диапазоны риска	3. При использовании предлагаемых таблиц можно планировать и осуществлять соответствующие профилактические и оздоровительные мероприятия, предусматривающие, прежде всего, устранение или снижение действия выявленных неблагоприятных факторов и минимизацию риска возникновения энтеробиоза как в плане индивидуальной работы, так и в отношении популяции.
Минимальный	12,4–15,7	Благоприятный
Средний	15,8–19,0	Внимание
Высокий	19,1–23,5	Неблагоприятный

Использование прогностических таблиц позволяет в зависимости от набора известных факторов, воздействующих на каждого ребенка, отнести его к той или иной группе риска.

#### Выводы

1. Рассчитанные прогностические таблицы риска могут быть использованы в практических целях для определения возможности возникновения энтеробиоза у детей в возрасте от 3 до 7 лет.

2. Применение прогностических таблиц необходимо при динамическом наблюдении за состоянием здоровья детей и выявлении факторов риска энтеробиоза, действие которых повышает или понижает риск развития данного заболевания.

#### Литература

1. Маркин А. В. Формирование групп риска среди детей дошкольного возраста при энтеробиозе / А.В. Маркин // Гиг. и сан. — 1991. — № 2. — С. 64–67.

2. Пономарева Л. А. Прогнозирование показателей здоровья населения на основе интегрированной оценки значимости факторов среды обитания человека (методические рекомендации) / Л. А. Пономарева, Б. М. Маматкулов, Ю. Ю. Ассесорова // Ташкент, 2009. — 16 с.

3. Шиган Е. Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях / Е. Н. Шиган. — М.: Медицина, 1986. — 207 с.

Материал поступил в редакцию 31.03.2010 г.



**ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ.  
ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ**

**NUTRITION AND PUBLIC HEALTH.  
HYGIENE OF THE SURROUNDING AND INDUSTRIAL ENVIRONMENT**

УДК 615.38:611.018.54:612.015.348—07«32»

© Коллектив авторов, 2010

**ВЛИЯНИЕ СЕЗОННОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА  
У ДОНОРОВ ПЛАЗМЫ ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ**

**Seasonal influence on the parameters of protein metabolism in donors of plasma for fractionation**

**М. Е. Ковтунова, Н. М. Поздеев, К. П. Кашин, В. К. Куноф**

**М. Е. Kovtunova, N. M. Pozdeev, K. P. Kashin, V. K. Kunof**

*Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства, г. Киров, Россия*

*Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Russia*

Контакт: Ковтунова Марина Евгеньевна. mkovtunova@yandex.ru

С целью оценки влияния сезонного фактора на содержание общего белка и белковых фракций у доноров плазмы для фракционирования проанализировали их динамику у 341 человека (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 65 лет. По результатам однофакторного дисперсионного анализа, установлена сезонность изменений следующих показателей белкового обмена: альбумин, сумма глобулинов,  $\beta$ 1-глобулины и  $\beta$ 2-глобулины — у мужчин и женщин, а также  $\gamma$ -глобулины — у женщин. В большей степени влияние сезонного фактора касалось глобулиновых составляющих, особенно у доноров-женщин.

**Ключевые слова:** сезонность показателей белкового обмена; донорство плазмы для фракционирования.

To estimate the influence of a seasonal factor on the content of the total protein and protein fractions in plasma donors for fractionation we analyzed their dynamics among 341 persons (male and female) aged from 18 to 65. Based on the results of one-factor disperse analysis we established seasonal changes of the following figures of protein metabolism: albumin, the sum of globulins,  $\beta$ 1-globulins and  $\beta$ 2-globulins — among male and female, as well as  $\gamma$ -globulins among female. The influence of a seasonal factor was mostly observed in globulin-components, especially among female donors.

**Key words:** seasonality indices of protein metabolism; donation of plasma for fractionation.

**В** настоящее время в России наблюдается серьезный дефицит лечебных препаратов крови. Основные причины этого — отставание производственных комплексов службы крови от международного опыта, с одной стороны, и отсутствие средств на приобретение в достаточном объеме у лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) — с другой [1, 2]. В соответствии с приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации (РФ) от 16.04.2008 № 175н, введена новая категория доноров — доноры плазмы для фракционирования. Это специальный вид донорства плазмы, предназначенной исключительно для производственных целей.

Плазма крови играет важную роль в поддержании гомеостаза организма человека: обеспечивает постоянство внутрисосудистого объема жидкости, транспорт различных веществ, поступающих в кровь, нейтрализацию и выведение метаболитов. Для получения препаратов из плазмы крови необходимо, чтобы ее белковый состав был полноценным. Одной из важнейших задач современной трансфузиологии является производство препаратов из донорской крови и ее компонентов. Препараты крови имеют одно из приоритетных значений при оказании медицинской помощи пациентам с тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися потерей белка.

Известно, что зимой и ранней весной человек потребляет больше мясных продуктов, а летом и ранней осенью — овощей и фруктов. Научный и практический интерес представляло исследование показателей белкового обмена доноров плазмы для фракционирования в зависимости от сезонности.

**Цель исследования.** Оценка уровня общего белка и его фракций в течение различных периодов года.

**Материалы и методы исследования.** Обследовали 341 донора плазмы для фракционирования в возрасте от 18 до 65 лет, в том числе 199 мужчин и 142 женщины. Лабораторные исследования проводили в соответствии с приказом от 14.09.2001 года № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» в редакции № 175н от 16.04.2008 года [3]. Они включали определение уровня общего белка и его фракций: альбумина, суммы

глобулинов,  $\alpha 1$ -глобулинов,  $\alpha 2$ -глобулинов,  $\beta 1$ -глобулинов,  $\beta 2$ -глобулинов и  $\gamma$ -глобулинов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием регрессионного и однофакторного дисперсионного анализа.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Статистический анализ показателей по четырем временам года (зима, весна, лето и осень) провели отдельно в группах мужчин и женщин. Зарегистрированные уровни альбумина, суммы глобулинов,  $\alpha 1$ -глобулинов,  $\alpha 2$ -глобулинов,  $\beta 1$ -глобулинов,  $\beta 2$ -глобулинов и  $\gamma$ -глобулинов у всех доноров находились в пределах нормальных значений. Сравнительная оценка влияния сезонного фактора на белковый состав плазмы мужчин и женщин выявила некоторые закономерности. Результаты исследования белкового обмена доноров плазмы для фракционирования в зависимости от времени года представлены в таблице.

Таблица

*Показатели белкового обмена доноров плазмы для фракционирования*

Период года	Мужчины					Женщины				
	n	M	m	$\sigma$	V	n	M	m	$\sigma$	V
Общий белок										
Зима	22	65,93	1,26	6,91	10,5%	21	69,1	1,89	8,66	12,5%
Весна	45	66,98	0,87	5,85	8,7%	40	67,65	1,19	7,53	11,1%
Лето	60	67,45	0,81	6,25	9,3%	31	69,42	1,14	6,37	9,2%
Осень	72	68,97	0,82	6,99	10,1%	56	69,45	0,99	7,44	10,7%
Альбумин										
Зима	22	59,61	0,41	2,22	3,7%	21	57,3	1,4	6,4	11,2%
Весна	45	60,41	0,26	1,76	2,9%	40	58,69	0,44	2,77	4,7%
Лето	60	58,95	0,34	2,67	4,5%	31	56,33	0,57	3,17	5,6%
Осень	72	59,25	0,31	2,59	4,4%	56	58,26	0,41	3,05	5,2%
Сумма глобулинов										
Зима	22	40,39	0,41	2,22	5,5%	21	42,66	1,02	4,66	10,9%
Весна	45	39,61	0,26	1,74	4,4%	40	41,02	0,39	2,5	6,1%
Лето	60	41,05	0,34	2,67	6,5%	31	43,67	0,57	3,17	7,3%
Осень	72	40,68	0,31	2,58	6,3%	56	41,71	0,4	2,97	7,1%
$\alpha 1$ -глобулины										
Зима	22	3,6	0,08	0,44	12,2%	21	3,58	0,13	0,57	15,9%
Весна	45	3,6	0,06	0,4	11,1%	40	3,61	0,06	0,39	10,8%
Лето	60	3,67	0,07	0,5	13,6%	31	3,62	0,11	0,62	17,1%
Осень	72	3,6	0,07	0,6	16,7%	56	3,69	0,05	0,39	10,6%
$\alpha 2$ -глобулины										
Зима	22	9,03	0,26	1,42	15,7%	21	9,29	0,25	1,16	12,5%
Весна	45	9,01	0,17	1,11	12,3%	40	8,91	0,14	0,9	10,1%
Лето	60	8,97	0,19	1,44	16,1%	31	8,61	0,18	1,01	11,7%
Осень	72	8,79	0,14	1,16	13,2%	56	8,96	0,15	1,11	10,6%
$\beta 1$ -глобулины										
Зима	22	5,61	0,13	0,7	12,5%	21	5,77	0,14	0,65	11,3%
Весна	45	5,76	0,09	0,59	10,2%	40	5,88	0,09	0,54	9,2%
Лето	60	5,54	0,07	0,53	9,6%	31	6,18	0,15	0,84	13,6%
Осень	72	5,96	0,08	0,72	12,1%	56	6,26	0,07	0,54	8,6%
$\beta 2$ -глобулины										
Зима	22	9,27	0,22	1,18	12,7%	21	9,59	0,34	1,57	16,4%
Весна	45	8,9	0,17	1,15	12,9%	40	9,09	0,18	1,15	12,7%

Окончание таблицы

Период года	Мужчины					Женщины				
	n	M	m	$\sigma$	V	n	M	m	$\sigma$	V
Лето	60	9,91	0,12	0,96	9,7%	31	10,1	0,22	1,24	12,3%
Осень	72	9,77	0,16	1,34	13,7%	56	9,71	0,14	1,05	10,8%
$\gamma$ -глобулины										
Зима	22	12,88	0,38	2,06	16,0%	21	14,43	0,65	2,98	20,7%
Весна	45	12,36	0,21	1,38	11,2%	40	13,68	0,33	2,09	15,3%
Лето	60	12,95	0,27	2,09	16,1%	31	15,16	0,36	1,98	13,1%
Осень	72	12,64	0,25	2,15	17,0%	56	13,12	0,24	1,83	13,9%

Примечание. Коэффициент вариации  $V < 33\%$  по всем показателям.

При проведении статистического анализа коэффициент вариации по всем исследуемым показателям в зависимости от сезона составил менее 33%, что свидетельствовало об однородности совокупностей данных. Однофакторный дисперсионный анализ влияния периодов года на белковые показатели доноров плазмы для фракционирования выявил их изменчивость по следующим критериям: альбумин, сумма глобулинов,  $\beta$ 1-глобулины и  $\beta$ 2-глобулины — у мужчин и женщин, а также  $\gamma$ -глобулины — у женщин. Однако сила этого влияния оказалась в целом невелика. Наиболее значительной сила влияния сезонного фактора установлена для  $\beta$ 2-глобулинов и  $\gamma$ -глобулинов у женщин —  $\eta^2_x = 0,58$  и  $\eta^2_x = 0,12$  соответственно. В пересчете на проценты у женщин показатель силы влияния сезонного фактора на  $\beta$ 2-глобулины составил 58%, на  $\gamma$ -глобулины — 12%, на  $\beta$ 1-глобулины — 9%. У мужчин наибольшим было влияние сезонности на  $\beta$ 2-глобулины — 10% и  $\beta$ 1-глобулины — 7%.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, содержание общего белка у женщин оказалось наиболее низким в весенний период, наиболее высоким — летом и осенью, у мужчин повышение этого показателя происходило постепенно, от самого низкого зимой до самого высокого осенью. Уровень альбумина и у женщин, и у мужчин наивысшим был весной, ниже — летом.

Выраженная сезонность отмечена в суммарном значении глобулинов: высокая концентрация летом и низкая весной. При этом необходимо заметить, что сезонное перераспределение глобулиновых фракций выглядит несколько иначе: высокие значения  $\beta$ 1-глобулинов, под-

твержденные однофакторным дисперсионным анализом, зарегистрированы у доноров обоего пола осенью,  $\beta$ 2-глобулинов — летом и осенью, а низкие — зимой,  $\gamma$ -глобулинов, соответственно, зимой и летом и весной.

**Закключение.** Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния сезонности на белковый состав плазмы крови доноров, участвовавших в донациях этого компонента для последующей переработки на препараты, выявили определенные закономерности. Так, содержание общего белка и его фракций было в пределах нормальных значений. При этом установлена сезонность изменений следующих показателей белкового обмена: альбумин, сумма глобулинов,  $\beta$ 1-глобулины и  $\beta$ 2-глобулины — у мужчин и женщин, а также  $\gamma$ -глобулины — у женщин. В большей степени влияние сезонного фактора касалось глобулиновых составляющих, особенно у доноров-женщин. Причинно-обусловленные изменения данных белков могут быть связаны как с отличительными особенностями питания в различное время года, так и с тем фактом, что женщины более склонны к использованию диеты.

#### Литература

1. Левин И. Служба крови (Международный аналитический обзор) / И. Левин, В.М. Русанов. — М.: Медпрактика, 2007. — 316 с.
2. Русанов В. М. Лечебные препараты крови / В. М. Русанов, И. Левин. — М.: ИД Медпрактика, 2004. — 284 с.
3. Приказ МЗ РФ от 14.09.2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» в редакции приказа МЗСР РФ от 16.04.2008 г. № 175н.

Материал поступил в редакцию 22.03.2010 г.



## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОГРАММ ОБУЧЕНИЯ ПО ГИГИЕНЕ ПОЛОСТИ РТА ПРАКТИКУЮЩИМИ ВРАЧАМИ-СТОМАТОЛОГАМИ

### Methodological aspects of the use of training programs on hygiene of oral cavity physician-stomatologists practitioners

А. С. Нехорошев<sup>1</sup>, Н. Б. Данилова<sup>2</sup>, Е. И. Морозова<sup>2</sup>

A. S. Nekhoroshev<sup>1</sup>, N. B. Danilova<sup>2</sup>, E. I. Morozova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg state medical academy named after I. I. Mechnikov, Russia;

<sup>2</sup>St.-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, Russia

Контакт: Нехорошев Александр Сергеевич. nekhoroshev@list.ru

Важность внедрения программ обучения гигиене полости рта в различных лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля нашей страны для всех возрастных групп населения невозможно без медицинского просвещения, обучения и выработки навыков и манипуляций, связанных с личной гигиеной полости рта.

**Ключевые слова:** врач-стоматолог; полость рта; программы обучения; медицинское просвещение.

Improvement of a condition of stomatologic health of children and adults is impossible without medical education, training and development of skills and the manipulations connected with personal hygiene of an oral cavity. It once again underlines importance of introduction of programs of training to hygiene of an oral cavity in various treatment-and-prophylactic establishments of a stomatologic profile of our country for all age groups of the population.

**Key words:** doctor the stomatologist; oral cavity; training programs; medical education.

**Цель исследования:** показать важность вопросов гигиенического обучения и санитарного просвещения населения с использованием программ обучения гигиене полости рта практикующими врачами стоматологами с позиции медицины труда в современной стоматологической клинике.

Улучшение состояния стоматологического здоровья детей и взрослых невозможно без медицинского просвещения, обучения и выработки навыков и манипуляций, связанных с личной гигиеной полости рта. Это еще раз подчеркивает важность внедрения программ обучения гигиене полости рта в различных лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля нашей страны для всех возрастных групп населения. Согласно классификации заслуженного врача России, профессора Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, С. Б. Улитовского, программы обучения гигиене полости рта подразделяются следующим образом:

- минимальная — обучение пациента и лиц, осуществляющих уход за ним, навыкам по поддержанию гигиены полости рта;
- максимальная — формирование в мировоззрении пациента и его окружения (на-

пример, у ребенка и родителей) понятия «здоровый образ жизни», воспитание сознательного отношения к гигиеническим процедурам полости рта.

В современной стоматологической клинике вопросами гигиенического обучения и санитарного просвещения населения должны заниматься специалисты, а именно — гигиенисты стоматологические, причем в специально оборудованных для этого комнатах гигиены [4].

Однако далеко не во всех лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля есть в штате сотрудники с образованием — гигиенист стоматологический. Таким образом, на сегодняшний день вся нагрузка по проведению профилактических мероприятий стоматологических заболеваний ложится на врачей-стоматологов, осуществляющих лечебный прием взрослых и детей. Основными характеристиками профессиональной деятельности этих специалистов является качественное выполнение сложных многогранных задач лечебно-диагностической работы в условиях дефицита времени и наличия комплекса производственных факторов, негативно отражающихся на их здоровье и работоспособности. Одними из ведущих и наиболее специфическими факторами трудовой деятельности врачей-сто-

матологов, ведущих прием по специальностям «Стоматология детская» и «Стоматология терапевтическая», является фиксированная рабочая поза и длительное сосредоточенное наблюдение с увеличением нагрузки на зрительный анализатор в условиях нерационального естественного и искусственного освещения. Не менее важное значение, в целях оптимизации трудовой деятельности этих специалистов, отводится изучению путей минимизации воздействия таких производственных факторов как: воздействие шума, генерируемого стоматологическими установками; локальная вибрация; неблагоприятные параметры микроклимата во многих стоматологических кабинетах; повышенная опасность заражения инфекционными заболеваниями, в том числе гепатит, СПИД, туберкулез; воздействие химических агентов на кожные и слизистые покровы, воздействие профессионального стресса и профессионально-личностной дезадаптации. Комплексное воздействие этих факторов на врача-стоматолога в процессе его трудовой деятельности в еще большей степени потенцирует процессы производственного утомления и возможности развития профессионально-обусловленных заболеваний.

В рамках этой задачи нами разработана система профилактики, которая позволит существенно снизить риск возникновения профессионально-обусловленных нарушений и достичь стойкого профилактического эффекта в оптимизации профессиональной деятельности врачей-стоматологов. Мы акцентировали внимание на приоритетном негативном воздействии вынужденной рабочей позы и зрительного напряжения. В ходе хронометражных наблюдений трудового процесса врачей-стоматологов было выявлено, что одним из удобных моментов для снятия мышечного и зрительного напряжения, является время, которое врач затрачивает на беседу с пациентом о профилактических мероприятиях. Нельзя переоценить важность этой составляющей работы современного стоматолога.

Детские врачи-стоматологи, работающие в различных учреждениях (государственной клинике и частных стоматологических клиниках Санкт-Петербурга) не в полном объеме дают профилактические рекомендации по эндогенной и экзогенной профилактике стоматологических заболеваний. Врачи дают устные профилактические назначения по использованию средств и предметов гигиены, препаратов кальция и фтора часто без названия препаратов, без указания сроков приема, доз, кратности использования и возрастных показаний. Минимальные сведения по профилактике получают пациенты в государственной клинике. В частных клиниках врачи больше внимания уделяли вопросам гигиенического воспитания, обучения чистки зубов на моде-

лях, предлагали больший спектр профилактических мероприятий (герметизация фиссур, физиотерапевтические процедуры), имели в своем арсенале и использовали в качестве награды детям напечатанные рекомендации по профилактике кариеса и гигиене полости рта. Примерно похожая ситуация наблюдается и на взрослом терапевтическом приеме. Одним из самых распространенных методов гигиенического воспитания в стоматологических учреждениях является раздача пациентам рекламных листочков различных фирм производителей средств оральной гигиены — известных брендов — «Колгейт», «Синквель», «Локалут», «Асепта», «Сплат», «Новый жемчуг», и другие. Врачи-стоматологи в условиях дефицита времени не дают полноценные комплексные рекомендации по профилактике заболеваний зубов и тканей пародонта, что в конечном итоге может свести на нет все старания врача. Ситуацию усугубляет наличие пробелов, существующих в стоматологическом просвещении как населения (воспитателей, учителей, родителей), так и персонала, участвующего в проведении профилактики основных стоматологических заболеваний (акушеры-гинекологи, педиатры). Особого внимания требует факт снижения уровня знаний по вопросам гигиенического воспитания у родителей. Исследования проводились в крупном промышленном центре России и свидетельствуют о том, что уровень знаний по вопросам профилактики основных стоматологических заболеваний у родителей с 48% в 2005 году снизился до 35% в 2007 году [1]. Это означает, что дети воспитываются в семьях, слабо мотивированных к выработке привычек здорового образа жизни.

С точки зрения любого стоматолога, здоровье полости рта является несомненной ценностью, однако пациент может не разделять его мнение, например при наличии материальных проблем или пренебрежительного отношения к собственному здоровью. Не секрет, что стоматологи не всегда уделяют достаточно внимания личностным особенностям своих пациентов (особенно с точки зрения последних), а, следовательно, не используют в полной мере тот потенциал, который закладывается позитивной коммуникацией с пациентом [2].

Первостепенное значение для правильного и успешного взаимоотношения «стоматолог-пациент» имеет возрастной аспект. Это обусловлено:

- во-первых, тем, что потенциалы человека, не говоря уже о состоянии органов полости рта, которые могут быть использованы в стоматологической практике, в разные периоды жизни различны;
- во-вторых, возрастные и дифференциальные особенности оказывают влияние на восприятие, поведение, оценивание деятельности, в том числе на посещение стоматолога.

Независимо от того, по какой специальности ведет прием врач-стоматолог: «Стоматология детская» и/или «Стоматология терапевтическая», ему необходимо уметь грамотно выстраивать общение с взрослыми людьми. В одной ситуации взрослые — это наши пациенты, причем большое количество из них геронтологического возраста. В другой — они родители пациентов, несущие ответственность за их здоровье, контролирующие исполнение рекомендаций детьми, в том числе и подростками. Большое значение в контакте «стоматолог-пациент» имеет возраст маленьких пациентов. Следует отметить, что в современных условиях оказания стоматологической помощи данный вид санитарно-профилактической работы требует от врача учитывать не только возрастные особенности, но и также наличие основного (стоматологического) заболевания и сопутствующей патологии. Не менее важным являются социальное, семейное и материальное благополучие пациента, его общекультурный и профессиональный статус. Как для достижения цели сохранения стоматологического здоровья пациентов, так и привнося большой вклад в формирование здорового образа жизни населения, обучение индивидуальной гигиене полости рта является неотъемлемой частью медицинских мероприятий по профилактике кариеса временных и постоянных зубов.

Приведенные ниже рекомендации помогут лечащему врачу, выступающему в роли гигиениста, сориентироваться в многообразии современных средств оральной гигиены, представленных на потребительском рынке; новейших разработок профилактических средств гигиены полости рта. Применение врачами предложенных схем будет способствовать возможности рационально использовать время беседы. Отсутствие зрительного напряжения и вынужденной рабочей позы благоприятно отразится на самочувствии врача, а пациент получит полноценную консультацию по проведению оральной гигиены, в зависимости от своего стоматологического статуса. Обучение методам индивидуальной гигиены должно строиться по определенной схеме, быть наглядным, доступным для восприятия и запоминания. Обязательным условием является выдача пациенту печатных и/или письменных рекомендаций. Необходимо указать в рекомендациях точное название и страну-производитель продукта, способы применения и индивидуальные дозировки средств гигиены, варианты контроля правильности применения, аналоги на рынке, примерную стоимость и места приобретения, правила хранения, возможные побочные явления. Беседу с пациентами возможно проводить, придерживаясь предложенных ниже рекомендаций, при этом в каждом случае врач может добавлять или исключать пункты, в зависимости от стоматологического статуса и временных рамок, отведенных на прием конкретного пациента.

Развернутая схема построения беседы по вопросам оральной гигиены включает в себя следующие разделы.

Первая часть беседы — ознакомление пациента с необходимыми именно ему средствами гигиены. СанПиН 1.2.676–97 [5] регламентирует средства индивидуальной гигиены как любые вещества или средства, предназначенные для контакта с зубами и слизистой оболочкой полости рта с исключительной или преимущественной целью их очищения, профилактики, лечения и дезодорирования, но не отнесенные к разряду лекарственных препаратов в силу основных свойств и концентрации составляющих их компонентов.

В средства гигиены включены зубные пасты и гели, зубные порошки, пасты, таблетки и порошки для обработки зубных протезов, средства для обработки зубных щеток; зубные полоскания, ополаскиватели и бальзамы, дезодоранты; зубные щетки, флоссы, ершики и ирригаторы различного вида и назначения, щетки для обработки зубных протезов; средства для отбеливания зубов; таблетки для выявления зубного налета; жевательные резинки, леденцы для очищения и дезодорирования полости рта и др.

Далее врач формирует для пациента последовательность и продолжительность этапов индивидуальной гигиены полости рта в зависимости от возраста, стоматологического и гигиенического статусов, мануальных навыков, психологических особенностей, мотивации пациента и его пожеланий. К основным этапам индивидуальной гигиены полости рта по С. Б. Улитовскому [6] относятся следующие мероприятия:

- очищение полости рта лечебно-профилактическим жидким средством гигиены полости рта (обеспечивается лучшее отделение зубного налета за счет снижения его сцепления с поверхностями зубов);
- очищение межзубных промежутков, аппроксимальных поверхностей соседних зубов с помощью ершиков, зубных нитей, зубных лент, флоссетт, флосстиков и зубочисток;
- промежуточное полоскание, ополаскивание, орошение или ванночки полости рта с использованием лечебно-профилактического жидкого средства оральной гигиены, аналогичного тому, что используется в начале гигиенической процедуры;
- очищение области фиссур, пришеечной и ретромолярной областей с использованием монопучковых и малопучковых щеток;
- собственно чистка зубов — это традиционная процедура очищения поверхностей коронок зубов с использованием зубных щеток;
- очищение межзубных промежутков, протравив под телом несъемной ортодонти-

ческой или ортопедической конструкции с использованием щетки-ершика, монопучковых щеток;

- окончательное полоскание, или ополаскивание полости рта, в конце процедуры лечебно-профилактическим жидким средством гигиены полости рта, предназначенным для использования в конце гигиенической процедуры;
- очищение широких межзубных промежутков (трех и диастем), пространств под телом мостовидного протеза и супраконструкций, фиксирующихся на имплантатах, и наддесневых частей имплантатов с помощью суперфлоссов и ультрафлоссов;
- ирригация полости рта — процедура очищения полости рта, зубов, интердентальных треугольников, ретромолярной области с помощью водяной струи, подаваемой из насадки ирригатора, а также гидромассаж прилегающей к зубу десны с помощью водяного душа;
- очищение субгингивальной части имплантата с помощью щетки-ершика, монопучковой и малопучковой щеток, которое проводится при удаленных из полости рта супраконструкциях и открытых доступах к наддесневым частям имплантатов;
- комплекс очистительных гигиенических мероприятий, проводимых вне ротовой полости и нацеленных на очищение съемных ортопедических и ортодонтических конструкций и аппаратов;
- гидромассаж — водяной массаж мягких тканей полости рта с целью улучшения их трофики и микроциркуляции, осуществляется с помощью водяного душа, ирригатора или орального центра;
- комплекс мероприятий по очищению языка, который включает в себя ополаскивание и промывание языка; очищение его поверхностей специальным скребком и/или щеткой проводится обычно на завершающих этапах.

Далее пациенту объясняют правила проведения выбранных этапов гигиены полости рта, рекомендуют средства для их проведения и методы чистки зубов.

Желательным аспектом является обучение пациента самостоятельному контролю над качеством проводимой гигиены полости рта, поскольку врачебный контроль не всегда осуществим (низкая кратность осмотров, загруженность врача, отсутствие в штате гигиениста, низкая мотивация пациента на профилактические осмотры и т. д.). В настоящее время для этих целей на российском рынке представлены специальные товары для домашнего использования различных форм: жевательные таблетки, например «Papo Plack», и растворы, окрашивающие зубной налет в яркий цвет. Фирма «Кураден Интернэшнл АГ» (США) предлагает «Жид-

кость для индикации зубного налета». Под язык помещают 3–4 капли и прополаскивают рот водой, в результате старый налет окрашивается в синий цвет, а новый налет — в красный цвет.

Как отмечалось ранее, оптимальным вариантом для обучения индивидуальной гигиене полости рта являются посещения врача-гигиениста. Однако пациенты не всегда имеют возможность воспользоваться данной услугой из-за различных объективных и субъективных причин. Поэтому, на сегодняшний момент, именно лечащий врач чаще всего выступает в роли гигиениста. Выверенная схема и алгоритм проведения данных бесед позволят врачу рационально использовать имеющееся время, провести обучение индивидуальной гигиене полости рта с учетом стоматологического здоровья каждого конкретного пациента, и в это же время врач имеет возможность получить для себя, а также медицинской сестры/ассистента, необходимую рабочую паузу. Вовремя проведенные и правильно использованные перерывы являются неоценимым средством восстановления работоспособности врача, снятия нервно-эмоционального и мышечного напряжения, а также профилактикой профессионально-обусловленных и общесоматических патологий врачей-стоматологов.

#### Литература

1. Багдасарова О. А. Выбор рациональной системы профилактики кариеса зубов у детей школьного возраста; Автореф...дис. канд. мед. наук / О. А. Багдасарова. — Самара, 2009. — 22 с.
  2. Киселева Е. Г. Взаимоотношения врачей и пациентов на детском стоматологическом приеме и пути их улучшения / Е. Г. Киселева, Д. А. Кузьмина. — СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2006. — 48 с.
  3. Кобиясова И. В. Практика и теория грамотного общения с пациентом / И. В. Кобиясова, М. А. Соболева // Профилактика сегодня. — 2009. — № 9. — С. 14–20.
  4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 14 апреля 2006 г. № 289 «О мерах по дальнейшему совершенствованию стоматологической помощи детям в Российской Федерации». Приложение №8 «Рекомендуемые штатные нормативы медицинского и другого персонала детской стоматологической поликлиники».
  5. СанПиН 1.2.676–97 «Гигиенические требования к производству, качеству и безопасности средств гигиены полости рта». Утвержденные Постановлением (с изм., внесенными постановлениями Главного государственного врача РФ от 20.10.1997 №24) (с изм. от 10.12.2002) (вместе с «Руководством по косметической продукции, утвержденной ЕЭС» (инструкция 76/768/ЕЭС)).
  6. Улитовский С. Б. Практическая гигиена полости рта / С. Б. Улитовский. — М., 2002. — С. 328.
- Материал поступил в редакцию 09.02.2010 г.



## СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ГОССИПОЛОМ

### Reproductive system hormones content in rats at the hossipole intoxication

Э. Б. Наврузов

E. B. Navruzov

*Ташкентская Медицинская Академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

*Tashkent Medical Academy, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan Uzbekistan*

Контакт: Наврузов Эрназар Батырович. info@tma.uz; tta2005@mail.ru

Изменение содержания гонадотропных и половых гормонов под влиянием острой интоксикации госсиполом показало наличие зависимости доза-эффект в опытных группах белых крыс самцов и самок. Нарушения секреции гонадотропных гормонов возникает вторично, в ответ на резкое изменение гормональной функции, что позволяет считать поражение гонад ведущим при интоксикации госсиполом.

**Ключевые слова:** госсипол; репродуктивная функция; стероидные и гонадотропные гормоны.

The variability of gonadotrope and sex hormones under the influence of acute intoxication by hossipole revealed the presence of dose-effect dependence in the experimental groups of male and female white rats. The disturbances of gonadotrope hormones secretion appear secondary in the response to sharp change of hormonal function, which allows to consider the affection of gonads leading on the hossipole intoxication.

**Key words:** hossipole; reproductive function; steroidal and gonadotropic hormones.

Из всех видов растительных масел ведущую роль в промышленном производстве масла в Узбекистане играет хлопковое масло. Проблемам качества и безопасности хлопкового масла посвящены работы многих ученых. В Республике Узбекистан стандарты качества и безопасности хлопкового масла долгое время не менялись, и только в 2001 году А. А. Байкуловым и А. С. Худайбергановым проведена значительная работа, посвященная нормированию гигиенических показателей по ходу технологического процесса производства и переработки хлопкового масла [1, 2]. Авторами проведены токсиколого-гигиенические исследования по изучению влияния на организм низких сортов и различных видов масла кустарного производства, изучена пищевая и биологическая ценность хлопкового масла, получаемого передовыми технологиями. Ими установлено, что содержание свободного госсипола в хлопковом масле оказывает негативное воздействие на организм. У экспериментальных животных выявлены необратимые изменения обмена веществ в виде нарушения синтеза холестерина, липопротеидов, фосфолипидов в печени, нарушения липидного обмена в головном мозге, в сердце. Однако вопросы влияния госсипола на репродуктивную систему организма остаются недостаточно изученными и без их решения невозможно научно обосновать гигиенические нормы содержания госсипола в хлопковом масле.

**Цель исследования:** изучение влияния различных доз госсипола на содержание гормонов репродуктивной системы в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Крысы являются хорошим экспериментальным ма-

териалом при изучении действия химических веществ на репродуктивную функцию в связи с тем, что спонтанные уродства у них редки по сравнению с мышами и кроликами [5].

Эксперименты проводили на 264 половозрелых крысах смешанной популяции с массой тела 125-130 г, содержащихся на обычном лабораторном рационе. После исключения соматических и инфекционных заболеваний все животные были разделены на 4 группы. 1-й, 2-й и 3-й группе животных однократно внутривенно вводили госсипол, соответственно в дозах 1000, 100 и 10 мг/кг массы тела. 4-ю группу составили контрольные крысы. Самцы и самки белых крыс забивались через 24 часа после отравления. Зубы производили утром натощак под легким эфирным наркозом. Кровь, яичники и семенники животных использовались для биохимических и морфологических исследований с применением соответствующих методов.

В сыворотке крови крыс через 24 часа после однократного внутривенного введения госсипола в дозах 1000, 100 и 10 мг/кг иммуноферментным методом определяли содержание стероидных (тестостерон, эстрадиол) и гонадотропных (фолликулостимулирующий гормон — ФСГ, лютеинизирующий гормон — ЛГ) гормонов. Исследования проводили с помощью специального набора реактивов на автоматизированном иммуноферментном анализаторе «Humareader Singl» фирмы «Human» (Германия).

Результаты исследования и их обсуждение. Первым этапом исследований явилось изучение содержания ФСГ, ЛГ и эстрадиола в сыворотке крови самок белых крыс.

Функционирование яичников отражает сложные циклические нейрогуморальные изменения в организме. Гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы выступают как звенья единой системы [4, 8, 9]. Специфическими регуляторами роста и развития фолликулов в яичниках, овуляции, развития жёлтого тела и продукции гормонов являются гормоны гипофиза – ФСГ и ЛГ. Тоническая секреция гонадотропинов осуществляется непрерывно на сравнительно невысоком (базальном) уровне. Циклическая же секреция гормонов связана с определенной фазой эстрального цикла, её уровень гораздо выше уровня тонической секреции.

Гормональный статус самок крыс, получавших госсипол в дозе 1000 мг/кг, характеризовался

снижением количества эстрадиола по сравнению с контролем на 40,4% в период эструса и на 29,3% в период покоя. У самок, получивших госсипол в дозе 100 мг/кг массы тела, количество эстрадиола недостоверно повысилось в период течки и на 10,2% выше контроля – в период покоя. Гормональное исследование самок, получивших госсипол в дозе 10 мг/кг, позволило выявить не выраженные нарушения в виде сниженного уровня эстрадиола крови в фазах течки и покоя на 6,9% и на 4,4%, соответственно, по сравнению с контролем.

Значительно уменьшилось количество ФСГ у самок 1-й группы, в 7,3 раза по сравнению с контролем в период течки и в 13 раз – в период покоя (табл. 1).

Концентрация ЛГ в фазе эструса и в фазе покоя представлена в табл. 2.

Таблица 1

*Содержание ФСГ в сыворотке крови у самок белых крыс после острого внутрижелудочного введения различных доз госсипола*

Группа животных, доза препарата, мг/кг	Содержание ФСГ в разные стадии эстрального цикла	
	эструс	диэструс
1 группа, 1000 мг/кг	10,3±0,5**	13,2±0,7**
2 группа, 100 мг/кг	60,1± 1,5*	150,2±2,3*
3 группа, 10 мг/кг	80,5±2,15	182,1±2,4
Контроль	75,3±2,1	172,0±2,4

Примечание : \*\* отличие от контроля при  $p < 0,001$ ; \* отличие от контроля при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

*Содержание ЛГ в сыворотке крови у самок белых крыс после острого внутрижелудочного введения различных доз госсипола*

Группа животных, доза препарата, мг/кг	Содержание ЛГ в разные стадии эстрального цикла	
	эструс	диэструс
1 группа, 1000 мг/кг	6,8±0,2**	8,2±0,6*
2 группа, 100 мг/кг	8,9±0,8*	9,4±0,5*
3 группа, 10 мг/кг	10,8±0,4	10,7±0,47
Контроль	11,9±0,5	10,4±0,6

Примечание : \*\* отличие от контроля при  $p > 0,01$ ; \* отличие от контроля при  $p < 0,05$ .

В фазу эструса и диэструса у животных, получавших госсипол в дозе 1000 мг/кг, содержание ЛГ в сыворотке крови определялось на уровне  $6,8±0,21$  ( $p > 0,01$ ) и  $8,2±0,6$  ( $p < 0,05$ ) соответственно, при контрольных значениях  $11,9±0,5$  и  $10,4±0,6$ . У животных 2-й группы содержание ЛГ было также ниже контрольных значений, следует отметить отчетливо выраженную тенденцию к повышению ( $p < 0,05$ ). Изменения количества ЛГ в сыворотке крови у самок 3-й группы в фазу течки и покоя было недостоверным.

Анализ результатов исследования гормонального статуса у самок, получавших госсипол в разных дозах, показал наличие зависимости доза-эффект во всех трёх группах острого эксперимента. По-видимому, изменение секреции гонадотропных гормонов возникает вторично в ответ на резкое изменение гормональной функции яичников. Всё это позволяет считать, что при интоксикации госсиполом ведущим является поражение гонад.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение содержания гонадотропных гормонов и тестостерона в сыворотке крови у самцов белых крыс.

Согласно современным данным, созревание сперматозоидов зависит от наличия гонадотропных гормонов и тестостерона, присутствие которых необходимо на разных стадиях сперматогенеза [3, 6, 7, 10]. В сыворотке у самцов крыс, получивших госсипол в дозе 1000 мг/кг массы тела, наблюдалось выраженное увеличение тестостерона, концентрация которого в 2,6 раза превышала показатели контроля, выработка ЛГ на 55,9% превышала контроль. При этом по принципу обратной связи концентрация ЛГ уменьшалась на 25% по сравнению с контролем, ФСГ – на 10%.

При ведении госсипола в дозе 100 мг/кг массы тела обнаружено небольшое, статистически недостоверное повышение концентрации тестостерона по сравнению с контролем, однако, содержание гонадотропных гормонов при этом

достоверно увеличилось. Количество ФСГ в 2,1 раза превысило контрольный уровень, на 15,0% выше контрольных значений поднялось содержание ЛГ в сыворотке крови.

Наиболее выраженные изменения гормонального статуса у самцов обнаружены при интоксикации госсиполом в дозе 1000 мг/кг. Концентрация тестостерона в этой группе самцов уменьшилась на 40,0% по сравнению с контрольными показателями. В ответ на это по принципу обратной связи наблюдалось повышение ЛГ на 55,2% по сравнению с контролем, а содержание ФСГ в 2,9 раза превышало контрольные значения.

Полученные данные показывают, что у крыс, получавших госсипол в дозе 1000 мг/кг, под его влиянием наблюдалось в первую очередь значительное уменьшение выработки тестостерона, что, по-видимому, по принципу обратной связи привело к повышению продукции гонадотропных гормонов. Исследование влияния госсипола у животных 2-й группы позволило выявить статистически недостоверное увеличение тестостерона, однако выработка гонадотропных гормонов увеличивалась. У самцов, получивших госсипол в дозе 10 мг/кг, госсипол вызывал значительное увеличение тестостерона, некоторое статистически недостоверное снижение ФСГ и увеличение уровня ЛГ.

#### Выводы

1. Изменение содержания гонадотропных и половых гормонов под влиянием острой интоксикации госсиполом показало наличие зависимости доза-эффект в опытных группах белых крыс самцов и самок.

2. Нарушения секреции гонадотропных гормонов возникает вторично в ответ на резкое изменение функции гонад и позволяет считать, что при интоксикации госсиполом поражение гонад является ведущим.

#### Литература

1. Байкулов А. А. Токсикологическая оценка хлопкового масла / А. А. Байкулов, А. С. Худайбергенов // Токсикологический вестник. — 2001. — № 2. — С. 21–23.
2. Байкулов А. А. Медико-биологическое обоснование гигиенических критериев пищевой, биологической ценности и безопасности хлопкового масла, получаемого при различных технологических режимах / А. А. Байкулов // Автореф... дис. канд. мед. наук. — Ташкент, 2003. — 20 с.
3. Вильям М. Кэптайл Патфизиология эндокринной системы / В. М. Вильям, А. Р. Арки. — СПб., 2001. — 336 с.
4. Гистология, цитология, эмбриология. Атлас: Учебное пособие / О. В. Волкова [и др.] — М.: Медицина, 1996. — С. 398–453.
5. Душкин В. А. Лабораторное животноводство / В. А. Душкин. — М., 1980. — 48 с.
6. Карпенко Н. А. Влияние тестостерона и его метаболита дегидротестостерона на уровень некоторых гормонов у гипотиреоидных крыс / Н. А. Карпенко // Проблемы эндокринологии. — 1991. — Т. 31., № 6. — С. 40–43.
7. Меньшикова В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
8. М. Т. Мак Дермотт. Секреты эндокринологии / М. Т. Мак Дермотт: пер. с англ. — М. — СПб.: Издательство Бином — невиский диалект., 2001. — С. 309–379.
9. Серов В. П. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. П. Серов, В. Н. Прилепская, Т. Я. Пшеничникова. — М., 1995. — 286 с.
10. Соатов Т. С. Изменения в содержании гормонов и липидных комплексов в крови у мужчин с нарушениями половой и тиреоидной функций / Т. С. Соатов, М. К. Мансурова, Д. Алиева // Журнал теоретической и клинической медицины. — 1999. — № 1. — С. 89–91.

Материал поступил в редакцию 21.05.2010 г.

## МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ЗДОРОВЬЯ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР КЛИНИЧЕСКИХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ

### Microenvironmental problems of medical nurses in clinical subdivisions

Ш. Ф. Усманова

Sh. F. Usmanova

Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Республика Узбекистан

Tashkent Medical Academy, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Republic of Uzbekistan, Tashkent  
Контакт: Усманова Шахноза Фарухтдиновна. valentina-kim@mail.ru

У медицинских сестер возрастной группы 29–39 лет, работающих в различных клинических подразделениях, на коже, в носоглотке, полости рта установлен выраженный дисбиоз микрофлоры, характерной особенностью которого является уменьшение анаэробной группы и возрастание факультативной микрофлоры. Дисбиоз микрофлоры нуждается в коррекции.

**Ключевые слова:** медицинские сестры; микрофлора кожи, носоглотки, полости рта; дисбиоз микрофлоры.

An expressed dysbiosis of microflora which characteristic feature is reduction of anaerobic group and growth of facultative flora was established on skin, nasopharynx, oral cavity of medical nurses in the aging groups from 29 to 39 engaging in different clinical subdivisions. Microflora dysbiosis requires correction.

**Key words:** Medical nurses; microflora of skin, nasopharynx, oral cavity; microflora dysbiosis.

**Б**урные темпы роста лечебных учреждений, создание новых видов медицинского оборудования, применение новейших препаратов, обладающих иммунодепрессивными свойствами, искусственное подавление иммунитета при пересадке органов и тканей — эти, а также многие другие факторы усиливают угрозу распространения инфекции среди больных и персонала лечебных учреждений [1].

Среди огромного многообразия профессиональной деятельности людей труд медицинских работников относится к наиболее сложным и ответственным видам. Характерной особенностью этой профессиональной деятельности являются значительные интеллектуальные нагрузки, а в отдельных случаях и большие затраты физических усилий, что, в свою очередь, требует наличия выносливости, внимания и высокой работоспособности, зачастую в экстремальных условиях при жесточайшем дефиците времени.

Следует особо подчеркнуть, что большую часть (60–80%) огромной армии медицинских работников в мире составляют работники среднего звена, т. е. медицинские сестры. Условия и характер труда именно этой категории работников здравоохранения заслуживают особого внимания, так как именно эти медицинские работники подвергаются воздействию большого количества неблагоприятных факторов профессиональной среды: большое нервно-эмоциональное напряжение, дискомфортный микроклимат, слабая освещенность, вредные химические вещества (различные химиотерапевтические препараты), ионизирующая радиация, долгое пребывание в статической рабочей позе и другие.

**Цель исследования:** изучение микроэкологических аспектов некоторых биотопов у медицинских сестер, работающих в клинических условиях.

**Материалы и методы исследования.** Проведены микробиологические исследования у медицинских сестер, работающих в 3-й клинике Ташкентской Медицинской Академии (ТМА). Для этого осуществлен забор проб смыва с кожи, из носоглотки, ротовой жидкости у медицинских сестер с учетом возрастных аспектов. Все виды материалов забирались в стерильную посуду и в течение 2 часов доставлялись в лабораторию. В основу проведения анализов положены методические рекомендации Н. М. Грачевой и соавт. (1986) [2].

При работе по модифицированной методике результат учитывали по последнему разведению, в котором получен рост бактерий, произведен их подсчет. Количество бактерий каждого вида (в ротовой жидкости) выражали в  $M \pm m$  lg КОЕ/мл, а в коже  $M \pm m$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Нами изучен материал от 326 медицинских сестер, работающих в 3-й клинике Ташкентской медицинской академии. Контрольную группу составили 87 медицинских сестер аналогичного возраста, работающих в администрации клиники.

Результаты исследования и их обсуждение. Первоначально нами изучены некоторые общие сведения по медицинским сестрам данного лечебного учреждения с учетом возраста. Эти исследования показали, что в данном лечебном учреждении по всем его клиническим подразделениям (17 отделений) трудятся 326 медицинских сестер (табл. 1).

Таблица 1

*Возрастная характеристика медицинских сестер, работающих в 3-й клинике  
Ташкентской медицинской академии*

№	Отделение	Всего	Возрастные группы			
			18–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50 лет и старше
1	Приемное отделение	21	10	6	3	2
2	Эндокринология	13	7	4	1	1
3	ЛОР	15	7	3	1	4
4	Челюстно-лицевая хирургия	11	4	2	3	2
5	Кардиореанимация	22	11	3	5	3
6	Взрослая инфекция	11	2	3	1	5
7	Ревматология	15	9	3	3	-
8	Глазное отделение	7	2	1	3	1
9	Хирургия	24	13	7	4	-
10	Детская инфекция	36	19	7	6	4
11	Кардиология	22	19	-	2	1
12	Гинекология	31	23	6	2	-
13	Реанимация	28	18	1	6	3
14	Неврология	23	15	6	1	1



Окончание табл. 1

№	Отделение	Всего	Возрастные группы			
			18–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50 лет и старше
15	Нефрология	17	9	3	5	-
16	Общая терапия	13	9	1	2	1
17	Отделение патологии беременных	17	12	2	-	3
	Итого	326	189	58	48	31

Основная масса медицинских сестер вошла в возрастные группы 19–29 лет и 30–39 лет (57,9% и 17,8% соответственно), меньше всех составили медсестры в возрасте 50 лет и выше – 31 человек (9,5%).

Известно, что кожа здорового человека обладает мощными защитными способностями, благодаря которым микрофлора кожи незначительна, хотя, по последним данным, в ней выявлено более 10 видов микробов, среди ко-

торых основную массу составляет эпидермальный стафилококк.

Наши исследования, проведенные в контрольной группе медицинских сестер (табл. 2) фактически подтвердили эти данные: на коже медицинских сестер обнаружено 6 видов микробов, среди которых доминирующее положение в количественном отношении занимают эпидермальный стафилококк, микрококки и дифтероиды.

Таблица 2

*Состояние микрофлоры кожи рук у медицинских сестер в зависимости от возраста, КОЕ/см<sup>2</sup> (M±m)*

№	Группа микроорганизмов	Количество микроорганизмов в 1 см <sup>2</sup>		
		Норма	Возрастная группа	
			19–29 лет	29–39 лет
1	Стафилококк эпидермальный	12,4±1,4	15,3±1,2	10,5±1,1
2	Стафилококк золотистый	0	0	2,15±0,01
3	Стрептококк группы «А»	0	2,11 ±0,11	0
4	Микрококки	10,2±0,6	7,2±1,0	12,3±1,0
5	Негемолитический стрептококк	5,3±0,4	6,7±0,15	9,1±1,2
6	Дифтероиды	8,4±0,8	8,0±1,0	6,1±0,5
7	Актиномицеты	0	1,30±0,01	0
8	Грибы рода Кандида	4,5±0,7	17,1±1,3	19,7±1,4
9	Эшерихии	0	0	1,45±0,01
10	Пропионбактерии	3,5±0,1	7,3±0,11	5,7±0,10

В то же время исследование микрофлоры кожи рук у медицинских сестер возрастной группы 19–29 лет, работающих в клинических условиях, позволило выявить, что в микрофлоре кожи наступили существенные сдвиги. Как видно из таблицы, большинство микробов имело тенденцию к увеличению в количестве, и только микрококки и дифтероиды несколько уменьшились. Однако настораживает, что в коже стали высеваться микробы, не характерные для этого биотопа: имеется в виду появление стрептококков группы «А» в количестве 2,11±0,11 КОЕ/см<sup>2</sup>. Еще более настораживает появление синдрома повышенного роста грибов рода Кандида: их количество увеличилось почти в 4 раза и составило 17,1±1,3 КОЕ/см<sup>2</sup>.

В возрастной группе 29–39 лет микробный пейзаж кожи у медицинских сестер оказался еще более удручающим. Так, количество основной

флоры кожи эпидермального стафилококка несколько снизилось, однако на этом фоне появился рост коагулазоположительных штаммов стафилококка (*St. aureus*). В остальных вопросах синдром избыточного роста по большинству флоры сохранило свою тенденцию к увеличению. Более того, с кожи рук стали высеваться штаммы эшерихии, хотя и в незначительном количестве.

Таким образом, все эти изменения, происходящие во флоре кожи у медицинских сестер, свидетельствуют об отрицательном влиянии больничной среды на состояние макроорганизма, а самое главное: все эти изменения – результат снижения резистентности организма, по всей видимости, за счет развития иммунодефицитного состояния.

Следующий этап исследования включал анализ микрофлоры носоглотки медицинских сестер. Его результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

*Микрофлора носоглотки у медицинских сестер в зависимости от возраста, КОЕ/мл (M±m)*

№	Группа микроорганизмов	Количество микроорганизмов в 1 мл		
		Норма	Возрастная группа	
			19–29 лет	29–39 лет
1	Стафилококк эпидермальный	2,15±0,11	1,30±0,01	4,30±0,21
2	Стафилококк золотистый	0	2,15±0,10	1,60 ±0,01

Окончание табл. 2

№	Группа микроорганизмов	Количество микроорганизмов в 1 мл		
		Норма	Возрастная группа	
			19–29 лет	29–39 лет
3	Стрептококк группы «А»	0	3,49±0,17	2,89±0,15
4	Стрептококк группы «Д»	0,58±0,01	0	1,15±0,01
5	Нейсерии	1,0±0,02	2,30±0,10	2,30±0,10
6	Гемофилус	1,30±0,03	3,15±0,12	2,60±0,11
7	Актиномицеты	0	1,30±0,01	1,15±0,01
8	Фузобактерии	1,15±0,01	2,11±0,10	2,0±0,1
9	Грибы рода Кандида	1,10±0,01	4,15±0,3	4,0±0,3
10	Пептострептококки	0,68±0,01	1,47±0,01	1,30±0,02

Из таблицы 3 видно, что флора носоглотки в норме заселена незначительно: в основном, там преобладает кокковая микрофлора. В то же время у медицинских сестер, работающих в клинических условиях, в возрасте 19–29 лет наступают некоторые дисбиотические реакции, результатом чего являются достоверные сдвиги, как в грамположительной, так и в грамотрицательной микрофлоре. Так, на фоне некоторого снижения количества эпидермальных стафилококков в слизистой носоглотки стали высеваться штаммы патогенных стафилококков и стрептококков. Однако наибольшим количественным изменениям подверглись грибы рода Кандида: их количество увеличилось в несколько раз и составило 4,15±0,3 КОЕ/мл.

В возрастной группе 29–39 лет синдром избыточного роста микробов в носоглотке у ме-

дицинских сестер оказался еще более выраженным. Эти изменения, в основном, касаются кокковой флоры: наиболее выражено возрастание эпидермальных стафилококков и стрептококков группы «А» (4,30±0,21 и 2,89±0,15 КОЕ/мл соответственно). При этом количество грибов рода Кандида осталось в тех же пределах, что и прежде.

Далее нами было исследовано состояние микрофлоры полости рта медицинских сестер. Известно, что полость рта — один из важнейших биотопов, в котором, благодаря благоприятным условиям, обитает около 200 видов микроорганизмов из различных групп, при этом количество их также многочисленно и составляет от 10<sup>6</sup> до 10<sup>8</sup> КОЕ/мл. Результаты данного этапа представлены в табл. 4.

Таблица 4

*Характеристика микрофлоры полости рта медицинских сестер в зависимости от возраста, lg M±m КОЕ/мл (M±m)*

№	Группа микроорганизмов	Количество микроорганизмов в 1 мл слюны		
		норма	возрастная группа	
			19–29 лет	29–39 лет
1	Бифидобактерии	3,69±0,15	4,11±0,16	3,15±0,11
2	Лактобактерии	4,60±0,21	2,15±0,10	2,11 ±0,10
3	Пептострептококки	3,77±0,11	2,65 ±0,12	3,90±0,12
4	Стафилококк золотистый	0	1,35±0,01	1,29±0,01
5	Стафилококк эпидермальный	4,20±0,17	3,60±0,15	2,90±0,12
6	Стрептококк саливариус	4,40±0,20	2,11±0,10	1,60 ±0,01
7	Стрептококк мутанс	2,30±0,10	4,15±0,17	4,0±0,16
8	Стрептококк митис	2,70±0,15	3,57 ±0,12	6,11±0,75
9	Эшерихии	1,40±0,01	2,11±0,10	1,80±0,2
10	Протей	1,50±0,01	2,0±0,05	1,91±0,05
11	Клебсиеллы	1,0±0,01	0	1,60±0,01
12	Грибы рода Кандида	2,11±0,18	4,75±0,41	5,15±0,27

Из таблицы 4 видно, что в контрольной группе медицинских сестер в ротовой жидкости выявлен рост по 11 видам микроорганизмов, среди которых преобладают анаэробные микроорганизмы, такие как: лактобактерии, бифидобактерии и пептострептококки. В факультативной группе микробов доминирующее место занимает грамположительная микрофлора, в которой чаще высеваются стрептококки. Грамотрицательная флора полости рта в количественном отношении несколько раз ниже кокковой микрофлоры. Эти данные вполне согласуются с данными, имеющимися в литературных источниках.

В то же время исследования микрофлоры полости рта у медицинских сестер в возрасте 19–29 лет, работающих в клинических подразделениях, показали существенную разницу. Так, в анаэробной группе микробов, достоверные изменения коснулись лактобактерий: их количество снизилось почти в 2 раза и составило lg 2,15±0,10 КОЕ/мл.

В факультативной флоре дисбиотические изменения больше всего коснулись кокковой флоры: так, количественные показатели *Str. salivarius* снизились почти в 2 раза, но на этом фоне на столько же возросло количество *Str. mutans*

и *Str. mitis*. Подобные изменения произошли и с грибами рода Кандида. В то же время грамотрицательная флора изменилась незначительно.

Исследования полости рта медицинских сестер в возрасте от 29–39 лет показали, что картина синдрома избыточного роста микробов сохранилась у них в полном объеме, а по некоторым показателям ещё более ухудшилась. Так, количественные показатели по *Str. salivarius* ещё более снизились, в то же время достоверно возросло количество *Str. mutans* и *Str. mitis*, грамотрицательная микрофлора в целом снизилась, однако ещё более выросла высеваемость грибов рода Кандида: их количество составило  $lg 5,15 \pm 0,27$  КОЕ/мл, при норме  $lg 2,11 \pm 0,18$  КОЕ/мл.

По-видимому, медицинским сестрам, работающим в клинических условиях, начиная с возраста 30 лет, необходимо принимать меры по ликвидации дисбиоза. В противном случае можно ожидать патологических проявлений.

#### Выводы

1. У медицинских сестер, работающих в различных клинических подразделениях, на коже, в носоглотке, полости рта отмечается дисбиоз, характерной особенностью которого является

уменьшение анаэробной группы и возрастание факультативной микрофлоры.

2. Дисбиотические изменения у медицинских сестер, работающих в лечебных учреждениях, имеют свои особенности в возрастном аспекте. Так, у представителей ранних возрастных групп (19–29 лет) отмечается дисбиотическая реакция, в то время как в старших возрастных группах (29–39 лет) установлен выраженный дисбиоз, который нуждается в коррекции, а в противном случае может привести к нежелательным результатам.

#### Литература

1. Венцел Р. П. Внутрибольничные инфекции / Р. П. Венцел. — М.: «Медицина», 1990. — 656 с.
2. Грачева Н. М. Дисбактериозы кишечника: причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов / Н. М. Грачева, Н. Д. Ющук, Р. П. Чупрынина. — М., 1999. — 41 с.
3. Смолянская А. З. Современные аспекты дисбактериоза кишечника и его бактериологическая диагностика / А. З. Смолянская, Г. И. Гончарова, Н. Н. Лизко // Лабораторное дело. — 1994. — № 3. — С. 167-170.

Материал поступил в редакцию 24.05.2010 г.



## **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ**

### **NEW TECHNOLOGIES, METHODS OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION IN PUBLIC HEALTH SERVICES**

УДК 616.72-002.77-08+616.5-004.1-08+616.5-002.252.2-08

© Коллектив авторов, 2010

#### **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ЭЛАСТИНУ И ЭЛАСТАЗЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

**Clinical-diagnostic value of determination of antibodies to elastin and elastase in patients  
with rheumatic arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma**

**И. П. Гонтарь, Н. В. Ненашева, Н. А. Матасова, Э. Р. Аветисова, Л. И. Кочнева, И. А. Зборовская**  
**I. P. Gontar, N. V. Nenasheva, N. A. Matasova, E. R. Avetisova, L. I. Kochneva, I. A. Zborovskaya**

*Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН,  
Волгоград, Россия*

*State Institution Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology of the Russian Academy of  
Medical Sciences, Volgograd, Russia*

Контакт: Гонтарь И. П. Тел. раб.: 8(8442) 35-56-48

В статье представлены результаты исследования зависимости между образованием аутоантител к компонентам соединительной ткани — эластину и эластазе, — и особенностями течения ревматических заболеваний.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; системная красная волчанка; склеродермия; антитела к эластину и эластазе; диагностическое значение.

Article describes the building of anti-elastin and anti-elastase antibodies by patients with connective tissue diseases, demonstrates a correlation between their level and development of illness.

**Key words:** rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, elastin and elastase antibodies, diagnostic importance.

Уровень аутоантител к эластазе и эластину определяется состоянием здоровья. Так, на ограниченном количестве больных без всестороннего клинического анализа было установлено повышение содержания антител к эластину у больных системной красной волчанкой (СКВ) [5], системной склеродермией (ССД) [2], ревматоидным артритом (РА) [3], а также к эластазе — только у больных СКВ [4].

**Цель исследования.** Изучение корреляции между уровнями антител (АТ) к эластину и эластазе и особенностями течения заболевания в сыворотке крови больных РА, СКВ, ССД.

#### **Задачи:**

1. Получить иммобилизованную форму антигена с магнитными свойствами на основе эластина и эластазы.

2. Отработать условия и технику постановки иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованных антигенных форм.

3. Исследовать зависимость уровня специфических антител к эластазе и эластину от активности заболевания, поражений внутренних органов у больных РА, СКВ и ССД.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 30 практически здоровых лиц — доноров станции переливания крови МУЗ ГКБ №25 в возрасте от 26 до 60 лет (18 женщин и 12 мужчин); 106 больных с достоверным диагнозом РА, поставленным на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) (1987); 35 больных с достоверным диагнозом СКВ, поставленным на основании критериев АРА (1982), рабочей классификации клини-



ческих вариантов течения СКВ (Насонова В.А., 1972-1986), классификаций SLAM, SLEDAI, SLICC-ACR; 28 больных с достоверным диагнозом ССД, поставленным на основании критериев АРА (1980) и отечественной классификации болезни (Гусева Н.Г., 1975, с доп. 1993).

Среди больных РА было 85 (80,2%) женщин и 21 (19,8%) мужчина. I степень (минимальная) активности ревматоидного процесса определена у 10 (9,4%), II (умеренная) — у 68 (64,2%) и III (максимальная) — у 32 (26,4%) больных. Клинико-инструментальное, иммунологическое и биохимическое обследование больных позволило выявить у 48 (45,3%) больных РА системные проявления заболевания. Наиболее часто отмечалось поражение ЦНС (церебральный васкулит) — у 30 (62,5%), анемия — у 15 (14,2%).

Среди обследованных больных СКВ было 5 мужчин (14,3%) и 30 (85,7%) женщин в возрасте от 19 до 55 лет. При этом у 11,4% (4 человека) была диагностирована первая степень активности патологического процесса, у 68,6% больных (24 человека) — вторая, у 20% (7 человек) — третья.

Среди больных ССД было 25 (89,3%) женщин и 3 (10,7%) мужчины. I степень активности установлена у 3 (10,7%), II — у 21 (75%), III — у 4 (14,7%) больных.

АТ к эластину и эластазе определяли в сыворотке крови больных методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA-тест) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС) [1]. В качестве антигенов использовали коммерческие препараты компании «SIGMA-ALDRICH» (США): эластаза панкреатическая из под-

желудочной железы свиньи с активностью 4 Ед/мл и эластин из легких человека. Результаты иммуноферментного определения АТ к эластазе и эластину выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.). Положительными считались результаты, превышающие на два стандартных отклонения показатели, полученные при обследовании здоровых лиц. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0», «EXCEL 5.0», «SPSS 10.0».

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Средние величины оптической плотности при определении АТ к эластазе у доноров составила 0,095 е.о.п., к эластину — 0,130 е.о.п.. Верхние границы этих значений равны соответственно 0,112 е.о.п. и 0,180 е.о.п. В дальнейшем все величины оптической плотности, превосходящие верхнее значение, считались повышенными.

Изменение уровня антител к эластазе наблюдалось у 59 (55,7%), а к эластину — у 25 (23,6%) больных РА (табл. 1).

В группе больных с I активностью РА отмечалась тенденция к увеличению уровня АТ к эластазе и эластину по сравнению со здоровыми лицами. У больных со II и III степенью активности РА наблюдалось дальнейшее увеличение содержания АТ к эластазе и эластину по сравнению с минимальной активностью заболевания.

У больных РА с системными проявлениями отмечалось увеличение содержания антител к эластазе и эластину, а у больных с суставной формой заболевания выявлялось умеренное увеличение уровня АТ как к эластазе, так и к эластину (табл. 2).

Таблица 1

*Содержание АТ к эластазе и эластину в сыворотке крови здоровых лиц и больных РА в зависимости от активности процесса*

Контингент	Число наблюдений	Статистические показатели	АТ к эластазе, е.о.п.	АТ к эластину, е.о.п.
Здоровые	30	$M \pm m$ $\sigma$	$0,095 \pm 0,002$ 0,009	$0,130 \pm 0,005$ 0,025
Больные с I степенью активности	10	$M \pm m$ $\sigma$	$0,120 \pm 0,007^{**}$ 0,022	$0,200 \pm 0,01^{**}$ 0,031
Больные со II степенью активности	68	$M \pm m$ $\sigma$	$0,232 \pm 0,004^{*}$ 0,030	$0,258 \pm 0,003^{*}$ 0,027
Больные с III степенью активности	32	$M \pm m$ $\sigma$	$0,361 \pm 0,003^{*}$ 0,018	$0,297 \pm 0,003^{**}$ 0,019

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

Таблица 2

*Уровень АТ к эластазе и эластину у больных РА в зависимости от формы заболевания*

Контингент	Число наблюдений	Статистические показатели	АТ к эластазе, е.о.п.	АТ к эластину, е.о.п.
Здоровые	30	$M \pm m$ $\sigma$	$0,095 \pm 0,002$ 0,009	$0,130 \pm 0,005$ 0,025
Больные с суставно-висцеральной формой заболевания	48	$M \pm m$ $\sigma$	$0,251 \pm 0,003^{*}$ 0,018	$0,242 \pm 0,002^{*}$ 0,015
Больные с суставной формой заболевания	58	$M \pm m$ $\sigma$	$0,382 \pm 0,003^{**}$ 0,021	$0,353 \pm 0,002^{**}$ 0,017

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

Среди больных РА с повышенными значениями АТ к эластазе (59 человек) 28 пациентов (47,5%) страдали суставной формой заболевания, а 31 (52,5%) имели и внесуставные проявления недуга. Структура висцеральных поражений выглядит следующим образом: у 16 (51,6%) больных наблюдалась анемия различной степени тяжести, у 13 (41,9%) – поражение центральной нервной системы по типу церебрального васкулита, у 5 (16,1%) – поражение сердца, у 4 (12,9%) – сосудистая патология, у 3 (9,7%) – поражение почек и у 2 (6,5%) больных выявлено поражение ретикулоэндотелиальной системы. Патологию сосудов можно объяснить содержанием в сосудистой стенке эластина, на который и образуются аутоантитела. Прямых указаний на наличие эластазы

в эритроцитах нами в литературе обнаружено не было, однако, учитывая, что тромбоциты и лейкоциты, содержащие этот фермент, и эритроциты происходят от общей клетки-предшественника миелопоэза, нельзя исключить нахождение эластазы и в этих клетках крови.

Повышение уровня антител к эластазе наблюдалось у 28 (80%), а повышение уровня антител к эластину – у 12 (42,9%) больных СКВ. В результате проведенной работы выявлено изолированное и сочетанное увеличение содержания АТ у больных СКВ I и II степени активности процесса, в группе больных с III степенью активности (7 человек) повышение уровня АТ к изучаемым антигенам не наблюдалось (табл. 3).

Таблица 3

*Уровень АТ к эластазе и эластину у больных СКВ в зависимости от активности патологического процесса*

Контингент	Число наблюдений	Статистические показатели	АТ к эластазе, е.о.п.	АТ к эластину, е.о.п.
Здоровые	30	$M \pm m$ $\sigma$	$0,095 \pm 0,002$ 0,009	$0,130 \pm 0,005$ 0,025
Больные с I степенью активности	4	$M \pm m$ $\sigma$	$0,131 \pm 0,007^*$ 0,014	$0,198 \pm 0,007^{**}$ 0,013
Больные с II степенью активности	24	$M \pm m$ $\sigma$	$0,119 \pm 0,002^*$ 0,012	$0,189 \pm 0,002^{**}$ 0,010
Больные с III степенью активности	7	$M \pm m$ $\sigma$	$0,096 \pm 0,002^*$ 0,004	$0,132 \pm 0,005^{**}$ 0,014

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

Отсутствие увеличения содержания АТ у больных с III степенью активности можно объяснить тем, что у наблюдаемых нами больных с максимальной активностью заболевания отсутствует поражение суставов (у 3 из 7 наблюдаются лишь артралгии), а в суставной ткани эластин представлен в большем объеме, чем в коже, которая чаще всего и повреждается при СКВ.

В группе больных с повышенным уровнем АТ к эластазе (28 человек) 26 (92,9%) больных

имели поражения кожи, 24 (85,7%) – суставов, 19 (67,9%) – центральной нервной системы, 13 (46,4%) – сердца, 11 (39,3%) – почек, 9 (32,1%) – мышц, 6 (21,4%) – легких, по 4 (14,3%) – поражение сосудов и ретикулоэндотелиальной системы.

Среди больных ССД (группа в целом) повышение уровня антител к эластазе наблюдалось у 22 (78,6%) человек, к эластину – у 10 (35,7%), сочетанное повышение уровня АТ к эластазе и эластину выявлено у 8 (28,6%) больных (табл. 4).

Таблица 4

*Уровень АТ к эластазе и эластину у больных ССД в зависимости от активности*

Контингент	Число наблюдений	Статистические показатели	АТ к эластазе, е.о.п.	АТ к эластину, е.о.п.
Здоровые	30	$M \pm m$ $\sigma$	$0,095 \pm 0,002$ 0,009	$0,130 \pm 0,005$ 0,025
Больные с I степенью активности	3	$M \pm m$ $\sigma$	$0,121 \pm 0,003^{**}$ 0,006	$0,139 \pm 0,007^*$ 0,012
Больные со II степенью активности	21	$M \pm m$ $\sigma$	$0,120 \pm 0,002^{**}$ 0,010	$0,128 \pm 0,002^*$ 0,008
Больные с III степенью активности	4	$M \pm m$ $\sigma$	$0,130 \pm 0,002^{**}$ 0,004	$0,141 \pm 0,003^*$ 0,006

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

При ССД с I степенью активности (3 больных), по сравнению со здоровыми, отмечается увеличение уровня антител к эластазе — у 2 (66,7%) больных, к эластину — у 1 (33,3%) больного, при средней степени активности (21 человек) соответственно — у 19 (90,5%) и у 9 (42,9%) больных. III степень активности ССД ассоциируется с увеличением в сыворотке крови больных АТ и к эластазе, и к эластину.

Из 22 человек с повышенным уровнем антител к эластазе 21 (95,5%) больной имел поражение кожи, по 18 пациентов (81,8%) — сосудов и суставов, 15 (68,2%) — легких, по 12 (54,5%) — центральной нервной системы и сердца, 10 (45,5%) — мышц, у 7 человек (31,8%) наблюдалось поражение желудочно-кишечного тракта. При этом стоит отметить, что в группе больных с высоким содержанием АТ к эластазе (22 человек) выявлено более частое поражение легких (у 15 больных — 68,2%), чем в группе с низкими цифрами АТ к эластазе (из 6 человек 2 человека — 33,3%).

И при ССД, и при СКВ среди больных с повышенным уровнем АТ к эластазе и эластину в структуре клинических проявлений преобладает поражение кожи. Второе место у пациентов с СКВ занимает суставной синдром, третье — васкулопатии. У больных с ССД, напротив, чаще выявляется сосудистая патология, а затем — поражение суставов. При ССД представляется важной связь повышенного уровня АТ к эластазе и эластину с поражением легких. Можно предположить, что АТ к эластазе, снижая активность фермента, могут участвовать в патологическом обмене эластина, вызывая повреждение органов дыхания.

#### Выводы

1. Получены иммобилизованные формы эластазы и эластина, отработаны условия и техника постановки иммуноферментного анализа, изучена зависимость уровня АТ к эластазе и эластину от активности заболевания и повреждения внутренних органов у больных РА, СКВ, ССД.

2. Чаще всего у больных РА, СКВ и ССД определены: изолированное повышение содержания

АТ к эластазе, немного реже — сочетанное увеличение уровня АТ и к эластазе, и к эластину, совсем единичные случаи превышения нормальных величин АТ к эластину. Возможно, это связано с тем, что аутоиммунный процесс в одном из звеньев обмена эластина начинается с образования аутоантител к эластазе. Эти аутоантитела, снижая активность эластазы, препятствуют нормальному обмену эластина, который приобретает свойства аутоантигена, провоцируя синтез АТ к нему.

3. Исследование уровня данных АТ в сыворотке крови больных РА, СКВ и ССД иммуноферментным методом с использованием иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента позволит улучшить диагностику этих ревматических заболеваний, а также углубить знания о патогенезе ряда ревматических заболеваний.

#### Литература

1. Гонтарь И. П. Иммобилизованные градулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике и лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс....д-ра мед.наук — Волгоград, 2006. — 34 с.

2. Colburn K. K. Serum anti-tropo:anti-elastin antibody ratio assessing elastin turnover in scleroderma / K.K. Colburn, G.T. Kelly, M.C. Malto // Clin Rheumatol. — 1992. — Vol. 11. — № 2. — P. 206–210.

3. Colburn K. K. Abnormalities of serum anti-elastin antibodies in connective tissue diseases / K. K. Colburn, E. Langga-Shariffi, G. T. Kelly // J Invest Med. — 2003. — Vol. 51. — № 2. — P. 104–109.

4. Dunphy J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and HLA class II alleles in minocycline-induced lupus-like syndrome / J. Dunphy, M. Oliver, A. L. Rands // Br. J. Dermatol. — 2000. — Vol. 142. — № 3. — P. 461–467.

5. Gminski J. Anti-elastin antibodies in systemic lupus erythematosus / J. Gminski, W. Poborski, A. Kasprzak // Pol Tyg Lek. — 1990. — Vol. 45. — № 25–26. — P. 513–515. УДК 616.833–006–07

**МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ****Methods of examination of patients with peripheral nerve tumors**

А. Ю. Орлов, Г. С. Кокин, Р. Г. Даминов, Д. Ю. Комков, К. Ш. Беришвили

A. Yu. Orlov, G. S. Kokin, R. G. Daminov, D. Yu. Komkov, K. Sh. Berishvili

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова,  
Санкт-Петербург, Россия**Russian Polenov Neurosurgical Institute, Russia*

Контакт: Орлов Андрей Юрьевич. orloff-andrei@mail.ru

Работа была проведена в ФГУ РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Она основана на обследовании и лечении 284 пациентов с опухолями периферической нервной системы. В процессе работы выработан комплекс обследования больных. Он включал клиническое, электрофизиологическое, ультразвуковое, магнитно-резонансное исследования. Показаны позитивные и негативные стороны и целесообразность проведения этих исследований у пациентов с опухолями периферической нервной системы перед оперативным лечением.

**Ключевые слова:** опухоль периферического нерва; нерв; обследование больных.

This work was made in Russian Polenov Neurosurgical Institute. It's based on inspection and treatment of 284 patients with tumours of peripheral nervous system. During this work, the complex of research of that patients has been developed. It included clinical inspection, Electrophysiological, ultrasonic, MRT. There were shown positive and negative sides and expediency of carrying out of these researches at patients with tumours of peripheral nervous system before the operative treatment.

**Key words:** tumor of a peripheral nerve; nerve; inspection of patients.

По данным литературы, при опухолях периферических нервных стволов конечностей правильный дооперационный диагноз ставится только в половине случаев. В связи с этим для клиницистов первостепенное значение имеет правильная и наиболее полная диагностика данной патологии. В литературе, несмотря на многообразие различных методов диагностики, недостаточно полно отражен комплекс обследования больных с опухолями периферических нервов (ОПН) конечностей.

**Цель исследования.** Анализ достоинств и недостатков различных методов исследования, применяемых при обследовании больных с опухолями периферических нервов, и разработка оптимального комплекса обследования больных с указанной патологией.

**Материалы и методы исследования.** Предложенный в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова комплекс обследования больных с указанной патологией, основан на всестороннем обследовании и лечении 284 больных с ОПН конечностей и включает: клинико-неврологическое; электрофизиологическое обследование: электродиагностика, электромиография (ЭМГ); ультразвуковое исследование (УЗИ); магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Результаты исследования и их обсуждение. При клинико-неврологическом обследовании тщательно собирали анамнез, обращали внимание на факт возникновения болевого симптома, момент начала ощущения (пальпирования) новообразования, разность, которая про-

исходила между этими двумя фактами. Важное значение имели осмотр и пальпация пациента с целью выявления локальной болезненности, ощущения новообразования, ее подвижность, смещаемость по полюсам, пальпаторное определение границ опухоли и ее консистенция, симптом Тинеля [2, 3, 7].

Для определения степени нарушения проводимости нервных стволов, пораженных опухолью, использовали классическую электродиагностику, исследование кривой «интенсивность-длительность», электромиографию, стимуляционную электромиографию, оценку потоотделения. Для определения локального кровотока использовали определение кожной температуры, тахоосцилографию, реактивную гиперемия.

В настоящий момент такие методы, как оценка потоотделения, определение локального кровотока, определение кожной температуры, тахоосцилография, реактивная гиперемия, в отделении практически не используются ввиду значительной трудоемкости, устаревшего оборудования, недостаточной информативности и неоднозначной трактовки результатов.

Метод классической электродиагностики, использовавшийся до появления электромиографии и лучевых методов диагностики, применялся для выявления изменений порога проводимости нерва в виде количественных изменений или (частичной, полной) реакции перерождения мышц. Определение денервации мышц основано на определении возбудимости



аксона, т. е. минимальной степени активации мышцы при приложении к ней импульсного тока. Контроль минимальной активации мышцы осуществлялся визуально, приложение тока — в двигательной точке мышцы. Минимальная сила тока при максимальной длительности (300 мс). В настоящее время оценка кривой «сила-длительность» проводится реже по ряду причин [1, 2, 9]:

1. Метод основан на субъективном критерии активации мышцы (визуальный).
2. Значительная трудоемкость исследования.
3. Неоднозначность трактовки результатов, так как при частичном сохранении пораженных нервных волокон в нерве кривая «сила-длительность» будет представлять сумму возбудимости пораженных и непораженных волокон.
4. Достаточная инерционность изменений кривой при оценке реиннервации, по сравнению с игольчатой ЭМГ.
5. Отсутствие современных приборов для проведения исследования. Используемый ранее прибор УЭИ-1 основательно устарел морально и физически, так как выпуск его прекратился уже более 15 лет назад.
6. Классическая электродиагностика позволяет оценивать возбудимость только низкопороговых, низкомиелинизированных волокон. Принимая во внимание тот факт, что аксоны высокомиелинизированных волокон поражаются при утрате связи с телом нейрона раньше немиелинизированных (низкопороговых) [3], можно утверждать, что метод оценки параметров М-ответа является более чувствительным, чем классическая электродиагностика.

Электронейромиография (ЭНМГ) — метод регистрации и изучения биоэлектрической активности мышцы в покое и при произвольном напряжении. В более широком смысле термин электромиографии включает все виды миографических методик (глобальную ЭНМГ, игольчатую ЭНМГ и стимуляционные методики).

ЭНМГ в совокупности с клиническими данными позволяет решать ряд диагностических задач:

1. Выявление локализации поражения.
2. Определение степени выраженности нарушенных функций (полное или частичное нарушение проводимости).
3. Определение стадии и характера патологического процесса (денервации, реиннервации).

Поверхностная (глобальная, накожная, или суммарная ЭМГ) — это метод регистрации и изучения биопотенциалов мышц в покое и при произвольном напряжении путем отведения биоэлектрической активности поверхностными электродами с кожной поверхности над двигательной точкой. Этот метод является

неинвазивным и безболезненным, позволяет оценивать электрическую активность мышц глобально, т. е. суммарно.

Игольчатая (или локальная ЭМГ) — метод регистрации и изучения биоэлектрической активности двигательных волокон и двигательных единиц мышцы с помощью игольчатых электродов в покое и при произвольном напряжении. Метод является инвазивным и болезненным, однако позволяющим определять такие механизмы работы нервно-мышечного аппарата, которые плохо выявляются поверхностной ЭМГ.

Стимуляционная ЭМГ — метод регистрации и изучения биоэлектрической активности мышц, вызванной активацией нерва на протяжении или рецепторов нейронов электрическим или механическим стимулом. Регистрация вызванной (стимуляцией) активности мышцы осуществляется либо накожными, либо игольчатыми электродами, в зависимости от задачи исследования, глубины залегания мышцы и необходимости исключить активность наведения с соседних мышц [5].

Важным недостатком электрофизиологических методов (электродиагностики и ЭНМГ) диагностики является то, что при их использовании нет возможности охарактеризовать и визуализировать взаимоотношения объемного образования с нервным стволом и окружающими тканями, что важно для решения вопроса о проведении оперативного лечения.

Визуализировать опухоль, установить взаимоотношения ее с нервным стволом и окружающими тканями позволяют ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография.

УЗИ — достаточно распространенный метод диагностики. Он дает возможность визуализировать объемное образование и изучить топографоанатомическое отношение опухоли и окружающих тканей.

Использование современных ультразвуковых сканеров с высокочастотными датчиками с частотой 7–17 МГц позволяет достаточно быстро и неинвазивно получить изображение непосредственно нервных стволов и опухоли. В процессе сканирования оценивают анатомическую целостность нервного ствола, его структуру, четкость контуров опухоли и нерва, состояние окружающих тканей [4, 12].

Ультразвуковое изображение опухоли нервного ствола — это обычно анэхогенное образование, не всегда однородной эхогенности. Учитывая особенности анатомического строения опухоли и ее расположение внутри нервного ствола, картина опухоли будет иметь округлую или овальную форму с ровными контурами и четкими границами. Иногда можно визуализировать веретенообразную форму, при которой видно распространение опухоли по нервному стволу. Использование режима цветового дуп-



лексного картирования позволяет выявить наличие собственных сосудов опухоли, а также определить взаимоотношение пораженного нерва с рядом лежащими магистральными сосудами. Если при эхолокации определяются нечеткие границы опухоли, инвазивность взаимоотношений с окружающими тканями и сосудами, то можно предположить злокачественный характер новообразования [4, 12].

Кроме простоты использования, дешевизны и достаточно легкой доступности, ультразвуковой метод диагностики имеет еще одно очень важное преимущество — возможность его использования по ходу операции. Так, при относительно небольших размерах опухоли и относительно плохой ее дифференцировке по ходу нерва возможно провести контактное УЗИ. Благодаря этому хирург получает возможность более четко определить границы опухоли по ходу нервного ствола. В нашей работе интраоперационная УЗИ-навигация использовалась неоднократно.

К недостаткам метода следует отнести то, что визуализация непораженных нервных стволов обычно является затрудненной, т. е. на здоровой конечности нерв трудно дифференцируется среди мышечной ткани. Для более четкой его визуализации приходится использовать датчики с более высокой частотой излучения. Однако, исходя из физики метода, чем выше частота излучения датчика, тем меньше проникающая способность ультразвукового луча в ткани. Таким образом, высококачественное изображение можно получить только с поверхностно расположенных объектов, или в том случае, если визуализируемый объект имеет достаточно большие размеры.

Магнитно-резонансная томография имеет большие преимущества перед другими методами исследования, такие как возможность многоплоскостного исследования, отсутствие ионизирующего излучения, отсутствие артефактов от костных структур. С помощью современных аппаратов МРТ и специальных программ удаётся получить информацию не только об окружающих опухоль тканях, но и о самих нервных структурах.

Применение МРТ [6] позволяет оценить анатомо-топографические соотношения нервных стволов с крупными сосудами и окружающими тканями, решить дифференциально-диагностические задачи, в том числе, выявить объемное образование и предположить гистологическую структуру опухоли.

При МРТ возможно определять место новообразования, его воздействие на нервный ствол, его протяженность, сравнивать патологически измененные участки с противоположной интактной стороной. Очень удобно в практическом применении для улучшения качества визуализации использование программ с подавлением сигнала от жира [8, 10, 11].

МРТ периферических нервов, наряду с данными клинико-неврологического и электрофизиологического методов обследования, позволяет уточнить диагноз, выработать показания и противопоказания к проведению хирургического лечения, избрать наиболее оптимальный доступ и объём хирургического вмешательства.

**Закключение.** Для постановки правильного диагноза и определения показаний, тактики лечения у больных с опухолями периферических нервов на дооперационном этапе целесообразно выполнять:

1. Клинико-неврологическое обследование.
2. Электронейромиографию.
3. Ультразвуковое исследование.
4. Магнитно-резонансную томографию.

#### Литература

1. Берснев В. П. Классическая электродиагностика и определение кривой «интенсивность—длительность» при повреждении нервов / В. П. Берснев // Методические рекомендации. — Л., 1974. — 23 с.
  2. Григорович К. А. О диагностике и хирургическом лечении невриноом спинномозговых нервов / К. А. Григорович // Теория и практика хирургии: Труды ЛСГМИ. — Т. 57. — Л., 1960. — С. 308—319.
  3. Григорович К. А. Хирургическое повреждение нервов / К. А. Григорович. — Л.: Медицина, 1981. — 302 с.
  4. Еськин Н. А. Эхография нервов, сухожилий и связок / Н. А. Еськин [и др.] // SonoAce International. — 2005. — № 13. — С. 82—94.
  5. Команцев В. Н. Методические основы клинической электронейромиографии / В. Н. Команцев, В. А. Заболотных. — СПб.: 2001. — 349 с.
  6. Коновалов А. Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. — М.: Видар, 1997. — 472 с.
  7. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы / Я. Ю. Попелянский. — М.: Медицина, 1989. — 275 с.
  8. Abernathy C. D. Surgical management of giant sacral schwannomas / C. D. Abernathy, B. M. Onofrio, B. W. Scheithauer, P. C. Pairlero // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 65. — P. 286—295.
  9. Burger P. C. Tumors of the central nervous system. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, Fascicle 10 / P. C. Burger, B.W. Scheithauer. — Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1994. — 650 p.
  10. Elston D. M. Schwannoma with sweat duct differentiation / D. M. Elston, W. F. Bergfeld, C. V. Biscotti, J. T. McMahon // J. Cutan. Pathol. — 1993. — Vol. 20. — P. 254—258.
  11. Peer S. High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System / S. Peer, G. Bodner // Springer, 2003. — 140 p.
- Материал поступил в редакцию 13.04.2010 г.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

### Modern approaches to diagnostics of uterine cervix diseases in post menopause

Ю. М. Гренкова, М. М. Сафронова

Yu. M. Grenkova, M. M. Safronova

*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,  
Санкт-Петербург, Россия*

*St.-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training of the Federal Agency for Public Health and Social  
Development of the Russian Federation, Russia*

Контакт: Гренкова Юлия Михайловна. GrenkovaJulia@yandex.ru

Проводилось комплексное обследование женщин в постменопаузе, включающее в себя, помимо общепринятых методов, ультразвуковое исследование органов малого таза с прицельной оценкой состояния шейки матки. Наши данные свидетельствуют о различии ультразвукового изображения шейки матки в норме, в зависимости от длительности постменопаузы. Обследована 91 женщина в постменопаузе. Среди них в 59,3% случаев диагностирован эндоцервицит. Были выявлены ультразвуковые признаки эндоцервицита у женщин в постменопаузе.

**Ключевые слова:** эндоцервицит; постменопауза; ультразвуковое исследование.

This study was devoted to ultrasonic examination cervix uteri in postmenopausal women. Our data indicated different types of ultrasonic images of cervix due to duration of post menopause. The study involved 91 postmenopausal women, among them 59,3% of cases diagnosed endocervicitis. Were identified ultrasound signs endocervicitis in postmenopausal women.

**Key words:** endocervicitis; postmenopausal; ultrasonography; ultrasound examination.

В последние годы в России наблюдается неуклонный рост инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки, из них 73,2% составляют эндоцервициты [1]. Через 10 лет после прекращения менструаций «постменопаузальный атрофический вагинит» наблюдается у 75% женщин [2]. В постменопаузе не наблюдается тенденции и к уменьшению воспалительных заболеваний шейки матки (ШМ), несмотря на снижение половой активности, что можно объяснить наличием воспалительных заболеваний в прошлом, хронизацией процесса, погрешностями в диагностике и лечении [3].

Клиническая картина воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин в постменопаузальном периоде имеет ряд особенностей, обусловленных возрастными изменениями слизистой оболочки гениталий. В связи с выпадением функции яичников ухудшается кровоснабжение, снижается эластичность слизистой оболочки половых органов, отсутствует ритм слущивания эпителия, резко снижается выработка слизи вследствие метаплазии и изменения строения цилиндрического эпителия, нарушается влагалищный микробиоценоз и снижается физиологическая защита влагалищного эпителия и эндоцервикса. Эти факторы создают благоприятные условия для экзогенной и активации эндогенной условно-патогенной флоры. Снижение факторов защиты в постменопаузе способствует персистенции инфекции.

Диагностика хронических воспалительных заболеваний шейки матки, особенно цервикального канала, сложна. Длительно существующий эндоцервицит обусловлен проникновением микроорганизмов в межклеточное пространство крипт слизистой оболочки на фоне параллельно протекающего процесса метаплазии, что делает инфекционный фактор менее доступным для диагностики и санации [3].

Основными методами оценки состояния шейки матки являются визуальный осмотр при помощи гинекологического зеркала и кольпоскопа, а также микробиологическое и онкоцитологическое исследование материала, полученного из экто- и эндоцервикса. Важны оценка зон стыка различных видов эпителия, выявление фоновой патологии (воспаление, дискератозы), диагностика цервикальной интраэпителиальной дисплазии. Скрининговым методом в обнаружении рака ШМ является онкоцитологическое исследование. Для верификации возбудителя при воспалении применяются бактериоскопический, бактериологический и молекулярно-биологические методы.

Цервикальный канал относится к так называемой «немой» зоне диагностики, за счет практической недоступности для обследования его верхних двух третей. Оценку состояния цервикального канала затрудняют облитерирующие процессы, связанные с перенесенным ранее воспалением, диатермохирургическими методами

лечения и возрастными изменениями. Диагностическое выскабливание стенок цервикального канала относится к инвазивному методу, часто трудно выполнимому и недостаточно информативному по многим позициям. Высоко информативным и неинвазивным является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, которое включено в алгоритм гинекологического обследования пациенток. В связи с этим совершенствование методов лучевой диагностики матки является чрезвычайно перспективным для выявления патологических состояний ШМ и особенно эндоцервикса.

**Цель исследования.** Уточнение диагностических возможностей эхографии в оценке состояния шейки матки у пациенток с цервицитами в постменопаузе.

**Материалы и методы исследования.** Обследована 91 женщина в возрасте от 45 до 79 лет, продолжительность менопаузы от 1 года до 25 лет. Пациентки обращались с жалобами на дискомфорт в области наружных половых органов: зуд, жжение, боль во влагалище, неприятные ощущения при мочеиспускании, мажущие кровянистые выделения из половых путей, диспареунию.

К группе риска по верификации эндоцервицита мы отнесли пациенток, у которых при осмотре с помощью гинекологического зеркала и кольпоскопа выявлялись: гиперемия вокруг наружного зева шейки матки, контактная кровоточивость шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, картина «диффузного» и/или «очагового» кольпита при кольпоскопии. При бактериоскопическом исследовании учитывали количество полиморфноядерных лейкоцитов более 10 при увеличении  $\times 1000$  и просмотре не менее 5 полей зрения, обнаружение трихомонад, гонококков. При бактериологическом исследовании — выделение патогенных микроорганизмов; условно-патогенных микроорганизмов в количестве титра более  $10^4$  КОЕ/мл. При молекулярно-биологических методах — обнаружение абсолютных патогенных микроорганизмов (*Mycoplasma genitalium*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*) [4]. При цитологическом исследовании мазков с шейки матки при эндоцервиците могут наблюдаться «смешанный» или «атрофический» тип (часто при длительности постменопаузы более 5 лет) мазка на фоне большого количества лейкоцитов [5].

В ходе обследования у 54 (59,34%) из 91 пациенток были выявлены клинико-лабораторные проявления эндоцервицита. Анамнестически у 82,14% женщин удалось установить перенесённые в прошлом воспалительные заболевания нижнего отдела гениталий, что позволяет предположить хроническое течение инфекции, обусловленное в прошлом некачественной диагностикой и лечением ( $p < 0,01$ ). Причем наиболее часто ранее диагностировалась трихомонадная инфекция — 35,29% ( $p < 0,01$ ), что косвенно под-

тверждается длительными жалобами на дизурию (19,61%) и многократным лечением так называемого «цистита» в предыдущие годы.

Всем пациенткам производилось комплексное гинекологическое обследование по общепринятым методикам на базе Городского учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №83», на базе Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Российской Академии медицинских наук. Эхография проводилась на аппарате экспертного класса АЛОКА-5500 (Япония). Использовалось трансвагинальное УЗИ шейки матки по стандартной методике, дополненное энергетическим доплеровским картированием (ЭДК).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Характерными особенностями слизистой оболочки нижнего отдела гениталий в постменопаузе являются постепенно прогрессирующее истончение многослойного плоского эпителия, поверхность которого становится гладкой, блестящей и легко ранимой (при травматизации могут наблюдаться мелкие кровоизлияния). При эндоцервиците в постменопаузе выделения у всех пациенток скудные серозно-гноевидные. В 54,9% случаев наблюдалась контактная кровоточивость вследствие легкой травмируемости эпителия на фоне инфекции ( $p < 0,01$ ). В 70,59% определялись признаки нерезко выраженного «диффузного» и/или «очагового» кольпита на фоне различной степени возрастных изменений эпителия. При исследовании микробиоценоза в 82,35% отмечалось значительное увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов на фоне отсутствия лактобацилл и большого количества коккобациллярной флоры. При бактериологическом исследовании флоры в 33,33% определялся обильный рост *E. coli* в количестве титра более  $10^4$  КОЕ/мл. При цитологическом исследовании в мазках преобладали клетки «нижних» промежуточных и парабазальных рядов без атипии, в 64,7% случаев имел место «воспалительный» тип мазка, нередко сопровождавшийся реактивными изменениями парабазальных клеток, что требовало дифференциальной диагностики с диспластическим процессом путем проведения «пролиферативного теста» с овестином.

Использование трансвагинального УЗИ позволило детально изучить состояние эндоцервикса, его толщину, эхоструктуру, окружающую строму цервикального канала, визуализировать контуры влагалищной части ШМ на всем ее протяжении. Шейка матки без патологических изменений при проведении УЗИ у пациенток в постменопаузе имеет форму цилиндра, ровные наружные контуры, одинаковую толщину передней и задней стенок, однородную структуру, по эхогенности сопоставимую с эхогенностью миометрия тела матки. М-эхо ШМ располагается центрально и представляет собой изображение цервикального канала и окружающих его подэ-

пителиальных отделов шейки матки, изоэхогенных окружающей строме. При ЭДК в тканях, прилежащих к эндоцервиксу, могут выявляться единичные локусы кровотока.

Нами были определены различные типы визуализации эндоцервикса в зависимости от длительности постменопаузы в норме. У 73,7% пациенток с продолжительностью постменопаузы менее пяти лет М-эхо ШМ визуализировалось в виде гиперэхогенной полосы толщиной до 1–2 мм однородной структуры, которая является отображением передней и задней стенок слизистой оболочки цервикального канала. У пациенток с продолжительностью постменопаузы более пяти лет в 66% случаев структура ШМ была однородной, изображение М-эхо отсутствовало.

При эндоцервиците, вне зависимости от продолжительности постменопаузы, при эхографии в 100% определялось увеличение ширины М-эхо более 4,5 мм за счет расширения цервикального канала более 2 мм со скоплением в нем жидкостного содержимого, а также воспалительной инфильтрации эпителия цервикального канала и прилежащих к нему структур ( $p < 0,01$ ). В 47,1% случаев при эндоцервиците наблюдалось утолщение стенки цервикального канала, визуализирующейся в виде гиперэхогенной полосы шириной 2–4 мм вокруг расширенного цервикального канала, неоднородной структуры, прослеживающейся фрагментарно. В 32,4% визуализировалась гипоехогенная зона шириной от 3 до 10 мм вокруг расширенного цервикального канала за счет воспалительной

инфильтрации вокруг неравномерно утолщенной стенки цервикального канала. При оценке полученных данных чувствительность УЗИ в диагностике эндоцервицита составила 82,4%, специфичность – 87%.

**Заключение.** Комплексная диагностика состояния шейки матки, включающая современные возможности эхографии позволяет улучшить диагностику за счет оценки структуры эндоцервикса, выявляя изменения, характерные для воспалительного процесса у пациенток в постменопаузе.

#### Литература

1. Балан В. Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств / В. Е. Балан // Гинекология. – 2000. – № 2(5). – С. 140–142.

2. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В. Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс, 1999. – С. 201–213.

3. Сметник В. П. Руководство по климактерию / В. П. Сметник, В. И. Кулаков. – М.: МИА, 2001. – С. 40–52.

4. Современные технологии в лечении больных с хроническими цервицитами / Т. А. Федорова [и др.] // Российский Конгресс «Генитальные инфекции и патология шейки матки»: тезисы. – М., 2004. – 83 с.

5. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки матки и тела матки / О. К. Хмельницкий. – СПб.: Сотис, 2000. – 332 с.

Материал поступил в редакцию 22.12.2009 г.

УДК 616.5+616.97

© Ш. И. Ибрагимов, Т. У. Абдуллаев, 2010

## ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕНОТИПОВ HLA ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЙ КЕРАТОДЕРМИИ

### HLA-antigen association with climacteric keratoderma

Ш. И. Ибрагимов, Т. У. Абдуллаев

Sh. I. Ibragimov, T. U. Abdullaev

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Scientific Research Institute of Dermatology and Venerology of Health Ministry of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Контакт: Ибрагимов Шароф Исмаилович. www.nidiv.uz

В последние годы отмечается огромный интерес к проблеме кератодермии, в частности климактерической кератодермии. Климактерическая кератодермия является одной из часто встречающихся патологий у женщин климактерического периода. Целью наших исследований было изучение распределения антигенов гистосовместимости HLA у больных климактерической кератодермией. Результаты проведенных исследований показали, что генетическим маркером predisposition и резистентности к климактерической кератодермии является HLA-B17.

**Ключевые слова:** климактерическая кератодермия; HLA; генотип.

Last years great interest is marked to problem of keratoderma, particularly to climacteric keratoderma (CK) as one more often occurring in women of climacteric period. The aim of our study was research of antigens HLA his to compatibility in patients with climacteric keratoderma. The results of taken researches have shown, that be genotyping of alleles HLA-B17 in women with CK, revealed markers of predisposition and resistance to CK.

**Key words:** climacteric keratoderma; HLA; genotype.



В последние годы отмечается огромный интерес к проблеме кератодермии, в частности климактерической кератодермии (КК). КК является одной из часто встречающихся патологий у женщин климактерического периода. В установлении диагноза климактерической кератодермии основными критериями являются характерная клиническая картина, данные гистологического исследования кожи, гинекологический анамнез, анализ течения заболевания и результаты предшествующей терапии [1, 2].

Поиск генетических маркеров предрасположенности или, напротив, устойчивости к заболеваниям — одна из наиболее актуальных задач медицинской науки. Это определяется тем, что установление таких маркеров открывает возможность клиницистам формировать группы риска развития заболеваний, а при некоторых патологиях — устанавливать индивидуальный прогноз или диагноз (в том числе до клинической манифестации заболеваний).

Одним из наиболее впечатляющих достижений, как в области поиска клинически значимых маркеров заболеваний, так и в области изучения системы HLA в целом, является установление новых маркеров (из числа HLA-антигенов) климактерической кератодермии [4, 5].

Как выяснилось, характер связи антигенов HLA с заболеваниями зависит во многом от этнических особенностей изучаемой популяции и от индивидуального уровня восприимчивости и устойчивости к патологии, так как разница в частоте различных заболеваний между отдельными популяционными группами может объясняться, с одной стороны, особенностями внешних условий, с другой стороны — разнообразием генофонда

человечества, в частности, разной распространенностью в отдельных популяциях генов, способствующих развитию тех или иных заболеваний [3].

**Цель исследования.** Изучение распределения антигенов гистосовместимости HLA у больных климактерической кератодермией.

**Материалы и методы исследования.** Нами обследована 51 женщина с КК, все больные — лица узбекской национальности. Средний возраст больных к моменту заболевания составил  $45,3 \pm 0,4$  лет. В качестве контрольной группы нами обследована 301 здоровая женщина узбекской национальности. Все проживают в г.Ташкенте. Национальная принадлежность определялась по документальным данным, а также с учетом родословной в трех поколениях.

Типирование антигенов HLA I класса проводили на базе лаборатории иммуногенетики человека Научно-исследовательского института иммунологии Академии наук Республики Узбекистан с помощью микролимфоцитотоксического теста (МЛЦТТ), предложенного Р. I. Terasaki (1978), с использованием панелей сывороток Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования и их обсуждение. Статистический анализ выявил у больных КК высокую частоту встречаемости антигенов HLA-B17, HLA-B40, HLA-Cw3, HLA-A19, HLA-A28 и HLA-Cw2, которая составила 23,5%, 19,6%, 17,6%, 19,6%, 11,8% и 21,6% соответственно, в то время как в группе контроля встречаемость этих антигенов была 10,9%, 10,6%, 9,6%, 11,9%, 4,9% и 16,3% соответственно (табл.1).

Таблица 1

*Распределение HLA-антигенов у женщин узбекской национальности, страдающих климактерической кератодермией (в %)*

Антигены	Контроль, n=301	КК, n=51	Антигены	Контроль, n=301	КК, n=51
A1	22,6	27,4	B15	5,3	7,8
A2	36,9	23,5	B16	4,98	5,9
A3	19,3	21,6	B17†	10,9	23,5*
A9	21,3	19,6	B18	3,7	3,9
A10	13,3	17,6	B21	10,3	7,8
A11	18,3	15,6	B22	1,3	3,9
A19	11,9	19,6	B27	8,9	3,9
A23	1,9	1,96	B35	27,2	15,7
A24	—	3,9	B40†	10,6	19,6*
A25	0,7	1,96	B41	7,0	7,8
A26	—	—	B44	—	—
A28	4,9	11,8	B51	2,0	—
A29	4,9	3,9	B55	—	1,96
A30	—	3,9	B-blank	32,6	23,5
A-blank	36,9	19,6	Cw1	4,7	—
B5	22,9	21,6	Cw2	16,3	21,6
B7	17,9	13,7	Cw3	9,6	17,6
8	4,7	5,9	Cw4	36,2	31,3
B12	9,3	9,8	Cw5	2,3	5,9
B13	15,9	9,8	Cw6	2,0	5,9
B14	8,6	5,9	Cw8	—	—

Примечание: \* достоверно по отношению к контролю  $p < 0,05$ ;

\*\*достоверно по отношению к контролю  $p < 0,01$ ;

\*\*\*достоверно по отношению к контролю  $p < 0,001$ .

Вышеуказанные антигены встречались достоверно чаще у женщин с КК, чем в контрольной группе ( $\times 2=5,24$ ,  $p<0,02$  для В17;  $\times 2=5,88$ ,  $p<0,02$  для В40;  $\times 2=7,89$ ,  $p<0,01$  для Сw3;  $\times 2=7,62$ ,  $p<0,01$  для А19;  $\times 2=12,6$ ,  $p<0,004$  для А28;  $\times 2=5,59$ ,  $p<0,02$  для Сw2). При вычислении скорректированного значения  $R_c$  из всех достоверных ассоциаций истинная связь была установлена только в отношении антигена HLA-B17 ( $R_c<0,01$ ), при этом степень относительного риска заболевания оказалась очень высокой ( $RR=14,47$ ), показатель этиологической функции составил 0,23.

**Заключение.** Результаты наших исследований показали, что генетическим маркером предрасположенности и резистентности к КК является HLA-B17. Однако, ввиду высоких показателей относительного риска и этиологической фракции заболевания для антигенов HLA-B17, HLA-B40, HLA-Cw3, HLA-A19, HLA-A28 и HLA-Cw2 при КК, не следует умалывать значения данных антигенов в развитии климактерической кератодермии. При обследовании женщин с КК не удалось обна-

ружить антигенов, частота встречаемости которых была бы достоверно ниже, чем у здорового контингента, и которые имели бы протекторное значение.

#### Литература

1. Каламкарян А. А. Синдром Хакстхаузена климактерическая ладонно-подошвенная кератодермия / А. А. Каламкарян, Е. Г. Федорова, Е. В. Бухарина // Вестн. Дерматол. и венерологии. — 1984. — № 9. — С. 4–6.

2. Рахимова Д. А. Распределение HLA-антигенов в узбекской популяции Ташкентской области / Д. А. Рахимова, А. Т. Исхаков, Р. М. Рузубакиев // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии. — Ташкент, 1996. — Т.8. — С.149-155.

3. Хаитов Р. М. Иммуногенетика и иммунология: резистентность к инфекциям / Р. М. Хаитов, В. М. Манько, Л. П. Алексеев. — Ташкент: Ибн-Сино, 1991. — 454 с.

4. Luca Gavalli-Sforza L. The history and geography of human genes / L. Luca Gavalli-Sforza, P. Menozzi, A. Piazza. — USA. — 1996. — 356 p.

Материал поступил в редакцию 16.12.2009 г.

УДК 616.34-008.87-07:579.864

© Коллектив авторов, 2010

## АДГЕЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАКТОБАКТЕРИЙ КАК ТЕСТ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ПРОБИОТИКОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ДИСБАКТЕРИОЗА

### Regarding the problem of probiotics usage for intestinal disbacteriosis therapy

Л. Ю. Нилова, Е. А. Оришак, А. Г. Бойцов

L. Yu. Nilova, E. A. Orishak, A. G. Boitsov

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

*Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, Russia*

Контакт: Нилова Людмила Юрьевна. spbgma33@online.ru

Целью исследования явилась разработка методики для индивидуального подбора лактосодержащего пробиотика для коррекции дисбактериоза кишечника. Задачи исследования — изучение адгезивных свойств различных пробиотических препаратов, сравнение их адгезивной активности по отношению к разным видам эпителия одного и того же пациента.

**Материалы и методы исследования.** Для адгезии использовали эпителиальные клетки кишечного и буккального эпителия. Результат выражали в виде среднеарифметического числа бактерий, прикрепившихся на одной эпителиальной клетке. Интенсивность адгезивной активности оценивали в баллах: от 1 до 5.

Результаты исследования свидетельствуют о возможности использования оценки степени адгезии пробиотических штаммов лактобактерий к клеткам буккального эпителия для представления об их адгезивной способности к кишечному эпителию конкретного пациента. Степень адгезивности зависит от соответствия рецепторов лактобактерий рецепторам эпителиальных клеток пациента, поэтому подбор пробиотиков должен учитывать экспериментальные характеристики данного препарата применительно к конкретному пациенту.

**Ключевые слова:** дисбактериоз; пробиотики; адгезия; адгезивность пробиотических штаммов; лактобактерии.

The purpose of the research is to develop the procedure of the individual choice of different trademarks probiotics containing lactobacteria for therapy in intestinal disbacteriosis. The tasks of the research are to examine adhesiveness of probiotics lactobacteria, to compare their adhesive activity to the different epithelia type.

**Samples and methods.** Cells of intestinal and buccal epithelium are taken for the adhesion. The results are registered in average quantity of bacteria number attached to one epithelia cell. The intensity of the adhesive activity is measured in the scale 1–5.

The results of the research state the possibility to use probiotics lactobacteria rate of adhesion to buccal epithelial cells for understanding their rate of adhesion to intestinal epithelium of a certain patient. The adhesion intensity depends on receptor complementarity of lactobacteria and patient's epithelial cells, i.e. patient-specific choice of different trademarks preparations for therapy in intestinal disbacteriosis is founded.

**Key words:** disbacteriosis; probiotics; adhesion; adhesiveness of probiotics strains; Lactobacillus.

**П**оложение о том, что молочнокислые бактерии полезны благодаря своей способности вытеснять патогенные микроорганизмы на слизистых оболочках, было выдвинуто ещё И.И. Мечниковым. И поныне именно способность лактобактерий прикрепляться к клеткам слизистых традиционно изучают на этапе поиска перспективных штаммов для создания пробиотиков, так как способность к адгезии рассматривают в качестве одного из механизмов колонизации кишечного биотопа [2, 3, 7]. Способность к адгезии — это свойство вида, но интенсивность адгезии — признак, зависящий от множества факторов и, прежде всего, от первоначального местоположения конкретного штамма. Например, для лактобацилл, выделенных от человека, характерна большая адгезивность, чем для штаммов, применяемых при изготовлении лечебно-профилактических кисломолочных продуктов. В литературе отмечается низкая адгезивность ряда пробиотических штаммов к клеткам слизистой кишечника [4]. Очевидно, что основой микробиоценоза является микрофлора матери, к которой в процессе внутриутробного развития у плода формируется иммунологическая толерантность, в отличие от микрофлоры, вводимой искусственно с намерением скорректировать микробиоценоз. Индигенная микрофлора чаще всего поддерживается в стабильном видовом спектре в течение жизни или возвращается к исходной картине, если устранение причины дисбиоза возможно [5, 6]. Однако предполагается, что приживление лактобацилл к чужеродному эпителию возможно и зависит она от соответствия рецепторов данного штамма лактобацилл рецепторам эпителиальных клеток [1]. Таким образом, встает вопрос об индивидуальном тестировании пробиотических штаммов на адгезивную активность по отношению к эпителию пациента.

**Цель исследования.** Разработка методики для индивидуального подбора лактосодержащего пробиотика для коррекции дисбактериоза кишечника.

**Задачи исследования:** изучение адгезивных свойств различных пробиотических препаратов, сравнение адгезивной активности к разным видам эпителия одного и того же пациента.

**Материалы и методы исследования.** Адгезивную активность пробиотиков изучали с использованием 5 препаратов, содержащих лактобактерии. Штаммы лактобактерий получали путем посева коммерческих препаратов и выделения чистых культур на плотных средах в анаэробных условиях. Для адгезии использовали эпителиальные клетки кишечного и буккального эпителия 112 пациентов. Кишечный эпителий забирали с помощью пластикового ректального зонда, буккальный эпителий — с помощью деревянного шпателя. Полученные клетки кишечного и буккального эпителия доставляли в лабораторию в фосфатно-солевом буфере. Клетки отмывали путем трехкратно-

го центрифугирования (1000 об/мин — 5 мин). Из осадка готовили контрольные мазки. Образец считали пригодным для исследования, если при микроскопии в каждом поле зрения было не менее 2–3 эпителиальных клеток. Для изучения адгезивной активности в центрифужную пробирку вносили 800 мкл суспензии эпителиальных клеток и 600 мкл суспензии лактобактерий в концентрации  $10^9$  кл./мл. Содержимое пробирок инкубировали 2 часа при 37°C с периодическим перемешиванием. После инкубации неадсорбированные лактобактерии удаляли путем двукратного отмывания центрифугированием (1000 об/мин — 3 мин). Осадок микроскопировали и подсчитывали количество прикрепившихся лактобактерий. Результат выражали в виде среднеарифметического числа бактерий, прикрепившихся на одной эпителиальной клетке. Интенсивность адгезивной активности выражали в баллах: до 30 адгезированных бактериальных клеток — 1 балл, от 31 до 60 — 2 балла, от 61 до 90 — 3 балла, от 91 до 120 — 4 балла, более 121 — 5 баллов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При проведении параллельного исследования с буккальным и кишечным эпителием, полученным от 11 пациентов, показано, что степень прикрепления к разным видам эпителия одного пациента была сопоставима. Сопоставление различий в результатах, полученных с использованием буккального и кишечного эпителия, проводили с помощью двухвыборочного F-теста для дисперсии для каждого препарата и каждого пациента отдельно, учитывая количество адгезированных микроорганизмов на каждой из клеток одного вида эпителия. F-критерий составил от 0,004 до 6,205 при критическом  $F=7,71$ ;  $\alpha=0,05$  ( $dF=5$ , критерий односторонний). В 94,4% случаях была доказана недостоверность различий между двумя видами эпителия, полученными от одного и того же пациента. Для определения силы взаимосвязи между количеством адгезированных пробиотических микроорганизмов на буккальном и кишечном эпителиях результаты обрабатывали методами корреляционного анализа — расчет коэффициентов корреляции Пирсона ( $r$ ) и Спирмена ( $\rho$ ). Была выявлена прямая сильная связь интенсивности адгезии лактобактерий к двум видам эпителия одного и того же пациента (9 пациентов по 5 препаратов). Достоверность подтверждена с помощью средней ошибки. Коэффициент линейной корреляции ( $r$ ) колебался от 0,7 до 1, коэффициент ранговой корреляции Спирмена — от 0,6 до 1 ( $p>0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования оценки степени адгезии пробиотических штаммов лактобактерий к клеткам буккального эпителия для представления об их адгезивной способности к кишечному эпителию конкретного пациента.

Затем сравнивали интенсивность адгезии одного и того же пробиотического штамма лактобактерий к буккальному эпителию разных па-

циентов для оценки значимости этого критерия адгезивности для успешного подбора пробиотического препарата для конкретного пациента. Адгезивность экзогенных лактобактерий составляла от 1 до 5 баллов. При этом ни один из испытанных

пробиотических штаммов не обладал универсально высокой адгезивностью. Штамм, адгезивность которого к эпителию одного пациента составляла 5 баллов, к эпителию других прикреплялся с интенсивностью 1–2 балла (рисунок).

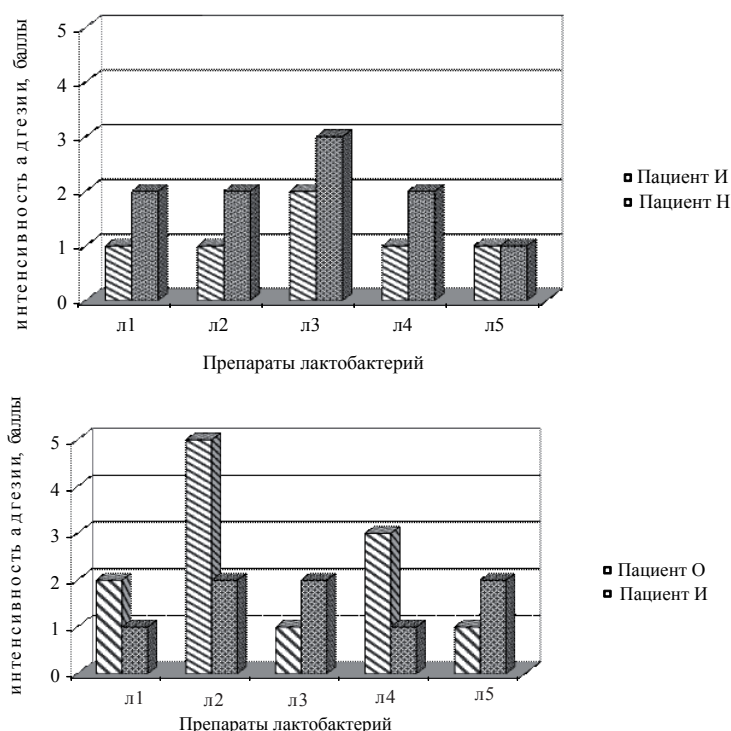


Рисунок. Сравнение адгезивной активности пробиотических лактобактерий к эпителию разных пациентов

Это позволяет утверждать, что подбор пробиотиков должен проводиться тщательно и учитывать экспериментальные характеристики данного препарата применительно к конкретному пациенту. Для оценки значимости разницы степени адгезии разных пробиотических препаратов к эпителию конкретного больного использовали однофакторный дисперсионный анализ. Различия в адгезивной активности разных биопрепаратов на один вид эпителия оказались не случайны и статистически подтверждены ( $F$ -критерий составил от 3,5 до 45;  $F$  критический — 3,48;  $\alpha=0,05$ ;  $dF=5$ ; критерий односторонний). Таким образом, независимо от типа препарата, степень его адгезии зависит не столько от типа эпителия, сколько от соответствия рецепторам эпителия конкретного пациента.

**Заключение.** Из представленных данных следует, что степень адгезивности зависит от соответствия рецепторов лактобактерий рецепторам эпителиальных клеток пациента, поэтому интенсивность адгезии может использоваться как тест для индивидуального выбора пробиотических препаратов лактобактерий.

#### Литература

1. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и буккального эпителия / А. Г. Бойцов, С. В. Рищук, Ю. Ю. Ильясков, Т. А. Гречанинова // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 4(5). — С. 191–193.

2. Адгезивные и гемагглютинирующие свойства лактобацилл / В. И. Брилис, Т. А. Брилене, Х. П. Ленцнер, А. А. Ленцнер // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1982. — № 9. — С. 75–78.

3. Стандартизация реакции прямой гемагглютинации, вызываемой бактериями рода *Lactobacillus* / Е. Д. Бершадская, Н. Г. Фиш, П. П. Шевьев, В. И. Огарков / Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1986. — № 8. — С. 69–71.

4. Киселев С. А. Пробиотики: новый подход к механизму терапевтического действия при лечении дисбактериоза кишечника / С. А. Киселев, Д. С. Чичерин // Клиническое питание. — 2007. — № 1–2. С. 44.

5. Микроэкология кишечника у детей и её нарушения / П. Л. Щербаков [и др.] // Фарматека. — 2007. — № 14 (148). — С. 28–34.

6. Savage D. C. Microorganisms associated with epithelial surfaces and stability of the indigenous gastrointestinal microflora / D. C. Savage // Nahrung. — 1987. — Vol. 31, № 5–6. — P. 383–95.

7. Schillinger U. In vitro adherence and other properties of lactobacilli used in probiotic yoghurt-like products / U. Schillinger, C. Guigas, W. H. Heinrich // International Dairy Journal. — 2005. — Vol. 15, № 12. — P. 1289–1297.

Материал поступил в редакцию 29.06.2010 г.





## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

УДК 616.12-005.8:615.27

© Коллектив авторов, 2010

## КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

### Clinical prognostic value of metabolic treatment in patients with myocardial infarction

А.В. Бельков, А.С. Руссин, М.И. Садикью, М.Г. Колесниченко, А.Т. Бурбелло

A. V. Belkov, A. S. Russin, M. I. Sadique, M. G. Kolesnichenko, A. T. Burbello

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

St.-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov, Russia

Контакт: Бельков Алексей Викторович. avbelkov@mail.ru

Были обследованы 62 пациента в возрасте до 70 лет, перенесших острый инфаркт миокарда, получающих в дополнение к основной терапии омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и триметазидин. Выявлено, по сравнению с контрольной группой, положительное значение метаболической терапии на баланс вегетативной нервной системы и электрическую активность миокарда.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; триметазидин; полиен; внезапная смерть.

62 patients have been observed aged till 70 years which have received an acute myocardial infarction, receiving in addition to the basic therapy of polyene and trimetazidine, in comparison with control group, the positive value of metabolic therapy on balance of vegetative nervous system and electric activity of a myocardium has been revealed.

**Key words:** a myocardial infarction; trimetazidine; polyene; sudden death.

Известно, что больные, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ), подвержены большему риску развития повторного инфаркта и смерти, причем в 70% внезапной [1]. Наиболее вероятной, хотя и не единственной, непосредственной причиной внезапной коронарной смерти (ВКС) при ОИМ являются нарушения ритма, а именно — желудочковая тахикардия (75–80% случаев) [5]. Исходя из этого, прогнозирование нарушений ритма и исхода ОИМ является одной из важнейших задач современной кардиологии. Неинвазивными методами прогнозирования ВКС являются методы, направленные на изучение ее предикторов: выявление у больных наличия поздних потенциалов желудочков (ППЖ) [6] и снижения вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2]. В современной литературе имеется много данных о положительном влиянии метаболической терапии на течение ОИМ. Однако, как изменяются предикторы ВКС у больных ОИМ под влиянием метаболической терапии, изучено недостаточно.

**Цель исследования.** Изучение воздействия препаратов, влияющих на метаболические про-

цессы, на электрическую активность миокарда, баланс вегетативной нервной системы и оценка прогностической значимости метаболической терапии у больных, перенесших ОИМ.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 62 пациента, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом ОИМ с элевацией сегмента ST. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — контрольная, получавшая стандартную терапию; 2-я группа — с добавлением к основному лечению триметазидина в дозе 70 мг в сутки; 3-я группа — с добавлением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) — полиена в дозе 3 грамма в сутки (750–900 мг в пересчете на омега-3 ПНЖК). Всем пациентам был выполнен системный тромболизис с помощью препарата альтеплаза. В стандартную терапию были включены антикоагулянты (гепарин), антиагреганты (аспирин, клопидогрель), бета-адреноблокаторы (метопролол), ингибиторы АПФ — ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл), статины (симвастатин). Исследования вариабельности сердечного ритма и наличия поздних потенциа-

лов желудочков проводились в сроки: 1-е сутки, 15-е сутки, 3 месяца, 6 месяцев после перенесенного ОИМ.

ВСР оценивали по 5-минутным записям по следующим временным и спектральным показателям:

1. SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов — суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения.
2. RMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов — активность парасимпатического звена вегетативной регуляции.
3. pNN50 — показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим.
4. HF — мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности — относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции.
5. LF — мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности — относительный уровень активности вазомоторного центра.
6. LF/HF — отношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента — соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции.

ППЖ оценивали по показателям:

1. Общая продолжительность фильтрованного комплекса QRS — total QRS — положителен, если  $> 114$  мс.
2. Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс QRS — RMS-40 — положителен, если  $< 20$  мкВ.
3. Продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS — LAS-40 — положителен, если  $> 38$  мс.

Наличие ППЖ определялось наличием как минимум двух критериев из трех.

Результаты исследования и их обсуждение. Все 3 группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. При изучении ВСР было выявлено изменение как временных, так и спек-

тральных показателей. В 1-е сутки ОИМ SDNN в среднем составила  $24,2 \pm 2,36$  мс; RMSSD  $18,4 \pm 1,86$  мс, что свидетельствует о резком дисбалансе вегетативной нервной системы и соответствует данным литературы. В динамике наблюдалось увеличение SDNN до  $30,7 \pm 7,0$  мс в 1-й группе, до  $42,6 \pm 2,43$  мс — во 2-й группе и до  $38,1 \pm 2,65$  мс в 3-й группе; увеличение RMSSD до  $22,2 \pm 2,84$  мс 1-й группе, до  $31,1 \pm 2,38$  мс — во 2-й группе и до  $27,2 \pm 2,83$  мс в 3-й группе, что отражает положительное влияние метаболической терапии. При анализе спектральных показателей выявлено снижение общей мощности спектра за счет понижения мощности HF при относительном повышении мощности LF. В дальнейшем отмечалось постепенное увеличение мощности HF и нормализация всех показателей ВСР, что, по-видимому, отражает восстановление вегетативного баланса и снижение порога возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Нами было установлено, что наиболее полное и быстрое восстановление всех показателей ВСР наблюдалось в группе пациентов, получавших триметазидин или омега-3 ПНЖК по сравнению с контрольной группой, особенно через 3 и 6 месяцев лечения (рис. 1).

Наиболее наглядно положительная динамика ВСР отражалась на соотношении низкочастотного и высокочастотного компонента спектра (рис. 2)

По данным литературы, изменения ВСР соотносимы с размерами ОИМ [3]. Нами показано, что под влиянием метаболической терапии происходит нормализация ВСР, что, вероятно, может снижать риск ВКС, улучшать прогноз.

ППЖ в наших исследованиях в 1-е сутки ОИМ выявлены у 20 больных (в 32% случаев), что совпадает с результатами других исследований [4]. У пациентов получавших триметазидин и омега-3 ПНЖК выявляемость ППЖ уменьшалась уже с 3-го месяца наблюдения, тогда как в контрольной группе только с 6-го (рис. 3).

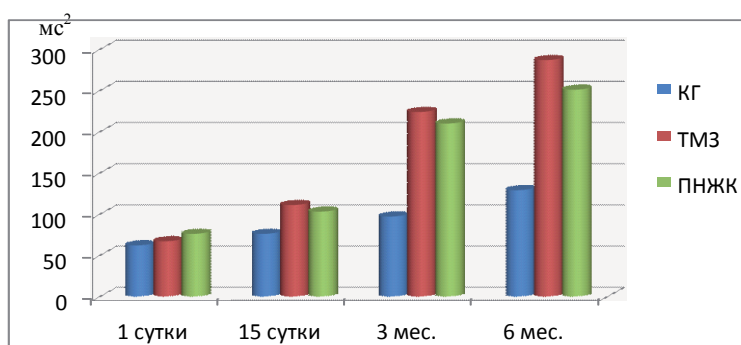


Рис. 1. Динамика HF у больных ОИМ в зависимости от получаемой терапии.

КГ — контрольная группа; ТМЗ — группа пациентов, получавшая триметазидин; ПНЖК — группа пациентов, получавшая омега-3 ПНЖК

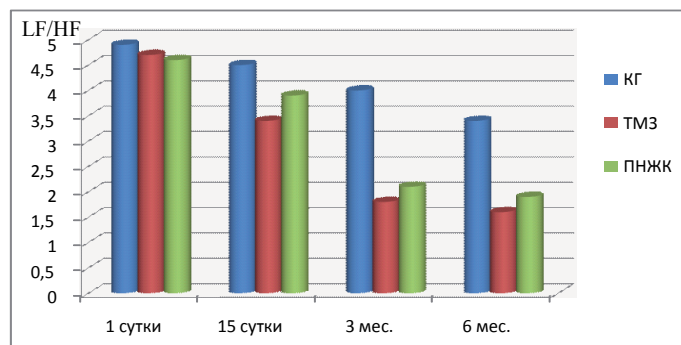


Рис. 2. Динамика LF/HF у больных ОИМ в зависимости от получаемой терапии.

КГ — контрольная группа; ТМЗ — группа пациентов, получавшая триметазидин; ПНЖК — группа пациентов, получавшая омега-3 ПНЖК

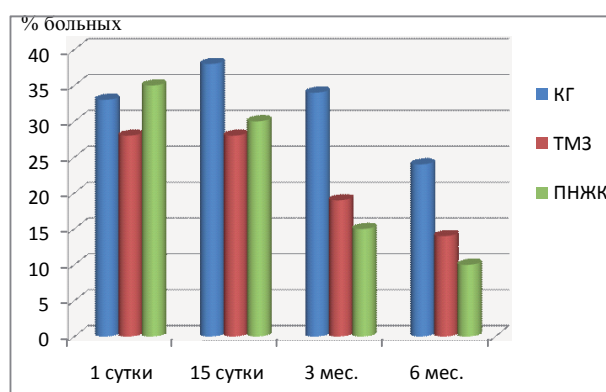


Рис. 3. Динамика ППЖ у больных ОИМ в зависимости от получаемой терапии.

КГ — контрольная группа; ТМЗ — группа пациентов, получавшая триметазидин; ПНЖК — группа пациентов, получавшая омега-3 ПНЖК

Следует отметить, что в группе пациентов, получавших ПНЖК, снижение выявляемости ППЖ было более значимым по сравнению с группой пациентов, получавших ТМЗ.

Таким образом, добавление к стандартной терапии триметазидина и омега-3 ПНЖК уменьшало выявляемость ППЖ, способствовало более полному и раннему восстановлению ВСР.

#### Выводы

1. Препараты, влияющие на метаболические процессы, восстанавливают баланс вегетативной нервной системы и электрическую активность миокарда.

2. Добавление к стандартному лечению триметазидина и омега-3 ПНЖК способствует более быстрому и полному восстановлению показателей ВСР по сравнению с контрольной группой; к 6 месяцам наблюдения достоверное снижение выявляемости ППЖ.

#### Литература

1. Мазур Н. А. Внезапная смерть // В кн. Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е. И. Чазова. — М.: Медицина, 1992, — С. 133-146.

2. Camm A. J. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification / A. J. Camm, C. M. Pratt, P. J. Schwartz // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 990–996.

3. Casolo G. C. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction / G. C. Casolo, P. Stroder, C. Signorini // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 2073–2079.

4. Farrell T. G. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rhythm variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram / T. G. Farrell, Y. Bashir, T. Cripps // J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — Vol. 18. — № 5. — P. 687–697.

5. Podrid P. J. Epidemiology and Stratification of Risk for Sudden Cardiac Death / P. J. Podrid, R. J. Myerburg // Clin. Cardiol. — 2005. — Vol. 28 (Suppl. 1). — P. 3-11.

6. Turitto G. Sudden cardiac death prediction: the signal averaged electrocardiogram / G. Turitto, N. El-Sherif // Europace. — 2002. — Vol. (A). — P.137.

Материал поступил в редакцию 29.06.2010 г.

## ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПОКСАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

### Antihypoxic therapy resources in ischemic heart treatment

И. А. Горбачева,<sup>1</sup> Ю. А. Сычева,<sup>1</sup> Л. В. Слепнева,<sup>2</sup> Н. Н. Алексеева,<sup>2</sup> В. А. Малоземова,<sup>1</sup> Д. А. Попов<sup>1</sup>  
I. A. Gorbacheva,<sup>1</sup> Yu. A. Sycheva,<sup>1</sup> L. V. Slepneva,<sup>2</sup> N. N. Alexeeva,<sup>2</sup> V. A. Malozemova,<sup>1</sup> D. A. Popov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,  
Санкт-Петербург, Россия

*St.-Petersburg Pavlov State Medical University of the Federal Agency for Health Care and  
Social Development of the Russian Federation, Russia;*

<sup>2</sup>*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Agency for Advanced Technology  
Medical Aid, St.-Petersburg, Russia*

Контакт: Горбачева И. А. Тел. раб.: 8(911)334-38-99.

В лечении сердечно-сосудистых заболеваний растет интерес к применению антигипоксантов с цитопротекторным и антиоксидантным действием для повышения эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью. Перспективной является новая лекарственная форма антигипоксанта фумарата натрия — препарат «Конфумин». В эксперименте препарат продемонстрировал антиаритмическое действие и положительный инотропный эффект при постгеморрагической ишемии и коронарогенном инфаркте миокарда. Это мотивирует необходимость исследования применения «Конфумина» у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** антигипоксанты; препарат «Конфумин»; хронические формы ишемической болезни сердца.

Noticeable interest in usage of antihypoxants with cytoprotective and antioxidative effects for augmentation of oxygen utilization by myocardial tissue is seen in the last time. A new medicinal form of an antioxidant natrium fumarate, medication «Confumine», is perspective. This study medication has demonstrated antiarrhythmic effect and positive inotropic effect in the experiment with post hemorrhagic ischemia and coronary heart infarction. All this determines necessity of Confumine usage investigation in the patients with chronic forms of ischemic heart disease.

**Key words:** antihypoxants; medication «Confumine»; chronic forms of ischemic heart disease.

В настоящее время усиливается внимание к молекулярным механизмам повреждения клеток при различных патологических процессах. Такой подход позволяет использовать универсальные и эффективные методики стимуляции собственных адаптационных механизмов, энергетическое обеспечение которых осуществляется реакциями цикла Кребса. Одним из субстратов в этих реакциях является фумаровая кислота. Препараты на ее основе (солевой раствор «Мафусол», коллоидный кровезаменитель «Полиоксифумарин») обладают антигипоксическим действием, давно и успешно используются в клинике для борьбы с постгипоксическими нарушениями, при гиповолемических состояниях. В условиях кислородного голодания фумарат, помимо участия в процессах энергообразования, нейтрализует кислые продукты метаболизма, причем утилизируется с накоплением энергетических субстратов даже при тяжелой гипоксии, что обуславливает высокую клиническую эффективность данной группы препа-

ратов. Однако при гипоксии, развивающейся на фоне нормоволемии (инфаркт миокарда, инсульт, черепно-мозговая травма) их использование затруднено, поскольку при этих состояниях противопоказано введение больших объемов жидкостей.

В связи с этим представляет интерес разработанный ФГУ «РНИИ гематологии и трансфузиологии» препарат «Конфумин», который является концентрированным 15% раствором фумарата натрия, что позволяет сократить объем вводимой жидкости до 100 мл и использовать данный препарат в условиях как гипо-, так и нормоволемии. «Конфумин» продемонстрировал кардиопротективное, антиишемическое, антиаритмическое действие и положительный инотропный эффект при постгеморрагической ишемии и коронарогенном инфаркте миокарда в эксперименте. Данные эффекты подтверждены в клинических испытаниях у больных с острым коронарным синдромом. Механизм действия препарата и продемонстрированные клинические эффекты позволяют думать о его эффективности не только



при острой, но и при хронической ишемии миокарда, однако исследований в данной области ранее не проводилось.

**Цель исследования.** Изучение эффективности и безопасности применения гипертонического раствора оксифумарата натрия («Конфумина») у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС).

**Задачи исследования:**

1. Оценить клиническую эффективность «Конфумина» у больных с хроническими формами ИБС.
2. Оценить устойчивость клеток к апоптозу у больных с хроническими формами ИБС на фоне введения «Конфумина».
3. Изучить реологические свойства крови — деформируемость и вязкость эритроци-

тов у данной группы больных на фоне введения «Конфумина».

4. Изучить распределение макро- и микроэлементов (K, Na, Mg, Ca, Mg, Zn, Cu) в плазме крови и внутриклеточных средах у больных с хроническими формами ИБС на фоне введения «Конфумина».
5. Оценить свободнорадикальное окисление белков у данной группы больных на фоне введения «Конфумина».
6. Разработать рекомендации по назначению «Конфумина» у больных с хроническими формами ИБС.

**Материалы и методы исследования.** Были обследованы 20 больных (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте 54–85 лет. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

*Распределение больных ИБС по возрасту*

	Количество больных		Средний возраст больных (годы)
	абс.	%	
Мужчины	6	30	68,0±2,73
Женщины	14	70	72,86±2,49
Всего	20	100	71,40±1,95

Кроме общепринятых лабораторных и инструментальных исследований, был проведен ряд специфических методов исследования:

1. Проводилось исследование апоптоза на модели мононуклеарных клеток методом точной цитометрии.
2. Исследовалась деформируемость неотмытых и отмытых от плазмы крови эритроцитов по методу Т. Теipel (1981) в модификации З.Д. Федоровой (1988). В обоих случаях исследовалась эритроцитарная взвесь, доведенная до гематокритного числа 0,60 л/л. Индекс деформируемости (ИД) определялся по формуле  $ИД = T1/T2$ , где T1 — время растекания на бумажном фильтре 0,85% раствора натрия хлорида, T2 — время растекания клеточной взвеси.
3. Определялась относительная вязкость эритроцитов по методу А. Ф. Пироговой и В. Д. Джоржикя (1963) в модификации З. Д. Федоровой и М.А. Котовщиковой (1982). Коэффициент вязкости эритроцитов (КВэ) определялся по формуле  $КВэ = D1/D2$ , где D1 — диаметр пятна дистиллированной воды, D2 — диаметр пятна взвеси эритроцитов

(отмытых от плазмы). Для определения ДЭ и КВэ использовались бумажные фильтры с красной полосой.

4. На модели эритроцитов проводилось определение распределения микро- и макроэлементов (K, Na, Mg, Ca, Mg, Zn, Cu) в плазме крови и внутриклеточных средах.
5. Оценка свободнорадикального окисления белков осуществлялась методом амперметрического титрования по В.В. Соколовскому.

Все пациенты страдали различными формами хронической ИБС (стенокардия напряжения II–III функционального класса, сердечная недостаточность — СН I–II степени, нарушения ритма по типу экстрасистолии) на фоне гипертонической болезни и сопутствующих заболеваний. Диагноз: «ИБС: стенокардия» был установлен в соответствии с критериями классификации функциональных классов стенокардии напряжения. В протоколе исследования отражались основные данные клинического обследования, учитывалась частота ангинозных приступов, переносимость физической нагрузки. Длительность заболевания ИБС у 80% больных превышала 5 лет (табл. 2).

Таблица 2

*Распределение больных по длительности заболевания ИБС*

	Длительность заболевания ИБС					
	1 мес–1 год		1–5 лет		более 5 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	0	0	0	0	6	100
Женщины	2	14	2	14	10	71,4
Всего	2	10	2	10	16	80

В структуре сопутствующих заболеваний у мужчин преобладали заболевания органов дыхания (отмечались у 83% больных), ожирение различных степеней (выявлено у 84% больных), 33% мужчин страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

У женщин чаще отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта (у 50% обследованных) и желчевыводящих путей (у 36% пациентов).

Согласно дизайну исследования, конфумин вводился по 100 мл в течение 2 дней подряд внутривенно капельно медленно при артериальной нормотонии (20 капель в минуту) на фоне стандартной терапии  $\beta$ -блокаторами, дезагрегантами, статинами, нитратами.

До введения «Кконфумина» проводился сбор анамнеза, объективное исследование больного (осмотр также проводился до и после каждого введения «Конфумина», и на следующий день после введения). До и после окончания курса введения препарата проводились электрокардиография (ЭКГ), клинический анализ крови, общий анализ мочи, определялись показатели липидного обмена, уровни креатинина, мочевины, трансаминаз, глюкозы крови. Пациентам выполнялась рентгенография грудной клетки, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, исследование сосудов глазного дна (осмотр окулиста).

До введения конфумина (1-й день исследования), на следующий день после завершения курса (4-й день) и на 7-й день исследовались реологические свойства эритроцитов — деформируемость и вязкость. Показатели сравнивались с результатами контрольной группы (26 практически здоровых лиц).

У 12 пациентов проводилось исследование апоптоза лимфоцитов до назначения препарата и на 4-й и 7-й дни после введения.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты лечения оценивались по следующим критериям:

1. Динамика клинических проявлений заболевания.
2. Субъективные ощущения больных.
3. Переносимость физической нагрузки.
4. Динамика лабораторных параметров (показатели апоптоза лимфоцитов, тиолди-сульфидного соотношения, реологические показатели, прочие исследования).

В ходе исследования отмечена высокая клиническая эффективность инфузионной терапии «Кконфумином»: достигнуто исчезновение ангинозных приступов у 7 из 20 (35%) больных, уменьшение одышки у 16 из 20 (80%) больных, увеличение толерантности к нагрузке у 7 больных из числа обследованных (35%). Больные отмечали улучшение качества жизни за счет купирования церебральных симптомов: уменьшение головокружения отметили 5 человек (25%), головной боли — 4 человека. У 3 больных отмечено снижение функционального класса сердечной недостаточности.

Побочные эффекты на введение «Конфумина» не отмечались. Препарат хорошо переносился. Только 3 больных отмечали жжение по ходу вены в начале введения, прекратившееся с уменьшением скорости инфузии. Других жалоб за время введения пациенты не предъявляли. Введение «Конфумина» не вызывало достоверного повышения артериального давления даже на фоне артериальной гипертензии (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей артериального давления ( $M \pm m$ )

Время исследования показатель	До начала терапии конфумином	2-й день		3-й день		4-й день
		до введения	после введения	до введения	после введения	
САД	139,5 $\pm$ 4,26	127,5 $\pm$ 5,17	132,63 $\pm$ 4,86	133,68 $\pm$ 4,96	132,37 $\pm$ 5,02	131,58 $\pm$ 4,1
			$p_{д-п}=0,13$		$p_{д-п}=0,71$	$p_{1-4}=0,084$
ДАД	77,75 $\pm$ 1,79	73,75 $\pm$ 2,76	77,75 $\pm$ 2,00	77 $\pm$ 2,19	79,5 $\pm$ 2,38	77,5 $\pm$ 1,80
			$p_{д-п}=0,068$		$p_{д-п}=0,19$	$p_{1-4}=0,92$

Примечание.

САД — систолическое артериальное давление ( $M \pm m$ );

ДАД — диастолическое артериальное давление;

$p_{д-п}$  — достоверность различий показателей артериального давления в течение дня до и после введения конфумина;

$p_{1-4}$  — достоверность различий показателей артериального давления в 1-й и 4-й дни исследования.

В ходе исследования нами были установлены признаки антиапоптотического действия препарата с уменьшением вступления клеток в раннюю фазу апоптоза (An+) через 7 дней после введения препарата, что свидетельствует о повышении

резистентности клеток к повреждению (табл. 4). Показатели поздних, необратимых фаз апоптоза (An+, Pi+, Pi+) отражают активность запуска механизмов запрограммированной гибели клеток накануне лечения и обследования больных.

Таблица 4

Динамика показателей апоптоза лимфоцитов на фоне лечения «Конфумином» ( $M \pm m$ )

Показатель	Больные ИБС		
	до лечения (n=12)	после лечения на 4-й день (n=6)	после лечения на 7-й день (n=8)
An <sup>+</sup> %	17,55±2,40	20,06±3,678	16,83±3,341
An <sup>+</sup> , Pi <sup>+</sup> %	0,71±0,232	1,27±0,419	1,72±0,9465
Pi <sup>+</sup> %	0,68±0,116	6,51±6,0225	1,42±0,322*

Примечание.

\* – достоверное отличие от показателей до лечения при  $p < 0,05$ ;An<sup>+</sup> %, An<sup>+</sup>, Pi<sup>+</sup>%, Pi<sup>+</sup>% – проценты клеток в популяции лимфоцитов, находящихся, соответственно, в ранней фазе апоптоза, поздней фазе апоптоза, в состоянии некроза.

У больных с ИБС выявлены достоверные ( $p < 0,01$ ) изменения показателей деформируемости отмытых, неотмытых эритроцитов, коэффициента вязкости по сравнению с контрольной группой (здоровые люди). После лечения «Конфумином» у больных с ИБС к 7-му дню отмечена тенденция к улучшению показателей деформируемости неотмытых эритроцитов от  $0,37 \pm 0,032$  усл. ед. до  $0,41 \pm 0,031$  усл. ед. Улучшение самочувствия больных, возможно, связано с положительными сдвигами в состоя-

нии мембран эритроцитов. Динамика показателей микрореологии на фоне лечения «Конфумином» представлена в табл. 5.

У больных с хроническими формами ИБС было исследовано содержание макро- и микроэлементов в плазме и эритроцитах до и после лечения конфумином. Результаты представлены в таблице 6.

В данном исследовании до и после лечения «Конфумином» у больных с ИБС оценивали активность свободнорадикального окисления белков. Результаты показаны в табл. 7.

Таблица 5

Динамика показателей микрореологии на фоне лечения «Конфумином» ( $M \pm m$ )

Показатель	Больные ИБС (n=20)			здоровые (n=26)
	до лечения (n=20)	после лечения на 4-й день (n=16)	после лечения на 7-й день (n=14)	
ИДн, усл. ед.	0,37±0,032*	0,39±0,032	0,41±0,031	1,23±0,057
Идо, усл. ед.	0,51±0,039*	0,54±0,054	0,51±0,043	1,34±0,138
КВ, усл. ед.	1,69±0,016*	1,73±0,081	1,7±0,072	1,49±0,049

Примечание.

\*р – достоверность различий по сравнению со здоровыми ( $p < 0,001$ );

ИДн – индекс деформируемости неотмытых эритроцитов;

Идо – индекс деформируемости отмытых эритроцитов;

КВ – коэффициент вязкости

Таблица 6

Средние значения электролитов плазмы крови и эритроцитов у больных ИБС до и после лечения «Конфумином» ( $M \pm m$ )

Показатель	Больные ИБС (n=20)			
	эритроциты или плазма крови	до лечения (n=20)	после лечения на 4-й день (n=16)	после лечения на 7-й день (n=14)
Натрий ммоль/л	Плазма	140,64±1,24	139,52±1,53	140,0±2,12
	Эритроциты	24,04±1,03	26,99±0,89	25,26±1,15
Калий ммоль/л	Плазма	4,62±0,14	4,79±0,11	4,77±0,14
	Эритроциты	81,35±3,23	90,68±2,41	84,76±2,31
Кальций ммоль/л	Плазма	2,42±0,03	2,41±0,04	2,49±0,05
	Эритроциты	0,42±0,02	0,49±0,03	0,45±0,02
Магний ммоль/л	Плазма	0,85±0,05	0,77±0,01	0,76±0,01
	Эритроциты	2,09±0,05	2,20±0,06	2,19±0,05
Медь мкмоль/л	Плазма	14,50±0,45	14,75±0,35	15,49±0,54
	Эритроциты	11,72±0,23	11,60±0,39	12,43±0,32
Цинк мкмоль/л	Плазма	15,27±0,35	16,24±0,36	16,72±0,42
	Эритроциты	135,21±3,19	138,56±0,32	142,64±3,5

Примечание. Показатели макро- и микроэлементов в плазме крови и эритроцитах на фоне лечения достоверно не изменились во всех обследованных группах.

Таблица 7

Средние показатели перекисного окисления белков у больных с ИБС до и после лечения «Конфумином» ( $M \pm m$ )

Показатель	Больные ИБС (n=19)		
	До лечения (n=19)	После лечения на 4-й день (n=17)	После лечения на 7-й день (n=13)
	19	17	13
-SH— ммоль/л	3,44±0,25	3,83±0,27	3,95±0,34
-SS— ммоль/л	3,96±0,29	4,14±0,35	3,81±0,45
ТДО	1,06±0,12	0,93±0,19	1,23±0,41

Выявлена тенденция к повышению концентрации восстановленной серы в составе SH-групп, тенденция к снижению концентрации окисленной серы в составе SS-групп белков, а также тенденция к нормализации тиолдисульфидного соотношения (ТДО) на 7-й день лечения у больных с ИБС, что свидетельствует об антиоксидантной активности препарата.

При оценке биохимических показателей отмечено достоверное снижение уровня холестерина в крови (от  $6,1 \pm 0,095$  до  $5,5 \pm 0,079$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ).

#### Выводы:

1. Антигипоксантная терапия является важным звеном патогенетической терапии больных ИБС.

2. Новый антигипоксант «Конфумин» проявляет многофакторную клиническую эффективность у больных хроническими формами ИБС: оказывает антиангинальное и антиатерогенное действие, положительный инотропный эффект, уменьшая симптомы сердечной недостаточности.

3. «Конфумин» опосредует клинические эффекты у больных ИБС через оптимизацию мембранно-клеточных характеристик, улучшая деформируемость мембран неотмытых эритроцитов и уменьшая инициацию апоптоза.

4. Препарат проявляет антиоксидантное действие у больных с хроническими формами ИБС.

Материал поступил в редакцию 15.03.2010 г.

УДК 616.12-005.8:616-008.9

© Коллектив авторов, 2010

## КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФАРКТА МИОКАРДА

### Metabolic distress correction in complicated forms of myocardial infarction

Г. А. Ливанов, В. П. Амагиров, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, Х. В. Батоцыренова

G. A. Livanov, V. P. Amagirov, B. V. Batotsyrenov, A. N. Lodyagin, H. V. Batotsyrenova

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В. В. Анганова, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия

<sup>1</sup>I. I. Dzanilidze First Aid Research Institute, St.-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>The State clinical first medical aid hospital named after Agapov V.V. Ulan-Ude, Republic of Buryatiya

На основании исследования 36 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным развитием острой сердечной недостаточностью (ОСН) II-IV класса тяжести по Killip T., Kimball J. (1967) установлено, что применение перфторана и цитофлавина в терапии ОИМ, осложненного развитием ОСН, приводит к сокращению длительности пребывания больных в стационаре и уменьшению госпитальной летальности. Установлено снижение глубины гипоксии тканей и активности процессов перекисного окисления липидов, улучшение утилизации кислорода и восстановление антиоксидантной системы под действием препаратов.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда; острая сердечная недостаточность; перфторан; цитофлавин; антиоксидантная система; утилизация кислорода.

It has been resulted the evaluation of clinical finding in 36 patients with acute myocardial infarction, complicated by acute heart failure (AHF) II-IV difficulty classes by Killip T., Kimball J. (1967). Cytoflavin and perftoran promoted a decrease of patient's critical situation length, patient's day number and lethality. It was established that using of these drugs decreased tissues hypoxia depth, lipid peroxidation and restored antioxidant system activity and oxygen utilization.

**Key words:** acute myocardial infarction; acute heart failure; perftoran; cytoflavin; antioxidant system; oxygen utilization.



**В** острой фазе острого инфаркта миокарда (ОИМ), осложненного острой сердечной недостаточностью (ОСН), помимо поражений сердечной мышцы, развитие метаболических расстройств во многом определяют течение и исходы заболевания. С одной стороны, глубина метаболических нарушений обусловлена первичным поражением миокарда и связанными с этим расстройствами центральной гемодинамики, гипоксией и реакцией организма на повреждение сердечной мышцы [6, 10], а с другой — вторичные расстройства метаболизма способны усугублять нарушения сократимости сердца и оказывать влияние на исход заболевания [7, 9]. Это обуславливает целесообразность поиска средств фармакологической коррекции гипоксических и метаболических расстройств для их применения уже на ранних этапах миокардиальной ишемии [1, 5].

Одним из перспективных направлений интенсивной терапии осложненных форм ОИМ, наряду с традиционными методами лечения, является использование корректора доставки кислорода перфторана и субстратного антигипоксанта цитофлавина.

Таким образом, актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена необходимостью совершенствования терапии наиболее тяжелых форм ОИМ, осложненного ОСН.

**Цель исследования.** Изучение эффективности и безопасности применения перфторана и цитофлавина в терапии ОИМ, осложненного развитием ОСН.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 36 больных с диагнозом: «Крупноочаговый острый инфаркт миокарда, осложненный острой сердечной недостаточностью II–IV класса тяжести» по Т. Killip, J. Kimball (1967). I группу исследования составили 20 больных с острым инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью, у которых в первые двое суток интенсивной терапии использовался корректор доставки кислорода перфторан и, начиная с третьих суток, корректор тканевого метаболизма цитофлавин. Группу сравнения (II) составили 16 больных, аналогичных по тяжести состояния с группой (I), получавшие стандартную интенсивную терапию. Достоверных отличий по половозрастным характеристикам и тяжести состояния между исследуемой группой и группой сравнения не было.

Все обследованные получали базовое лечение в соответствии с Российскими рекомендациями Комитета экспертов для ведения больных с ОИМ, основанным на Рекомендациях Европейского кардиологического Общества и Американского колледжа кардиологов — Американского кардиологического Общества [3, 8].

Исследования кислородного баланса проводили на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки нахождения больных в стационаре. Определяли парциальное напряжение  $O_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе, артериальной и смешанной венозной крови, pH артериальной и смешанной венозной крови.

Расчетные параметры кислородного баланса организма получали, используя формулы, приведенные в монографии Г.А. Рябова (1988) [4].

В эритроцитах пациентов проводилось определение ряда показателей системы глутатиона как ведущей составляющей системы антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов: концентрация восстановленного глутатиона — ВГ (G.L. Ellman, 1959) в модификации С.И. Глушкова (1988), малонового диальдегида — МДА (М. Uchiyama, 1978), глутатионпероксидазы — ГП (А.Н. Гавриловой, 1996).

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании использования перфторана и цитофлавина в интенсивной терапии ОИМ объединяющими признаками включения в исследуемые репрезентативные группы являлись исходная тяжесть состояния больных и значительное время с момента начала ангинозного приступа, не позволявшее использовать тромболитическую терапию и составившее у больных I группы  $12,3 \pm 2,2$  часов, во II группе —  $11,6 \pm 2,2$  часов.

Во II группе рецидив ОИМ возник у 4 больных (25%), что закончилось летальным исходом у 2 больных на 5-е сутки и у 2 больных на 8-е сутки заболевания. В I группе отмечали 3 летальных исхода (15%). 2 больных умерли на 1-е сутки исследования на фоне прогрессирующих явлений истинного кардиогенного шока и 1 летальный исход произошел на 3-и сутки ОИМ. Причиной смерти этого больного являлся разрыв миокарда.

Общая длительность пребывания больных в отделении интенсивной терапии составила в первой группе  $129,6 \pm 15,2$  часов против  $178,5 \pm 16,3$  часов во второй группе, а средний койко-день —  $25,3 \pm 2,2$  и  $31,6 \pm 3,4$  соответственно в первой и второй группе.

В ходе работы было установлено также, что использование перфторана в остром периоде ОИМ приводило к повышению доставки кислорода к тканям за счет повышения парциального напряжения кислорода в артериальной крови с  $66,8 \pm 3,0$  до  $81,3 \pm 3,7$  мм рт.ст. Применение препарата сопровождалось улучшением газообменных функций легких, что проявлялось увеличением респираторного индекса с  $262,7 \pm 11,8$  до  $323,5 \pm 13,8$  уже через 1 час после его использования. Использование цитофлавина с 3-х суток от начала использования перфторана приводило к более быстрой нормализации вторичных метаболических расстройств, связанных с гипоксическими нарушениями.

Начиная с 3-х суток интенсивной терапии, на момент развития вторичных метаболических расстройств при включении в лечение цитофлавина отмечалось более благоприятное течение заболевания. Были отмечены антигипоксикантные эффекты цитофлавина, что подтверждалось более существенным ростом потребления кислорода, коэффициента его использования и утилизации, а также увеличением артериовенозной разницы по кислороду (табл. 1).

Таблица 1

*Динамика изменений показателей кислородного баланса организма у больных с острым инфарктом миокарда в I группе (n=20) и II группе (n=16), M±m*

Показатели	Контроль	до инфузии	Этапы исследования		
			3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
VO <sub>2</sub> (I)	148,8±15,8	81,3±5,8 (°)	95,5±6,4 (°)	110,2±9	129,1±6,0 (°)
VO <sub>2</sub> (II)	148,8±15,8	93,3±6,8 (°)	91,7±5,2 (°)	101,2±9	102,1±7,2 (°) (°)
КИО <sub>2</sub> (I)	37,8±0,4	22,7±3,8 (°)	25,6±3,9 (°)	28,3±3,7 (°)	32,3±1,3 (°) (°)
КИО <sub>2</sub> (II)	37,8±0,4	22,7±0,8 (°)	24,06±0,61 (°)	18,3±1,7 (°) (°)	22,3±1,3 (°) (°)
avDO <sub>2</sub> (I)	52,9±3,5	35,7±5,3 (°)	42,4±6,5	45,1±3,3	53,9±4,3
avDO <sub>2</sub> (II)	52,9±3,5	37,7±6,3 (°)	34,4±5,5 (°)	35,2±3,1 (°)	42,9±3,3 (°)
КУО <sub>2</sub> (I)	28,0±2,1	21,1±2,4 (°)	22,4±2,6	27,8±2,7	32,7±3,2
КУО <sub>2</sub> (II)	28,0±2,1	22,1±2,2 (°)	20,4±1,6 (°)	21,8±1,8	24,7±2,2

Примечание.

(°) – различия значимы по сравнению с этапом «Контроль»;

(°) – различия значимы по отношению к предыдущему этапу;

(°) – различия значимы в сравниваемых группах.

Начиная с 7-х суток проведения интенсивной терапии, отмечены положительные сдвиги показателей кислородного баланса организма. Не менее важным является влияние цитофлавина на восстановление утилизации кислорода тканями, уже пережившими гипоксию, на восстановление систем антиоксидантной и антиперекисной защиты и уменьшение процессов перекисного окисления липидов, что позволяет защитить ткани от процессов липопероксидации. Однако, следует отметить, что, по литературным данным, эффективность цитофлавина проявляется в условиях адекватной доставки кислорода к тканям [2]. Применение перфторана и цитофлавина при

лечении острого инфаркта миокарда позволяло предотвратить снижение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах больных. На 7-е сутки в эритроцитах больных I группы отмечали тенденцию к росту содержания восстановленного глутатиона по сравнению с его уровнем при поступлении, значения на 7-е и 14-е сутки не отличались от значений группы контроля. Использование цитофлавина на 3-и сутки от начала интенсивной терапии острого инфаркта миокарда приводило к повышению уровня восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и более выраженному снижению уровня малонового диальдегида (табл. 2).

Таблица 2

*Динамика изменений некоторых показателей свободнорадикального окисления в эритроцитах при остром инфаркте миокарда при использовании перфторана и цитофлавина, M±m*

Показатель		Контроль (n=12)	I группа (n=12)	II группа (n=11)
ВГ	1-е сутки	5,78±0,36	4,09±0,51 (°)	3,95±0,41 (°)
	7-е сутки	5,78±0,36	5,15±0,41	4,10±0,50 (°)
	14-е сутки	5,78±0,36	5,15±0,52	4,21±0,53
ГП	1-е сутки	5,14±0,24	4,40±0,06 (°)	4,01±0,09 (°)
	7-е сутки	5,14±0,24	4,69±0,42	3,95±0,46 (°)
	14-е сутки	5,14±0,24	5,68±0,41 (°)	4,05±0,55
МДА	1-е сутки	5,76±0,44	9,21±1,08 (°)	10,01±0,86 (°)
	7-е сутки	5,76±0,44	6,41±0,52 (°)	8,42±1,52 (°)
	14-е сутки	5,76±0,44	5,91±0,53 (°)	7,44±0,75

Примечание.

(°) – различия значимы по сравнению с этапом «Контроль»;

(°) – различия значимы по отношению к первым суткам;

ВГ – восстановленный глутатион;

ГП – глутатионпероксидаза;

МДА – малоновый диальдегид.

Таким образом, если в остром периоде инфаркта миокарда на первый план выступает необходимость в срочной доставке кислорода к тканям, то, начиная с 3-х суток, когда проблема доставки кислорода решена, становится возможной коррекция вторичных метаболических расстройств, связанных с пережитым гипоксическим состоянием.

Включение в интенсивную терапию острого инфаркта миокарда препаратов перфторана и цитофлавина приводит к реальному снижению интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов, к повышению восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы. Благодаря антигипоксическим и антиоксидантным свойствам ци-

тофлавина, происходило более быстрое устранение цепи метаболических нарушений при ОИМ.

#### Выводы

1. Использование перфторана и цитофлавина в лечении острого инфаркта миокарда, осложненного развитием сердечной недостаточности, оказывает кардиопротекторное действие, что проявляется снижением глубины гипоксии тканей и восстановлением антиоксидантной защиты и утилизации кислорода.

2. При включении препаратов в комплексную терапию отмечается улучшение клинической картины заболевания и снижение госпитальной летальности.

#### Литература

1. Бойцов С. А. Клиническое изучение противоишемического препарата Мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q / С. А. Бойцов, А. А. Фролов, В. Ю. Полумисков // Клини. исследования лекарственных средств в России. — 2004. — № 2. — С. 28–32.

2. Метаболическая десинхронизация при критических состояниях / Г. А. Ливанов [и др.] // Общая реаниматология. — 2006. — № 1. — С. 42–46.

3. Руда М. Я. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом / М. Я. Руда // Кардиологический вестник. — 2006. — Т. 1, № 2. — С. 3–6.

4. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов. — М.: Медицина, 1988. — 287 с.

5. Семиголовский Н. Ю. Применение антигипоксантов в остром периоде инфаркта миокарда / Н. Ю. Семиголовский // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С. 56–59.

6. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Шрейдер Е. В. [и др.] // Кардиология. — 2008. — № 8. — С. 20–27.

7. Abbate A. C-reactive protein and other inflammatory biomarkers as predictors of outcome following acute coronary syndromes / A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, S. Brugaletta // Semin Vasc Med. — 2003. — № 3. — P. 375–384.

8. Antman E. M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) / E. M. Antman // 2004 — [www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index).

9. Biasucci L. M. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes / L. M. Biasucci, M. Santamaria, G. Liuzzo // Minerva Cardioangiol. — 2002. — Vol. 50, № 5. — P. 475–486.

10. Mold C. Complement activation by apoptotic endothelial cells following hypoxia/reoxygenation / C. Mold, C. A. Morris // Immunology. — 2001. — Vol. 102, № 3. — P. 359–364.

Материал поступил в редакцию 09.03.2010 г.

УДК 612.821

© Н. Л. Фролова, 2010

## ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

### Features of autonomic regulation of heart rate in cardiac patients with psychosomatic profile

Н. Л. Фролова

N. L. Frolova

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Military Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Фролова Наталья Львовна. [creative\\_n@list.ru](mailto:creative_n@list.ru)

Целью проведенного исследования являлось определение нейровегетативной регуляции кардиоваскулярной системы и ритмов автономной нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях. В кратковременной записи вариабельности сердечного ритма выделяют две основные спектральные компоненты: высокочастотную составляющую HF (в диапазоне 0,04–0,15 Гц), низкочастотную составляющую LF (в диапазоне 0,04–0,15 Гц) и соотношение LF/HF, которые соответственно считаются маркерами парасимпатического, симпатического контроля и симпато-вагусного баланса. Изменения мощности HF, LF и LF/HF соотношения анализировались при спонтанном дыхании, дыхании 6 дыхательных циклов в минуту и дыхании, синхронизированном с вариабельностью сердечного ритма.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма; ритм дыхания; сердечно-сосудистые заболевания.

The aim of this study was to detect cardiovascular neuroregulation and rhythms of the autonomic nervous system by cardiovascular disease. Short-term recordings of heart rate variability distinguish two main spectral components: a high-frequency (HF) component (ranging between 0.15–0.40 Hz), a low-frequency (LF) component (ranging between 0.04–0.15 Hz), and LF/HF ratio respectively considered markers of parasympathetic, sympathetic control and sympatovagal balance. The changes in HF and LF powers and LF/HF ratio observed by the free breathing, the 6 min breathing and the coordinating components of respiration and heart rate variability series.

**Key words:** heart rate variability; breathing rhythm; cardiovascular disease.

**В**се возрастающие в современном обществе информационные и эмоциональные нагрузки, не соответствующие адаптационным возможностям организма (при меняющемся генофонде населения), приводят к неуклонному росту психосоматических заболеваний и психовегетативных расстройств, таких как гипертоническая болезнь (ГБ) и нейроциркуляторная астения (НЦА).

Сердце наиболее чутко реагирует на изменения регуляции, осуществляемой центральной и вегетативной нервной системой, что находит свое отражение в изменении интервала времени между сердечными сокращениями, получившее название вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1].

В 1981 г. Akselrod и др. [2] ввел анализ спектральных мощностей для количественной оценки регуляторных влияний на синусный узел. Согласно принятым международным стандартам, высокочастотный спектр (HF) в диапазоне от 0,15 до 0,4 Гц практически целиком определяется парасимпатическими влияниями на синусовый узел; низкочастотный спектр (LF) с границами от 0,04 до 0,15 Гц связывают с симпатической активностью [1].

По современным представлениям, также существует центральный (осцилляторы, образованные пейсмекерными клетками нейронной сети), барорефлекторный и рефлекторный механизмы генерации HF и LF волн в сердечном ритме [3].

Наиболее часто ВСР анализируется по записи электрокардиограммы (ЭКГ), зарегистрированной при Холтеровском мониторинге ЭКГ. Однако симпатическая и парасимпатическая активность может быть маскирована либо усилена вкладом частот, генерированных при учащенном либо замедленном дыхании, изменении положения тела, глотании и умственной деятельности, что требует стандартизации исследований. Короткие записи ВСР в этом отношении обладают преимуществом, позволяя выполнять исследование в стандартных условиях, сохраняя при этом информацию о симпато-вагусном балансе.

При выполнении коротких записей ВСР дыхание оказывает наиболее отчетливое влияние на сердечный ритм. Таким образом, при отсутствии соответствующего анализа дыхания, выполненного в стандартных условиях, изменения ВСР не могут быть интерпретированы как точные данные о симпатических, парасимпатических, центральных и периферических влияний на синусовый узел.

В настоящее время в качестве функционального дыхательного теста используется фиксированное дыхание с частотой 0,1 Гц (6 дыхательных циклов в минуту) [4]. На этой частоте у здоровых людей выявляются колебания ВСР максимальной амплитуды. Тем не менее, не у всех людей эта частота оказывается «резонансной». В ранее проводимых исследованиях было показано, что при фиксированном дыхании максимальная амплитуда пика спектральной плотности варь-

ирует в зависимости от состояния системы регуляции сердечного ритма в частотном диапазоне около 0,1 Гц [5]. Для выявления собственной частоты работы центрального регулятора нами разработан тест синхронизированного с колебаниями в сердечном ритме дыхания.

**Цель исследования.** Изучение нейровегетативной регуляции с использованием функциональных дыхательных тестов: стандартного дыхательного теста (6 дыхательных циклов в минуту) и синхронизированного с колебаниями в сердечном ритме дыхания у кардиологических больных психосоматического профиля.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в клинике военно-морской и госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. На основании результатов проведенного обследования, соответствующего критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было отобрано 66 больных сердечно-сосудистыми заболеваниями психосоматического профиля (НЦА, ГБ) с длительностью анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний не менее 5 лет и 13 здоровых добровольцев.

Больные были разделены на 5 групп: 1-я группа — здоровые добровольцы (13 пациентов); 2-я группа — больные НЦА без артериальной гипертензии — АГ (16 человек); 3-я группа — больные НЦА с АГ (17 человек); 4-я группа — больные ГБ II стадии (22 человека); 5-я группа — 11 больных ГБ III стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Для изучения нейровегетативной регуляции сердечного ритма использовался прибор «САКР» (рекомендован к применению в медицинской практике, р./уд. №29/03030703/5869—04, разработан ООО ИНТОКС), одномоментно осуществляющий непрерывное измерение и регистрацию артериального давления, регистрацию потоков вдыхаемого и выдыхаемого воздуха и сердечного ритма по ЭКГ.

Всем испытуемым проводилась фоновая регистрация кардиоритмографии (КРГ), артериального давления (АД) и дыхания в течение 2 и 5 минут, а также выполнялись следующие 2-минутные дыхательные тесты: проба с фиксированным дыханием 6 дыхательных циклов в минуту; синхронизированное с сердечным ритмом дыхание [5]. Для выполнения дыхательных тестов участникам эксперимента дополнительно накладывались ЭКГ-электроды «Кардиосигнализатора» фирмы «Биосвязь», что позволяло преобразовать колебания в сердечном ритме в световые и звуковые сигналы и, используя принцип биопреуправления с обратной связью, управлять ими.

Используя представленные дыхательные методики, мы исходили из представлений, что дыхательный тест 6 дыхательных циклов в минуту выявляет связанные с активностью барорефлекса парасимпатические влияния на синусовый узел. Синхронизация дыхания с колебаниями сердечного ритма выявляет собственную частоту центрального водителя ритма, или центральную пейсмекерную активность.



Волновая структура сердечного ритма и дыхания анализировалась методом спектрального анализа, согласно принятым международным стандартам [1]. Статистическая обработка результатов проводилась по стандартным методикам, принятым в медицинской практике, при помощи программного обеспечения «EXCEL». Средние значения величин рассчитывались с учетом 95% доверительного интервала.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ спектральной мощности вариабель-

ности сердечного ритма в фоновых записях и во время проведения дыхательных тестов выявил следующие изменения спектральной плотности.

В группе здоровых добровольцев усредненная амплитуда основного пика спектральной мощности ВСР при синхронизации дыхания с колебаниями в сердечном ритме оказалась достоверно выше в сравнении с аналогичным параметром при выполнении теста с фиксированным дыханием (табл. 1).

Таблица 1

*Амплитуда спектральной мощности вариабельности сердечного ритма при выполнении дыхательных тестов в исследуемых группах ( $M \pm SD$ )*

Группа	Синхронизированное дыхание	Фиксированное дыхание	Достоверность различий
Здоровые (n=13)	56,67±13,34	38,08±11,36	p<0,001
НЦА без АГ (n=16)	28,21±6,65	46,86±7,42	p<0,001
НЦА с АГ (n=17)	35,82±11,81	44,52±11,8	p<0,05
ГБ II (n=22)	10,41±1,51	16,95±2,81	p<0,001
ГБ и ИБС (n=11)	2,35±0,48	5,57±1,46	p<0,001

Во всех группах больных сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдалось обратное соотношение. Амплитуда пика спектральной мощности при синхронизированном дыхании оказалась достоверно ниже, чем при фиксированном дыхании (табл. 1).

При сравнении значений амплитуд пиковых мощностей в группе больных НЦА без АГ значения пиковых амплитуд при синхронизации оказались ниже, а при фиксированном дыхании выше, чем в группе НЦА с АГ (p<0,05) и в группе здоровых (p<0,001). Кроме того, фиксированное дыхание выявило достоверное увеличение мощности усредненной амплитуды спектральной мощности у больных НЦА без АГ по сравнению со здоровыми (p<0,05). Это может указывать на более выраженное разрушение ритмичности центрального регулятора при сохраненной барорефлекторной активности (и даже несколько

усиленной) у больных НЦА без АГ в сравнении с больными НЦА с АГ и здоровыми.

Обращает на себя внимание, что в группах больных ГБ I и ГБ II амплитуда пиков мощностей спектральной плотности при выполнении функциональных тестов оказалась достоверно ниже (p<0,001), чем в других группах. При этом в группе ГБ в сочетании с ИБС она оказалась минимальной.

Помимо амплитуды пиков спектральных мощностей при синхронизации дыхания с сердечным ритмом, анализировался их период (при фиксированном дыхании период составлял 10 с, или 0,1 Гц).

Сравнение периода гармоник наибольшей спектральной мощности показало наибольшее значение в группе здоровых (12,6±0,45) и наименьшее (8,3±0,47) – в группе больных ГБ и ИБС (табл. 2).

Таблица 2

*Периоды синхронизированных колебаний в исследуемых группах*

Группа исследования	Значения периода синхронизированных колебаний ( $M \pm SD$ )
Группа № 1 (здоровые)	12,6±0,45
Группа № 2 (НЦА без АГ)	11,06±0,51
Группа № 3 (НЦА с АГ)	10,07±0,41
Группа № 4 (ГБ 2)	9,27±0,37
Группа № 5 (ГБ и ИБС)	8,3±0,47

По мере «отягощения» патологии происходит уменьшение периода основной гармоники, выявленной при синхронизации дыхания с сердечным ритмом (p<0,001).

Таким образом, можно предположить, что проба с фиксированным дыханием стандар-

тизирует условия записи и анализа ВСР, однако в комплексе с проведением синхронизированного с сердечным ритмом дыхания позволяет более точно выявлять особенности симпато-вагусных взаимоотношений, а также активности «центрального осциллятора» и

периферической барорефлекторной чувствительности.

**Заключение.** Частотно-амплитудные характеристики ВСР являются основополагающими для понимания процессов нейровегетативной регуляции в кардиоваскулярной системе и их нарушений [3]. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что основным частотный пик ВСР здорового человека при синхронизации дыхания с сердечным ритмом определяется в частотном диапазоне менее 0,1 Гц и его амплитуда мощности оказывается наибольшей в сравнении с фоновой записью и фиксированным дыханием 6 циклов в минуту. Эти особенности, выявляемые при использовании функциональных дыхательных тестов, свидетельствуют о сбалансированности нейровегетативной регуляции.

Представленные данные убедительно показывают, что заболевания кардиоваскулярной системы психосоматического профиля сопровождаются нейровегетативной дисрегуляцией, проявляющейся в снижении синхронизирующей и ритмоорганизующей функции «центрального осциллятора» [6], что выражается в увеличении частоты (уменьшении периода колебаний) и уменьшении амплитуды основного пика спектральной мощности ВСР.

Таким образом, предложенный в данном исследовании подход помогает объективизировать нарушения нейровегетативной регуляции, что может иметь не только теоретическое значение, но и практическое применение.

## Литература

1. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак, Е. Б. Шустов, И. Ю. Коваленко, В. Ю. Давыденко // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 1. — С. 130–141.
2. Использование кардиореспираторного биоуправления в диагностике и коррекции регуляторных нарушений при нейроциркуляторной астении / Н. Л. Фролова, А. С. Свистов, А. Е. Филиппов, Н. Б. Суворов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2005. — № 2 (13). — С. 243–247.
3. Heart Rate Variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. — 1996. — Vol. 95. — P. 1043.
4. Melcher A. Carotid baroreflex heart rate control during the active and the assisted breathing cycle in man / A. Melcher // Acta Physiol. Scand. — 1980. — Vol. 108. — № 2. — P. 165.
5. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S. D. Akselrod [et al.] // Science. — 1981. — Vol. 213. — № 4503. — P. 220.
6. Richter D. W. Cardiorespiratory control / D. W. Richter, K. M. Spyer // Central regulation of autonomic fluctuations. — N.Y.: Oxford Univ. Press, 1990. — P. 189.

Материал поступил в редакцию 24.06.2010 г.

УДК 616.248+616–009.12]:577.112

© Коллектив авторов, 2010

## СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

### Endothelin-1 content in patients with bronchial asthma with concomitant hypertensive disease

А. Г. Козырев, Е. А. Суркова, А. Ю. Гичкин, В. Е. Перлей

A. G. Kozurev, E. A. Surkova, A. Yu. Gichkin, V. E. Perley

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

St.-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Козырев Андрей Геннадьевич kozurev@bk.ru

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови было исследовано у 80 больных бронхиальной астмой. После лечения обострения бронхиальной астмы содержание эндотелина-1 в группе пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью I стадии было выше в сравнении с группой пациентов с нормальным и оптимальным артериальным давлением.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; гипертоническая болезнь; эндотелин-1.

Serum levels of endothelin-1 were investigated in 80 asthmatic subjects. Serum level of endothelin-1 after the treatment of asthma exacerbation was higher in patients with concomitant essential hypertension, stage I, than in patients with optimal and normal blood pressure.

**Key words:** bronchial asthma; essential hypertension; endothelin-1.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — полипептид, обладающий многими биологическими эффектами и выполняющий функции аутокринного/паракринного медиатора. Помимо сосудосуживающих свойств, ЭТ-1 характеризуется провоспалительным, пролиферативным действием, стимулирует образование свободных радикалов и активацию тромбоцитов. ЭТ-1 рассматривается как один из основных факторов развития дисфункции эндотелия и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Известно, что ЭТ-1 имеет существенное значение в патогенезе заболеваний лёгких [9], в т.ч. бронхиальной астмы (БА). Лёгкие — орган, где преимущественно происходит метаболизм ЭТ-1.

**Цель исследования.** Изучение содержания ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов с сочетанной патологией — бронхиальной астмой и гипертонической болезнью (ГБ).

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 80 больных БА, обратившихся к пульмонологу в связи с ухудшением течения заболевания. Среди пациентов были 21 мужчина и 59 женщин, средний возраст которых составил  $54,0 \pm 1,0$  года. У 5 пациентов была диагностирована БА лёгкого персистирующего течения (БАл), у 56 — средней степени тяжести (БАс), у 19 — тяжёлого течения (БАт). В 33 случаях у больных БА (группа I) наблюдалось оптимальное или нормальное артериальное давление (АД). У 10 пациентов было отмечено высокое нормальное АД (группа II). В 37 случаях у больных БА выявлялась ГБ, в т.ч. в 19 случаях — ГБ I стадии (группа III), в 18 — ГБ II стадии (группа IV). У обследованных больных из групп III и IV преобладала артериальная гипертензия I степени. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц (3 мужчины и 7 женщин, средний возраст  $57,1 \pm 1,7$  лет). До участия в исследовании у каждого пациента было получено информированное согласие.

Обследовались амбулаторные пациенты без клинически выраженных/перенесённых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульты) и поражений почек, никогда не курившие, с нормальным уровнем глюкозы натощак в сыворотке. Среди больных БА с сопутствующей ГБ 9 пациентов на момент первичного визита регулярно принимали гипотензивные препараты, в т.ч. в трёх случаях — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), в двух — мочегонное средство (индапамид), в одном случае — антагонист рецепторов ангиотензина II (лозартан),

антагонист кальция (нифедипин),  $\beta$ -блокатор (метопролол тартрат), комбинированное средство (эналаприл и гипотиазид). За 2–5 суток до обследования гипотензивная терапия прерывалась, при невозможности отмены пациенты в исследование не включались.

Пациенты обследовались дважды, до и после лечения обострения БА (промежуток между первичным и повторным обследованием составлял от 1,5 до 2 месяцев). Забор крови осуществлялся в утреннее время ( $8^{45}–9^{00}$ ), натощак. За 6 часов до забора крови пациенты воздерживались от ингаляций  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, за 24 часа — от  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия. Содержание ЭТ-1 анализировалось в сыворотке методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Biomedica Gruppe (Австрия). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «ELM-3000» (DRG, США) при 450 нм с длиной волны сравнения 620 нм. Исследование показателей функции внешнего дыхания проводилось с использованием аппаратуры Erich Jager (ФРГ). Изучение гемодинамических параметров осуществлялось с помощью ультразвукового сканера экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electric, США).

Терапия БА включала в себя ингаляционные глюкокортикостероиды и  $\beta_2$ -агонисты, в т.ч. короткого действия и пролонгированные; системные кортикостероиды не использовались. При необходимости гипотензивного лечения пациенты получали терапию лизиноприлом по 10 мг в сутки и/или амлодипином по 5 мг в сутки, или их фиксированной комбинацией — 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипина в сутки (35 пациентов, в т.ч. 17 больных БА с ГБ I стадии и 18 больных БА с ГБ II стадии).

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с использованием программы STATISTICA 6.0. Математическое обеспечение работы включало расчёт среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартной ошибки ( $m$ ). Достоверность различий, полученных при сравнении групп, оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи изучаемых показателей рассчитывались коэффициенты корреляции ( $r$ ).

Результаты исследования и их обсуждение. Распределение обследованных больных в зависимости от степени тяжести БА и наличия/стадии ГБ отражено в табл. 1. Было отмечено, что более тяжёлое течение БА ассоциировалось с большей вероятностью сопутствующей ГБ.

Таблица 1

*Распределение обследованных больных в зависимости от степени тяжести БА и стадии ГБ, абс. число (%)*

Группы пациентов	I степень	II степень	III степень	IV степень	Итого
БАл	3 (66,6)	2 (33,3)	0	0	5 (100)
БАс	26 (46,4)	6 (10,7)	12 (21,4)	12 (21,4)	56 (100)
БАт	4 (21,1)	2 (10,6)	7 (36,8)	6 (31,6)	19 (100)

Проводившееся лечение сопровождалось положительной динамикой показателей проходимости дыхательных путей и АД. Так, при повторном обследовании у больных с ГБ было отмечено снижение систолического АД, измерявшегося перед забором крови для исследования, на  $6,2 \pm 1,8$  мм рт. ст. ( $4,7 \pm 2,8$  мм рт. ст. в группе III и  $7,5 \pm 2,5$  мм рт. ст. в группе IV), а диастолического АД – на  $4,7 \pm 1,7$  мм рт. ст. ( $3,1 \pm 2,8$  мм рт. ст. в группе III и  $6,1 \pm 2,1$  мм рт. ст. в группе IV).

Среди обследованных пациентов лиц с выраженным повышением систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) не было, СДЛА составило  $30,0 \pm 0,4$  мм рт. ст. Достоверных различий между группами БАл, БАс, БАт в отношении значений СДЛА выявлено не было. Величина СДЛА в группе I ( $28,1 \pm 0,7$  мм рт. ст.) была несколько ниже по сравнению с аналогичными показателями в группе II ( $31,2 \pm 0,9$  мм рт. ст.),  $p < 0,05$ , группе III ( $31,1 \pm 0,8$  мм рт. ст.),  $p < 0,01$ , группе IV ( $31,2 \pm 0,8$  мм рт. ст.),  $p < 0,01$ . Проведённое лечение сопровождалось недостоверным снижением СДЛА.

Анализ содержания ЭТ-1 в сыворотке не выявил достоверных различий между всей группой больных БА (как при первичном, так и при повторном обследовании) и контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

*Содержание ЭТ-1 у обследованных лиц, фмоль/мл.*

Группа пациентов	До лечения	После лечения
БА, n=80	$0,232 \pm 0,022$	$0,242 \pm 0,020$
Контрольная группа, n=10	$0,208 \pm 0,025$	

Содержание ЭТ-1 в сыворотке достоверно не отличалось у больных с разной степенью тяжести БА (табл. 3).

Таблица 3

*Содержание ЭТ-1 у обследованных больных с учётом степени тяжести БА, фмоль/мл*

Группа пациентов	До лечения	После лечения
БАл, n=5	$0,177 \pm 0,034$	$0,216 \pm 0,037$
БАс, n=56	$0,247 \pm 0,031$	$0,252 \pm 0,025$
БАт, n=19	$0,202 \pm 0,019$	$0,223 \pm 0,047$
Контрольная группа, n=10	$0,208 \pm 0,025$	

Существенным образом на концентрацию ЭТ-1 у обследованных пациентов влияла сопутствующая кардиологическая патология (табл. 4). После проведённого лечения были выявлены достоверные различия в содержании ЭТ-1 у больных из группы III и группы I ( $0,315 \pm 0,053$  фмоль/мл и  $0,207 \pm 0,027$  фмоль/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В группе III уровень ЭТ-1 после лечения превышал показатель до лечения ( $0,315 \pm 0,053$  фмоль/мл и  $0,196 \pm 0,022$  фмоль/мл соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таблица 4

*Содержание ЭТ-1 у больных БА с учётом сопутствующей ГБ, фмоль/мл*

Группа пациентов	До лечения	После лечения
I, n=33	$0,224 \pm 0,038$	$0,207 \pm 0,027^*$
II, n=10	$0,225 \pm 0,054$	$0,257 \pm 0,043$
III, n=19	$0,196 \pm 0,022^§$	$0,315 \pm 0,053^{*§}$
IV, n=18	$0,290 \pm 0,060$	$0,224 \pm 0,043$
Контрольная группа, n=10	$0,208 \pm 0,025$	

Примечание.

\* различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

§ различия между этапами до и после лечения достоверны,  $p < 0,05$ .

Повышение уровней ЭТ-1 ранее описывалось у больных БА. В ряде случаев была показана тенденция к нормализации значений ЭТ-1 по мере улучшения показателей проходимости дыхательных путей [3]. В нашем исследовании концентрации ЭТ-1 в сыворотке у больных БА и контрольной группы были сопоставимы. Вместе с тем, при исходном обследовании пациентов была выявлена умеренная, но достоверная корреляционная связь между содержанием ЭТ-1 и относительным приростом объёма форсированного выдоха за первую секунду (по отношению к исходному значению). Для всей группы больных коэффициент корреляции составил  $0,29$ ,  $p = 0,011$ . Величина корреляции возрастала по мере усиления тяжести течения БА. Будучи недостоверным в случае БАЛТ, коэффициент корреляции при анализе данных больных БАСТ равнялся  $0,32$ ,  $p = 0,019$ , а при анализе данных больных БАТТ повышался до  $0,46$ ,  $p = 0,049$ .

Роль ЭТ-1 в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) широко обсуждается уже более 20 лет. Известно, что, несмотря на вазопрессорные свойства, уровень ЭТ-1 в плазме повышен только у некоторых больных АГ [2]. К таким пациентам относятся, в частности, больные феохромоцитомой [8], больные АГ, страдающие ожирением [6]. Коррекция АГ, в т.ч. ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, может сопровождаться снижением концентраций ЭТ-1 [4]. В нашем исследовании концентрации ЭТ-1 у больных БА с ГБ I стадии после лечения оказались выше значений, определяемых у больных БА с оптимальным и нормальным значением.

Представляет интерес, однако, тот факт, что уровень ЭТ-1 у больных БА с ГБ I стадии по мере нормализации АД (и показателей бронхиальной проходимости) несколько повышался. Возможно, это объясняется тем, что длительность лечения и, соответственно, период времени между этапами обследования были относительно короткими. Кроме того, известно, что у человека бронхоконстрикторные эффекты ЭТ-1



реализуются через рецепторы В-типа (ЕТв) [7]. Действие ЭТ-1 на ЕТв-рецепторы, в отличие от ЕТа-рецепторов, сопровождается преимущественно не вазоконстрикцией, а вазорелаксацией [10]. Экспериментально было показано, что состояние хронической гипоксии характеризовалось усилением не только ЕТв-опосредованных бронхоконстрикторных, но и сосудорасширяющих эффектов ЭТ-1 [5]. Не исключено, что у пациентов с сочетанной патологией на отдельных этапах накопление ЭТ-1 может сопровождаться вазорелаксацией. В пользу такой гипотезы свидетельствовала выявленная у больных БА с ГБ (при объединении группы III и группы IV) отрицательная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 после лечения и соответствующими значениями АД, систолического ( $r=-0,38$ ,  $p=0,036$ ) и диастолического ( $r=-0,38$ ,  $p=0,037$ ).

**Заключение.** Содержание ЭТ-1 у больных БА зависит не только от особенностей течения респираторного заболевания, но и от сопутствующей кардиологической патологии. Уровень эндотелина-1 после лечения обострения бронхиальной астмы в группе пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью I стадии был выше в сравнении с группой пациентов с нормальным и оптимальным АД.

#### Литература

1. Böhme F. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Böhme, J. Pernow // *Cardiovasc Res.* — 2007. — Vol. 76. — № 1. — P. 8-18.
2. Dhaun N. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on / N. Dhaun, J. Goddard, D. E. Kohan // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 52. — № 3. — P. 452-459.

3. Fagan K. A. Role of endothelin-1 in lung disease / K. A. Fagan, I. F. McMurtry, D.M. Rodman // *Respir. Res.* — 2001. — Vol. 2. — № 2. — P. 90-101.

4. Hlubock Z. Is mild essential hypertension without obvious organ complications and risk factors associated with increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction? Effect of ACE inhibitor therapy / Z. Hlubock, V. Umnerov, S. Heller // *Vnitr. Lek.* — 2002. — Vol. 48. — № 8. — P. 718-723.

5. Lal H. Hypoxia augments conversion of big-endothelin-1 and endothelin ET(B) receptor-mediated actions in rat lungs / H. Lal, Q. Yu, K.I. Williams, B. Woodward // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 402. — № 1-2. P. 101-110.

6. Letizia C. High circulating levels of adrenomedullin and endothelin-1 in obesity associated with arterial hypertension / C. Letizia, M. Celi, S. Cerci // *Ital. Heart J. Suppl.* — 2001. — Vol. 2. — № 9. — P. 1011-1015.

7. Naline E. Modulation of ET-1-induced contraction of human bronchi by airway epithelium-dependent nitric oxide release via ET<sub>A</sub> receptor activation / E. Naline, C. Bertrand, K. Biyah // *Br. J. Pharmacol.* — 1999 — Vol. 126. — № 2. — P. 529-535.

8. Oishi S. Elevated immunoreactive endothelin levels in patients with pheochromocytoma / S. Oishi, M. Sasaki, T. Sato // *Am. J. Hypertens.* — 1994. — Vol. 7. — № 8. — P. 717-722.

9. Polikepahad S. Endothelins and airways — a short review / S. Polikepahad, R. M. Moore, C. S. Venugopal // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 119. — № 1-6. — P. 3-51.

10. Rich S. Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease / S. Rich, V. V. McLaughlin // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — № 18. — P. 2184-2190.

Материал поступил в редакцию 19.02.2010 г.

УДК 616.127-001.17-085-092.9

© Коллектив авторов, 2010

## НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА КРЫС ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

### Contractile rat myocardial function disorders at thermal trauma and ways of their correction

М. А. Гольдзон, В. Т. Долгих, А. О. Гирш

M. A. Goldzon, V. T. Dolgikh, A. O. Girsh

Омская государственная медицинская академия, г. Омск, Россия

Omsk State Medical academy of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation, Omsk, Russia

Контакт: Долгих Владимир Терентьевич prof\_dolgih@mail.ru

Изучали показатели работы изолированного сердца обожженных крыс и их изменение при проведении инфузионной терапии. Выявлены нарушения сократительной функции миокарда у обожженных животных и их улучшение при комбинированной инфузионной терапии.

**Ключевые слова:** термическая травма; инфузионная терапия; изолированное сердце.

Studied indicators of work of the isolated heart of the burnt rats and their change at carrying out infusion therapies. Infringements of the contraction functions of a myocardium at the burnt animals and their improvement are revealed at combined infusion therapies.

**Key words:** a thermal trauma; infusion therapy; the isolated heart.

**В** России ежегодно количество пострадавших от ожогов достигает 700 тысяч человек, или 4–5 обожженных на 1000 населения [1, 2]. В патогенезе термической травмы, наряду с развитием гиперергической стрессорной реакции, мощной болевой импульсацией, гипоксией тканей, системным воспалением и усилением свободно-радикальных процессов, важное место занимает гиповолемия. При ожоговом шоке, в отличие от шоков другой этиологии, в первые 8–12 часов принята «бесколлоидная схема» инфузионной терапии, тогда как ряд авторов [1, 2] указывают на целесообразность использования в инфузионной терапии современных коллоидных растворов. Вместе с тем, нам не удалось найти убедительных доказательств неэффективности использования коллоидных растворов в лечении больных с термической травмой в первые сутки. Выступая главной причиной прогрессирующего ухудшения системной гемодинамики, гиповолемия становится причиной циркуляторной недостаточности и гипоксии жизненно важных органов, в том числе и миокарда. В то же время, в условиях гиповолемии значительно возрастает нагрузка на сердце [3], что при наличии гипоксии в обожженном организме может приводить к повреждению миокарда. Непосредственная оценка функционального состояния сердца в клинике зачастую требует использования инвазивных методик, что, безусловно, является значительным ограничением.

**Цель исследования.** Изучение нарушений функции миокарда крыс при термической травме и выбор оптимального варианта инфузионной терапии для патогенетически обоснованной коррекции выявленных нарушений.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проведен на 115 белых беспородных крысах-самцах. Всем животным за сутки до эксперимента проводилась депиляция 10% раствором сернистого натрия. Наркотизацию животных осуществляли внутривентральным введением нембутала в дозе 50 мг/кг. Животные были разделены на 8 групп. Животные I группы – контроль. У животных II–VIII групп моделировался ожог II–III степени площадью 20% кожного покрова с помощью медных пластин толщиной 5 мм нужной площади, разогретых до 60°C. Время контакта кожного покрова с термическим агентом составляло 15 с. Всем животным проводилась катетеризация сонной артерии. Животные II группы не получали инфузионную терапию. Животным III–VIII групп в течение часа после нанесения термической травмы проводилась инфузионная терапия:

- в III группе – несбалансированным кристаллоидным раствором 0,9% хлорида натрия (n=15);
- в IV группе – сбалансированным (аналогичен электролитному составу сыворотки крови) кристаллоидным раствором Стерофундин изотонический (n=15);
- в V группе – 4% коллоидным раствором на основе модифицированного желатина – Гелофузин (n=15);

- в VI группе – 6% коллоидным раствором гидроксиэтилкрахмала (ГЭК, 130/0,42) – Венофундин (n=15);
- в VII группе – сбалансированным кристаллоидным раствором Стерофундин изотонический и 4% коллоидным раствором на основе модифицированного желатина Гелофузин в соотношении 1 : 1 (n=15);
- в VIII группе – сбалансированным кристаллоидным раствором Стерофундин изотонический и 6% коллоидным раствором ГЭК 130/0,42 Венофундин в соотношении 1 : 1 (n=15).

Объем инфузионной терапии рассчитывали с учетом массы животного следующим образом:

Объем инфузии (мл) = 2 (мл) × масса животного (кг) × площадь ожоговой поверхности (%).

Дальнейшее исследование проводили на изолированном сердце для детального изучения состояния и функции миокарда. Изоляцию сердца осуществляли через 1 час после нанесения ожоговой травмы (II, III, IV, V, VI, VII, VIII группы), а в I группе – через 1 час после наркотизации. Перфузия изолированного сердца проводилась по методике Е. Т. Fallen и соавт. [5]. После 20-минутной стабилизации проводилась гипоксическая перфузия в течение 15 мин. Силловые и скоростные показатели работы левого желудочка (ЛЖ) изолированного сердца оценивались в конце периода стабилизации, а также на 5-й и 15-й мин гипоксической пробы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica 6.0. В связи с тем, что полученные результаты соответствовали нормальному распределению, были использованы методы описательной и параметрической статистики с расчетом t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Из данных, представленных в табл. 1, видно, что во II группе изменения работы миокарда проявлялись снижением систолического и повышением диастолического давления ЛЖ в конце периода стабилизации. В ходе гипоксической пробы эти параметры статистически значимо изменялись уже на 5-й мин.

В группах животных, получавших инфузионную терапию в течение часа после термической травмы, на всех этапах эксперимента показатели систолического давления ЛЖ были ниже, а диастолического давления ЛЖ – выше, чем в группе животных, не получивших термическую травму. Однако как систолическое, так и диастолическое давление в III–VIII группах отличалось от условной нормы меньше, чем во II группе, а в группах VII и VIII на некоторых этапах эксперимента показатели систолического и диастолического давления достоверно не отличались от показателей I группы. При этом в ходе гипоксической пробы в группах IV, VII и VIII значительное изменение показателей отмечалось лишь к 15-й минуте.

Таблица 1

Силовые показатели работы ЛЖ изолированного сердца ( $M \pm m$ )

Группы животных	Систолическое давление ЛЖ			Диастолическое давление ЛЖ		
	стабилизация	гипоксическая проба		стабилизация	гипоксическая проба	
		5 мин	15 мин		5 мин	15 мин
I (n=10)	75,9±5,2 <sup>^</sup>	51,2±4,7 <sup>^</sup>	37,7±4,2 <sup>^</sup>	4,0±0,3 <sup>^</sup>	5,1±0,3 <sup>^</sup>	12,0±0,9 <sup>^</sup>
II (n=15)	38,3±3,1 <sup>*</sup>	22,4±1,9 <sup>*</sup>	20,0±1,6 <sup>*</sup>	12,0±1,1 <sup>*</sup>	17,0±1,3 <sup>*</sup>	18,0±1,6 <sup>*</sup>
III (n=15)	42,6±3,7 <sup>^</sup>	25,4±2,2 <sup>*</sup>	24,1±3,3 <sup>*</sup>	10,8±0,8 <sup>*</sup>	15,5±1,2 <sup>*</sup>	16,8±1,4 <sup>*</sup>
IV (n=15)	61,3±5,8 <sup>^</sup>	36,7±4,0 <sup>^</sup>	32,1±3,6 <sup>^</sup>	7,1±0,6 <sup>^</sup>	9,3±0,7 <sup>^</sup>	13,5±1,1 <sup>^</sup>
V (n=15)	51,9±3,4 <sup>^</sup>	29,6±2,7 <sup>^</sup>	27,3±3,1 <sup>^</sup>	8,3±1,1 <sup>^</sup>	11,9±1,0 <sup>^</sup>	14,2±1,6 <sup>*</sup>
VI (n=15)	54,7±4,2 <sup>^</sup>	33,2±3,1 <sup>^</sup>	29,5±3,0 <sup>^</sup>	7,7±0,5 <sup>^</sup>	10,2±0,7 <sup>^</sup>	13,6±1,4 <sup>^</sup>
VII (n=15)	64,7±4,9 <sup>^</sup>	42,3±3,9 <sup>^</sup>	34,8±3,7 <sup>^</sup>	6,1±0,4 <sup>^</sup>	7,8±0,5 <sup>^</sup>	13,1±1,1 <sup>^</sup>
VIII (n=15)	70,2±6,8 <sup>^</sup>	48,1±4,6 <sup>^</sup>	36,7±3,3 <sup>^</sup>	4,8±0,3 <sup>^</sup>	6,4±0,5 <sup>^</sup>	12,5±0,9 <sup>^</sup>

Примечание.

\* p&lt;0,05 по сравнению с группой I;

^ p&lt;0,05 по сравнению с группой II;

° p&lt;0,05 по сравнению с группой III

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что скорость сокращения и скорость расслабления миокарда левого желудочка значительно снижаются в группе обожженных животных (группа II). Причем во время гипоксической пробы значительные изменения (более 50% от первоначального) происходят уже на 5-й мин. В группах животных, получавших инфузионную терапию, также происходит снижение скорости сокращения и скорости расслабления миокарда. В группах IV и VII скорость сокращения ЛЖ в конце периода стабилизации достоверно не отличалась от таковой в I груп-

пе, а в группе VIII статистически достоверно не отличались ни скорость сокращения, ни скорость расслабления миокарда ЛЖ в конце периода стабилизации. В ходе гипоксической пробы во всех группах животных, получивших термическую травму, наблюдалось значительное (более 60%) снижение скорости расслабления миокарда ЛЖ уже на 5-й мин гипоксической перфузии. Скорость сокращения миокарда ЛЖ в ходе гипоксической пробы изменялась меньше. В VII и VIII группах она статистически достоверно не отличалась от скорости сокращения миокарда ЛЖ I группы.

Таблица 2

Скоростные показатели работы ЛЖ изолированного сердца ( $M \pm m$ )

Группы животных	Скорость сокращения ЛЖ			Скорость расслабления ЛЖ		
	стабилизация	гипоксическая проба		стабилизация	гипоксическая проба	
		5 мин	15 мин		5 мин	15 мин
I (n=10)	1298±213 <sup>^</sup>	519±46 <sup>^</sup>	283±16 <sup>^</sup>	978±86 <sup>^</sup>	476±51 <sup>^</sup>	156±13 <sup>^</sup>
II (n=15)	632±71 <sup>*</sup>	302±28 <sup>*</sup>	102±14 <sup>*</sup>	579±64 <sup>*</sup>	157±17 <sup>*</sup>	57±4 <sup>*</sup>
III (n=15)	745±73 <sup>*</sup>	357±34 <sup>*</sup>	134±11 <sup>*</sup>	653±56 <sup>*</sup>	182±16 <sup>*</sup>	72±6 <sup>*</sup>
IV (n=15)	911±89 <sup>^</sup>	438±46 <sup>^</sup>	212±17 <sup>^</sup>	742±70 <sup>^</sup>	243±26 <sup>^</sup>	112±9 <sup>^</sup>
V (n=15)	786±74 <sup>*</sup>	389±41 <sup>*</sup>	178±21 <sup>^</sup>	700±67 <sup>*</sup>	199±15 <sup>^</sup>	84±6 <sup>^</sup>
VI (n=15)	893±79 <sup>^</sup>	420±37 <sup>^</sup>	195±17 <sup>^</sup>	726±66 <sup>*</sup>	215±22 <sup>^</sup>	99±7 <sup>^</sup>
VII (n=15)	1050±98 <sup>^</sup>	456±42 <sup>^</sup>	236±20 <sup>^</sup>	783±81 <sup>^</sup>	272±24 <sup>^</sup>	121±10 <sup>^</sup>
VIII (n=15)	1140±102 <sup>^</sup>	473±44 <sup>^</sup>	252±21 <sup>^</sup>	804±84 <sup>^</sup>	296±21 <sup>^</sup>	138±10 <sup>^</sup>

Примечание.

\* p&lt;0,05 по сравнению с группой I;

^ p&lt;0,05 по сравнению с группой II;

° p&lt;0,05 по сравнению с группой III

Изменения силовых (уменьшение систолического и нарастание диастолического давления левого желудочка) и скоростных (снижение скорости сокращения и скорости расслабления миокарда левого желудочка) показателей работы изолированного сердца в конце периода стабилизации во II группе позволяют говорить

о кардиодеперсии, формирующейся уже через 60 мин после нанесения термической травмы.

Инфузионная терапия в раннем периоде ожогового шока уменьшает повреждение сердца и улучшает показатели его работы, причем наибольший эффект отмечается в группах VII и VIII. Значительно выраженные в эксперименте нарушения

сократительной функции миокарда обожженных крыс уже на 5-й мин гипоксической пробы свидетельствуют об истощении механизмов компенсации работы сердца как следствии тяжелой термической травмы. Нельзя не отметить, что в ходе ожогового шока, в первую очередь, нарушаются процессы расслабления. Вероятно, это связано с большей энергозатратностью процессов расслабления миокарда по сравнению с процессами сокращения. В то же время, нарушение диастолической функции ЛЖ, проявляющееся увеличением диастолического давления левого желудочка и снижением скорости расслабления миокарда левого желудочка, ведет к нарастанию гипоксии, что неотвратимо ведет к усугублению повреждения кардиомиоцитов. В условиях значительного снижения толерантности миокарда крыс к гипоксии развитие диастолической дисфункции замыкает порочный круг. Однако в ряде групп (IV, VII и VIII) значительные изменения показателей работы изолированного сердца происходили лишь к 15-й мин гипоксической пробы, что свидетельствует об эффективности защиты миокарда крыс от повреждения в ходе ожогового шока и увеличении толерантности миокарда к гипоксии, а значит и уменьшению выраженности диастолической дисфункции.

Тяжелый ожог вызывает значительные изменения в организме — от гемодинамических сдвигов и гемоконцентрации до повреждения органов и тканей продуктами распада клеток [4]. В связи с этим повреждение сердца является закономерным следствием термической травмы. К основным патогенетическим факторам повреждения сердца следует отнести непосредственное токсическое действие на кардиомиоциты веществ, адсорбирующихся с обожженной поверхности, а также ишемическое повреждение миокарда в целом как следствие нарушения кислородтранспортной функции крови, неполноценной диастолы и повышенной нагрузки на сердечную мышцу при значительных гемодинамических нарушениях. Эти повреждения и обуславливают нарушение сократительной функции миокарда и повышение его чувствительности к гипоксии.

### Выводы

1. Ожоговая травма вызывает кардиодепрессию, что проявляется снижением систолического и значительным повышением диастолического давления, уменьшением скорости сокращения и расслабления миокарда, а также снижением устойчивости миокарда к гипоксии.

2. Инфузионная терапия, проводимая в раннем периоде ожоговой травмы, уменьшает повреждение кардиомиоцитов, улучшает как силовые, так и скоростные показатели работы изолированного сердца, приводит к увеличению толерантности кардиомиоцитов к гипоксии.

3. Экспериментально установлено, что оптимальными вариантами инфузионной терапии в раннем периоде ожоговой травмы были комбинации: Стерофундин изотонический + Венофундин, а также Стерофундин изотонический + Гелофузин.

### Литература

1. Адмакин А. Л. Осложнения ожоговой болезни, их причины и коррекция / А. Л. Адмакин, С. А. Петрачков // II съезд комбустиологов России. Сборник научных трудов. — М., 2008. — С. 97–98.

2. Вазина И. Р. Термическая травма: летальность, причины смерти, диагностические ошибки и ятрогенные осложнения / И. Р. Вазина, С. Н. Бутров, С. А. Бухвалов // II съезд комбустиологов России. Сборник научных трудов. — М., 2008. — С. 11–13.

3. Зильбер А. П. Этюды критической медицины / А. П. Зильбер. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 568 с.

4. Николаев С. Б. Иммунометаболические эффекты агонистов опиоидных рецепторов при экспериментальной ожоговой травме / С. Б. Николаев, Н. А. Быстрова, Ю. Д. Ляшев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2005. — № 3. — С. 16–23.

5. Fallen E. T. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat / E. T. Fallen, W. G. Elliott, R. Gorlin // J. Appl. Physiol. — 1967. — Vol. 22. — № 4. — P. 836–839.

Материал поступил в редакцию 09.02.2010 г.

УДК 616.72-002:616-092.9

© С. В. Белова, 2010

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АРТРИТА

### Simulation of experimental arthritis

С. В. Белова

S. V. Belova

Федеральное государственное учреждение «Саратовский Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий», г. Саратов, Россия

Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Russia

Контакт: Белова Светлана Вячеславовна sarniito\_bsv@mail.ru

Показана возможность моделирования экспериментального ревматоидного артрита с помощью нового способа (Патент РФ №2351021). Сопоставимость клинических проявлений, гематологических, цитологических, биохимических и гистоморфологических изменений у животных и больных



ревматоидным артритом, а также надежность и оперативность адекватного воспроизведения данной патологии позволяют рекомендовать новую модель для изучения патогенеза, совершенствования методов диагностики и апробации различных схем медикаментозной и немедикаментозной терапии ревматоидного артрита.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; патогенез; диагностика и лечение.

The possibility to model an experimental rheumatoid arthritis by means of a new method (Patent RU 2351021) is demonstrated. A good comparativeness of histological manifestations, hematological, cytological, biochemical and histomorphologic alterations by experimental animals and patients with rheumatoid arthritis as well as reliability and rapidity of an adequate reproduction of this pathology permits to recommend this new model for studying of pathogenesis, improving of diagnostic, methods and approving of various schemes (with and without medicaments) of therapy of rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis; pathogenesis; diagnostics and treatment.

**М**оделирование различных патологических состояний и заболеваний является важной проблемой экспериментальной биологии и медицины. Усовершенствование старых и разработка новых биологических моделей является по-прежнему актуальным вопросом. Поэтому представляется оправданным поиск путей усовершенствования модели ревматоидного артрита (РА), что позволит проводить изучение тонких патогенетических механизмов заболевания, а также проводить апробацию различных схем медикаментозной терапии.

**Цель исследования.** Разработка нового способа моделирования экспериментального артрита у кроликов.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование выполнено на 64 кроликах породы «Шиншилла Русская», весом 3,0–3,6 кг. Из них у 30 особей моделирование артрита осуществлялось по новому способу [1] (опытная группа), у 24 – по методу E. R. Pettipher с соавт., (1988) [6] (группа сравнения), 10 интактных (здоровых) кроликов составили группу контроля.

Моделирование экспериментального артрита по предлагаемому способу осуществлялось путем подкожного введения 4 мг антигена – овалбумина в 1 мл полного адьюванта Фрейнда в две точки (латерально и медиально) опытного коленного сустава. После этого в обработанную 5%-ным раствором йода краевую вену уха кролика вводился папаин в дозе 10 мг/кг массы тела. После проведения манипуляций места инъекций заклеивались бактерицидным пластырем. Затем на 12-е сутки после начала иммунизации стерильно в опытный коленный сустав животного вводилось 5 мг овалбумина в 1 мл физиологического раствора. Через 2–3 суток после этого наблюдалась картина выраженного артрита.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось с помощью внутривенного введения в краевую вену уха 1% раствора промедола в дозе 1 мл/кг массы тела животного. Все эксперименты на животных проводились в соответствии со стандартами Этического комитета и Хельсинкской декларации 1983 г.

Подтверждение формирования моделей экспериментального артрита проводилось с помо-

щью клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Клинические методы предусматривали осмотр, оценку состояния и поведения животного, определение массы тела животных, пальпацию и измерение окружности и объема движений в обоих коленных суставах. Инструментальные методы включали в себя тепловизионную термографию, объективно оценивающую наличие и выраженность воспалительных процессов в тканях коленных суставов животных. Лабораторные исследования состояли из гематологических (определение скорости оседания эритроцитов – СОЭ, уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоформулы); цитологических (определение общего цитоза и клеточного состава суставного содержимого); биохимических; иммунологических (определение циркулирующих иммунных комплексов) [2] и гистоморфометрических методов. Биохимические методы характеризовали состояние кислотно-основного равновесия по уровню лактата и pH крови, в сыворотке крови, также оценивали метаболизм протеогликанов соединительной ткани по общему содержанию гликозаминогликанов, определяемых по урановым кислотам и гексозам в сыворотке крови и фракционному составу с выделением их сульфатированных и несulfатированных форм в суставном содержимом коленных суставов [3]. Гистоморфометрическое исследование тканей коленных суставов (синовиальная оболочка, мениски, суставной хрящ, субхондральная кость) подтверждало картину данной патологии [5]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Medstat», предназначенных для обработки результатов медицинских и биологических наблюдений.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнительном анализе как новой, так и известной модели развивалась классическая картина заболевания с выраженной клинической симптоматикой. У кроликов отмечалось похудание, отказ от еды, пассивность поведения, выпадение волосяного покрова, местная (околосуставная) температурная реакция, что соответствовало и изменениям лабораторных показателей (табл. 1).

Таблица 1

*Результаты гематологического исследования экспериментальных животных ( $M \pm m$ )*

Показатели	Интактные кролики (n=10)	Опытная группа (n=30)	Группа сравнения (n=24)
СОЭ, мм/ч	2,80±0,20	6,40±0,31*	6,29±0,27**
Гемоглобин, г/л	124,30±0,80	118,22±1,04*	118,40±1,95**
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,04±0,10	3,26±0,05*	3,21±0,07**
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,60±0,11	11,19±0,11*	9,44±0,09**, ***
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,96±0,18	6,31±0,05*	6,87±0,09**, ***
Сегментоядерные нейтрофилы, %	42,60±0,81	53,93±0,46*	51,68±0,49**
Лимфоциты, %	47,80±0,84	32,13±0,37*	33,16±0,63**
Эозинофилы, %	1,63±0,21	2,48±0,06*	2,62±0,08**
Моноциты, %	3,44±0,12	4,49±0,07*	4,60±0,13**

Примечание.

\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между показателями интактных животных (норма) и животных опытной группы;

\*\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между показателями интактных животных и животных группы сравнения;

\*\*\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между показателями животных опытной группы и группы сравнения.

У всех экспериментальных животных с артритом отмечался выраженный синовит опытного правого коленного сустава, что подтверждалось результатами тепловизионного исследования, показавшего выраженную асимметрию температур опытного и симметричного коленного сустава, причем при моделировании экспериментального артрита по методу E. R. Pettipher с соавт. (1988) разница температур в среднем составила 1,2 °C, а при моделировании новым способом — 1,4 °C.

У кроликов развитие артрита сопровождалось общей активностью воспалительного процесса, которая определялась данными гематологического исследования. При обоих способах моделирования наблюдалось повышение СОЭ,

снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, изменение в лейкоформуле с увеличением количества палочко- и сегментоядерных элементов и моноцитов, уменьшением количества лимфоцитов (табл. 1).

Наличие местной активности воспаления подтверждалось достоверным повышением общего цитоза и изменением качественного состава клеточных элементов суставного содержимого, в котором определялись нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и рагоцитоподобные клетки с характерными включениями в цитоплазме, соответствующие рагоцитам у больных РА [4], причем в опытной группе с новой моделью изменение описанных показателей было более выраженным, чем в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 2

*Показатели содержимого суставной полости опытного коленного сустава экспериментальных животных ( $M \pm m$ )*

Показатели	Интактные кролики (n=10)	Опытная группа (n=30)	Группа сравнения (n=24)
Общий цитоз ( $10^9/л$ )	0,15±0,01	2,18 ±0,06*	2,20±0,07**
Нейтрофилы, встречаемость, %	9,51±0,11	57,02±0,65*	56,70±0,72**
Лимфоциты, встречаемость, %	8,43±0,10	44,95±0,42*	44,60±0,56**
Макрофаги, встречаемость, %	0	46,34±0,47*	43,63±0,45**
Рагоцитоподобные клетки, встречаемость, %	0	33,15±0,46*	33,13±0,78**

Примечание.

\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между показателями интактных животных (норма) и животных опытной группы;

\*\* достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между показателями интактных животных и животных группы сравнения.

У животных обеих групп имелось нарушение метаболизма протеогликанов, выражавшееся в нарастании уровня гликозаминогликанов сыворотки крови, определяемых по уоновым кислотам (в опытной группе —  $2,68 \pm 0,08 \text{ г} \times 10^{-2} / \text{л}$ , в группе сравнения —  $2,42 \pm 0,07 \text{ г} \times 10^{-2} / \text{л}$  при норме  $1,69 \pm 0,12 \text{ г} \times 10^{-2} / \text{л}$ ), а также гликозаминогликанов, определяемых по гексозам (в опытной группе —  $4,28 \pm 0,10 \text{ г} \times 10^{-2} / \text{л}$ , в группе сравнения —  $3,96 \pm 0,09 \text{ г} \times 10^{-2} / \text{л}$  при норме  $2,15 \pm 0,10 \text{ г} \times 10^{-2} / \text{л}$ ). При этом имелось снижение общего содержания гликозаминогликанов с одновременным нарастанием количества их сульфатированных фракций в суставном содержимом коленных суставов. Все это говорило о выраженных воспалительно-деструктивных процессах, происходящих в соединительной ткани, изменения которых в опытной группе и группе сравнения были сопоставимы.

Дополнительно выявлялись системные проявления заболевания в виде нарушений кислотно-основного равновесия с существенным статистически достоверным повышением содержания лактата как в опытной группе ( $19,28 \pm 0,30 \text{ ммоль/л}$  при норме  $10,94 \pm 0,16 \text{ ммоль/л}$ ), так и в группе сравнения ( $17,09 \pm 0,84 \text{ ммоль/л}$ ), на фоне снижения уровня pH крови в опытной группе до  $7,32 \pm 0,01$  при норме  $7,41 \pm 0,01$ , в группе сравнения — до  $7,34 \pm 0,01$ . В очаге воспаления кислотно-основное равновесие сдвигалось в сторону закисления с развитием метаболического ацидоза, развивающегося вследствие нарушения окислительно-восстановительных процессов, накопления продуктов перекисного окисления, а также возникающих электролитных сдвигов. При этом развивающийся в очаге воспаления ацидоз, не являясь фактором, инициирующим воспаление, способствовал сохранению и хронизации воспалительного процесса.

Кроме того, имелось статистически достоверное повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у животных опытной группы ( $21,20 \pm 1,00 \text{ у. е.}$ ) и группы сравнения ( $19,70 \pm 1,00 \text{ у. е.}$ ) по сравнению с показателями интактных животных ( $14,00 \pm 0,92 \text{ у. е.}$ ).

Гистоморфометрическое исследование подтверждало картину данного заболевания у животных, как при моделировании предлагаемым способом, так и при моделировании традиционным способом. При этом имелось утолщение параартикулярных тканей, разволокнение пучков коллагеновых волокон и слабая периваскулярная метахромазия, свидетельствующая о наличии мукоидного набухания — признака дезорганизации соединительной ткани. Определялась умеренно выраженная пролиферация фибробластов и слабая лимфоидноклеточная инфильтрация.

Синовиальная оболочка была утолщена и разрыхлена. Определялась очаговая пролифе-

рация синовиоцитов, выявлялась гиперплазия ворсин и пролиферация крупных молодых пиронинофильных форм фибробластов. Имелись воспалительно-экссудативные признаки — разрыхление поверхностного слоя. Определялся пролиферативный эндоваккулит. Из признаков дезорганизации соединительной ткани выявлялась периваскулярная метахромазия как результат усиленного синтеза гликозаминогликанов фибробластами и синовиоцитами, а также декомпозиции белково-углеводных комплексов основного вещества соединительной ткани. Обнаружен склероз, проявлявшийся периваскулярным фиброзом и уплотнением стромы субинтимального слоя. В менисках выявлялась пролиферация фибробластов, ослабление метахромазии глубоких зон и плазматические клетки.

В суставном хряще имелись дегенеративные изменения, типичные для РА у людей: очаговая потеря наружных слоев поверхностной зоны хряща, очаговое разволокнение поверхностной и частично основной зон, диффузная ортохромазия, свидетельствующая о выходе гликозаминогликанов, потеря хондроцитов и дистрофия оставшихся, что сопровождалось пиронинофилией и повышением активности кислой фосфатазы — маркерного фермента лизосом. Нарушение строения субхондральной кости проявлялось истончением субхондральной костной пластинки и трабекул, что свидетельствовало о потере костного вещества.

Предлагаемая модель РА позволяет формировать данную патологию в более короткие сроки за счет дополнительного использования внутривенного введения протеолитического фермента растительного происхождения папаина, приводящего к деградации белково-углеводных компонентов матрикса соединительнотканых суставных структур, что усиливает их воспалительную деструкцию. Дополнительное внутривенное введение папаина позволяет вводить смесь овальбумина и полный адъювант Фрейнда однократно, в отличие от модели Pettipher E.R. с соавт. (1988), что сокращает количество этапов за счет исключения повторной иммунизации и позволяет осуществлять введение овальбумина в полость коленного сустава на 12-е сутки с начала формирования модели, а не на 19-е, как описано в сравниваемой модели, что приводит к сокращению срока формирования модели до 15-ти суток.

Вывод. Таким образом, сопоставимость клинических проявлений заболевания у животных с артритом и больных РА, а также надежность и оперативность адекватного воспроизведения данной патологии позволяют рекомендовать предлагаемую модель (Патент РФ № 2351021) для изучения патогенеза, совершенствования методов диагностики и апробации различных схем медикаментозной и немедикаментозной терапии РА.

**Литература**

1. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А.И. Алферов // Лаб. дело. — 1984. — № 8. — С. 493–496.
2. Карякина Е. В. Клиническое значение определения гликозаминогликанов сыворотки крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите / Е. В. Карякина // Вопр. ревматологии. — 1982. — № 4. — С. 31–34.
3. Насонова В. А. Ревматические болезни. Руководство для врачей / В. А. Насонова, Н.В. Бунчук. — М.: Медицина, 1997. — 35 с.
4. Пат. № 2351021 РФ Способ моделирования экспериментального ревматоидного артрита / С. В. Белова, Е. В. Карякина, Е. А. Кистнер; заявитель и патентообладатель Саратовский Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии; опубл. 27.03.2009г., Бюл. № 9. — 5 с.
5. Шехтер А. Б. Оценка морфологических проявлений синовита у больных ревматоидным артритом: Методические рекомендации / А. Б. Шехтер, А. А. Крель, З. П. Ращупкин. — М., 1985. — 30 с.
6. Pettipher E. R. Leucocyte infiltration and cartilage proteoglycan loss in immune arthritis in the rabbit / E. R. Pettipher, B. Henderson, S. Moncada, // Br. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 95. — P. 169-176.

Материал поступил в редакцию 18.05.2010 г.

УДК 616.37-089.819843

© А. Н. Тарасов, 2010

## **ФОРМИРОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ЕЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ**

### **Pancreas graft formation depending on conditions of its blood supply**

**А. Н. Тарасов**

**A. N. Tarasov**

*Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово, Россия*

*Kemerovo State medical academy, Russia*

Контакт: Тарасов Андрей Николаевич tarassov@kuzbass.net

В экспериментальной работе представлен обзор литературных данных и результатов собственных исследований, посвященных возможностям формирования сегментарного трансплантата и выбора метода пересечения поджелудочной железы (ПЖ). Для этого изучали особенности ангиоархитектоники органа в зависимости от возраста, типа телосложения пациента. Материалы и методы исследования соответствуют строго определенным протоколам, на основании которых получены результаты о прямой зависимости ангиоархитектоники ПЖ от возраста, типов телосложения донора, что может быть применено в последующем в клинике заболевания ПЖ.

**Ключевые слова:** эксперимент; поджелудочная железа; ангиоархитектоника; трансплантация.

The literature and the results of own studies, which were devoted to the segment transplant forming opportunities and the method's choice of pancreas crossing were presented in the experimental work. In connection with the aim the features of organ angioarchitecture were studied in dependence on age and body type. The materials and the methods of this survey are in line with strictly determined protocols, out of which the results about pancreas angioarchitecture direct dependence on age and donor body type were done, which can be used in clinics of pancreas disease in future.

**Key words:** experiment; pancreas; angioarchitecture; transplantation.

**П**роблема лечения панкреатитов, остается крайне актуальной как в медицинском, так и в социальном аспекте. Сложности заболевания поджелудочной железы (ПЖ) и панкреатитов, в частности, заключаются в трудности комбинированного хирургического и консервативного лечения. Существенные успехи достигнуты в диагностике заболеваний ПЖ с использованием лучевых методов, компьютерной томографии [4, 5]. Внедрение эндоскопических методов диагностики и лечения болезней ПЖ позитивно повлияло на благопри-

ятный прогноз пациентов и их качество жизни, вместе с тем, остается много нерешенных вопросов в изучении диагностики и лечения панкреатитов, сахарного диабета, объемных, воспалительных и других заболеваний ПЖ [2, 6]. Развитие хирургии ПЖ, использование в хирургической практике, как обширных резекций органа, так и органосберегающих операций предъявляет высокие требования к методам дооперационной диагностики [1]. Несмотря на имеющийся опыт хирургического лечения ПЖ в настоящее время недостаточно проведено исследований, в резуль-



тате которых давалась бы сравнительная оценка различных способов трансплантации и резекции ПЖ в зависимости от условий ее кровоснабжения. При трансплантации ПЖ наряду с панкреатодуоденальным комплексом пересаживают сегментарный трансплантат ПЖ (Groth C. Y. et al., 1976) состоящий из тела и хвоста, с необходимостью сохранения экскреторной функции. При оперативных вмешательствах на ПЖ по поводу рака головки, головчатого панкреатита возникает необходимость для сохранения экскреторной ее функции, сохранить дистальный ее сегмент (тело и хвост), с его дренированием в кишку. И в том, и другом случае, при создании панкреатоеюнального анастомоза возникает его недостаточность с поступлением панкреатического и кишечного соков в брюшную полость и забрюшинное пространство, ведущее к тяжелым гнойным осложнениям (Sollinger H.W. et al., 1998). В связи с этим предложена окклюзия протока (Dubernard G. M. et al., 1978). Возможно, это объясняется особенностями кровоснабжения ПЖ из двух источников верхней брыжеечной артерии (ВБА) и селезеночной артерией (СА). Место пересечения ПЖ лежит как раз на границе этих двух зон кровоснабжения, и, вследствие индивидуальности строения сосудистой системы, можно предполагать, что одной из причин недостаточности панкреатоеюнального анастомоза является нарушение кровоснабжения. Современная хирургия ПЖ характеризуется активным поиском и применением органосберегающих операций: изолированная проксимальная резекция головки, тела и хвоста ПЖ. На выбор способа и объема резекции ПЖ оказывает влияние локализация патологического процесса. В литературе мы нашли разнородные данные о кровоснабжении этого участка ПЖ, в аспекте ее резекции и трансплантации (Привес М.Г., 1968;

Мясников А. Д., 1988; Волков В. Г., Катанов Е. С., 1990; Рылюк А. Ф., Холодный А. К., 2003).

Цель исследования. Изучение формирования трансплантата ПЖ в зависимости от условий ее кровоснабжения, возраста и антропометрических данных донора, для детального выбора безопасного места пересечения ПЖ.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование проводили в учреждении «Судебно-медицинской» экспертизы, по согласованию с руководителем и заведующем кафедрой. Для более точного и последовательного описания раздела были созданы протоколы с подробным описанием каждого метода и материала исследования. Использовали рентгенологическую установку Модель 10 П–9–01 №92, патологические исследования проводили по общепринятым правилам и положением о «Патологоанатомическом вскрытии», утвержденном Департаментом охраны здоровья населения Администрации Кемеровской области (1996 г.). Исследовали 52 трупа мужчин молодого и среднего возраста от 18 до 60 лет без признаков панкреатодуоденальных заболеваний в анамнезе. Кроме того, выделили две группы потенциальных доноров: Гр. А — из 24 трупов, в возрасте от 18 до 45 лет (молодые) и гр. Б из 28 трупов в возрасте 46–60 лет (пожилые). Применяли доступную медицинскую терминологию норма — и гиперстеник, а также классификацию ВОЗ по степеням ожирения. Изучали топографо-анатомические особенности без эвисцерации органов брюшной полости, затем с изъятием органов с окружающими их сосудами, жировой клетчаткой и мышечными тканями. Учитывали общие антропометрические данные: рост, конституциональные особенности строения тела, вес трупов (табл. 1). Группы были сопоставимы по численности, однако статистически значимо различались по возрасту, типу телосложения.

Таблица 1

*Характеристика групп, включенных в исследования трупов при рандомизации*

Характеристика	Группа А (n=24)	Группа Б (n=28)	p
Средний возраст	34,2±1,2	59,4±2,3	0,002
Рост (см)	171,2±3,2	169,5±3,9	0,46
Вес (кг)	69,3±3,4	82,4±3,2	0,05
Нормастеник	21	9	0,05
Гиперстеник	3	19	0,05
Сахарный диабет	0	0	0

После изъятия ПЖ определяли вес, размеры длины поперечника, два косых размера. Методами послойной анатомической препаровки тканей ПЖ после заполнения сосудов контрастными веществами, определяли зоны кровоснабжения ПЖ по границам распространения красителей, на рентгеновских снимках в трех проекциях (прямой, боковой, косой), особенности хирургической техники субтотальной резекции головки ПЖ, лигируя поджелудочно-двенадцатиперстную артерию. Определяли особенности локализации передней артериальной аркады,

образованной за счет слияния передне-верхней и передне-нижней поджелудочно-12-перстной артерии. Изучали расположение артериальной аркады в зависимости от топографо-анатомических особенностей ПЖ. Исследовали особенности кровоснабжения головки ПЖ с определением типов в зависимости от наличия, выраженности или отсутствия сосудистых аркад: а) хорошо выраженные сосудистые аркады; б) умеренно выраженные сосудистые аркады; в) отсутствие сосудистых аркад; г) наличие поперечных сосудов, пронизывающих ткань ПЖ, связанных или

несвязанных с основными сосудистыми стволами. Выявляли анатомические особенности основной типичной («первичной») коммуникативной артерии с определением ее диаметра и сопоставлением с анатомо-топографическими особенностями ПЖ. Определяли наличие или отсутствие «вторичных» коммуникативных артерий, проходящих в паренхиме железы и связь их с анатомо-топографическими особенностями ПЖ. Исследовали варианты расположения панкреатической части общего желчного протока с выполнением корреляционного анализа кровоснабжения ПЖ. На основании результатов полученных при исследовании обосновывали возможность и вероятность осложнений при частичной резекции ПЖ, в том числе развития портальной гипертензии. Обсуждали преимущества и недостатки изолированной резекции головки ПЖ, выполненной без пересечения перешейка с субтотальной резекцией головки ПЖ на основании топографо-анатомических особенностей и вариантов кровоснабжения ПЖ.

Статистический расчет производили на персональном компьютере IBM с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Для оценки антропометрических данных в различных подгруппах применяли параметрические (Стьюдента) и непараметрические критерии (Уилкоксона, Манна-Уитни). Статистический анализ различий между группами проводили с использованием однофакторного дисперсного анализа с последующей оценкой различий между группами с помощью критерии Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Дана. Корреляцию между переменными выявляли путем построения корреляционных матриц с расчетом коэффициентов Спирмэна и Пирсона. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$  [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Для достоверного установления морфологичес-

кой пригодности трансплантата ПЖ, состояние его кровеносных сосудов непосредственно до пересадки проводили ангиографию на этапе промывания сосудов трансплантатов или перфузии его с целью консервации, определяли влияние характера оттока крови из трансплантата ПЖ в воротную вену или в системную кровь. Математический анализ типов распределения поджелудочных ветвей селезеночных сосудов показал, что влияние возраста на экстра- и интрамуральные кровеносные сосуды ПЖ существенны: артериальные интенсивнее, чем венозные подвергались изменению инволютивного характера. Процесс проявления увеличения и ригидности экстраорганных сосудов приводил, вероятно, к их удлинению, извитости, приобретению спиралевидной формы в значительной степени в артериях. Существенно снижалась разница между проксимальными и дистальными диаметрами артерий, что, в свою очередь не могло не влиять на условия кровоснабжения ПЖ (изменялся угол конусности артерий). Параллельно с этим изменялись и интраорганные сосуды в сторону уменьшения их количества и просвета. Регистрировались выраженные межсосудистые анастомозы, т. е. объединение сосудистой сети органа, что подтверждало суженный просвет магистральных артерий, ухудшая его кровоснабжение. Статистические показатели данной работы показали, что инволютивные процессы с изменениями ангиоархитектоники ПЖ наиболее выражены после  $45,1 \pm 2,2$  лет (рис. 1).

Выявлены статистически значимые различия и сильная корреляционная зависимость между ухудшением ангиоархитектоники, наличием бессосудистых зон ПЖ с ожирением донора (общий вес донора по классификации ВОЗ соответствовал ожирению выше 1 степени): 3 против 19. Минимальные топографо-анатомические и сосудистые изменения патологи-

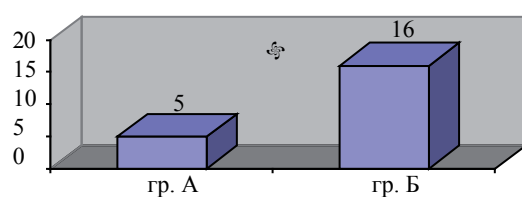


Рис. 1. Инволютивные процессы сосудов ПЖ в зависимости от типов телосложения (гр. А и гр. Б).  
Примечание.  $**p=0,0012$ ;  $*p=0,005$

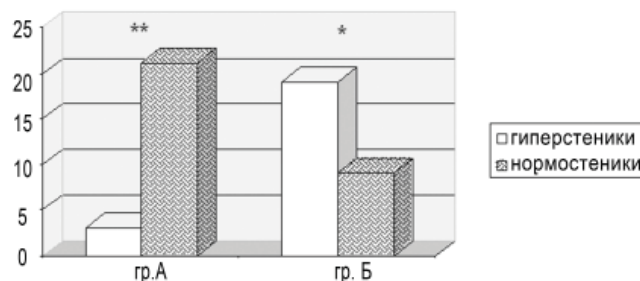


Рис. 2. Количество бессосудистых зон (гр. А и гр. Б)  
Примечание.  $*p=0,0012$

ческого характера выявляли у пациентов с нормостеническим типом телосложения (рис.2).

Проблема резекции ПЖ при любых операциях не только обусловлена возрастными особенностями ангиоархитектоники, но и вариантами топографической анатомии, исходными особенностями функции ПЖ. Тщательное изучение ангиоархитектоники трансплантата, выявление бессосудистых зон, вероятно, может способствовать успешному исходу сегментарной трансплантации ПЖ. Необходимо учитывать возраст донора, тип телосложения, топографо-анатомические особенности ПЖ.

#### Выводы

1. В выборе трансплантата ПЖ следует придерживаться, в первую очередь, особенностей ангиоархитектоники, которая зависит от многих причин, в том числе, от возраста донора.

2. Наиболее целесообразно изъятие трансплантата от донора в возрасте до 45 лет (молдых), что может способствовать более благоприятному исходу операции.

3. Наименее выражены патологические топографо-анатомические и сосудистые изменения у

нормостеников, что следует учитывать при выборе донора.

#### Литература

1. Данилов М. В. Хирургия поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. — М.: Медицина, 1995. — 512с.

2. Кокс Д. Прикладная статистика. Принципы и примеры / Д. Кокс, Э. Снелл. — М.: Мир, 1984. — 200с.

3. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике хирургических заболеваний поджелудочной железы / Ю. Г. Старков [и др.] // Хирургия. — 2008. — №1. — С.47–52.

4. Ariyama J. Endoscopic ultrasound and intraductal ultrasound in the diagnosis of small pancreatic tumors / J. Ariyama, M. Suyama, K. Satoh // Abdom Imaging. — 1998. — Vol. 23. — P. 380–386.

5. Penman I. D. Endoscopic ultrasound / I. D. Penman // Endoscopy. — 2001. — Vol. 33. — P. 940–948.

6. Saftoiu A. Endoscopic ultrasound elastography — a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution / A. Saftoiu, P. Vilman // J. Gastroenterol liver dis. — 2006. — Vol. 15. — №2. — P. 161–165.

Материал поступил в редакцию 26.02.2010 г.

УДК 613.6:677

© Коллектив авторов, 2010

## ОСЛОЖНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ КОНТАКТНОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

### Complications of percutaneous nephrolithotripsy

Б. К. Комяков, Б. Г. Гулиев, Р. Г. Шиблиев, М. Ю. Алексеев

B. K. Komayakov, B. G. Guliev, R. G. Shibliyev, M. Yu. Alekseev

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

Контакт: Комяков Борис Кириллович. komayakovbk@mail.ru

Оперировано 458 больных с камнями почек. Перкутанная нефролитотрипсия в виде монотерапии была эффективной у 88,6 % больных, у 11,4 % проводилась дистанционной литотрипсии по поводу резидуальных камней. Только у одного пациента не удалось раздробить крупный рецидивный камень лоханки левой почки. В данном случае была выполнена пиелолитотомия. Различного рода осложнения развились у 38 (8,3%) больных. Летальных исходов не было. Серьезные осложнения, которые потребовали проведения активных лечебных пособий, имели место у 6 (1,3%) пациентов.

**Ключевые слова:** камни почек; перкутанное лечение; осложнения.

Results of percutaneous treatment of 458 patients with renal stones. From them open surgical interventions are made 157 (68,3%), endoscopic treatment — 52 (22,6%) and nephroectomy — 21 (9,1%) to the patient. The good long-term results plastic interventions on ureteropelvic junction have been received at 114 (82,6%), after endoscopic interventions only at 39 (75,0%) patients. Percutaneous interventions are shown at secondary strictures of ureteropelvic junction, when performance of open surgical interventions are technically inconvenient, and at patients with a unique kidney are very dangerous.

**Key words:** renal stones; percutaneous treatment; complication.

В настоящее время основными методами лечения больных нефролитиазом являются дистанционная и перкутанная контактная литотрипсия. Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) является малоин-

вазивной операцией, однако после нее, как и при любом оперативном вмешательстве, могут возникать различные, в ряде случаев жизненно опасные, осложнения [1–3, 5, 7]. Данная операция подразумевает создание в поясничной

области пункционного доступа к почке, расширение хода, проведение по нему нефроскопа с последующим контактным дроблением камня и удалением его фрагментов. Возникающие при этом осложнения травматического характера, такие как повреждения межреберной артерии и сосудов почечной паренхимы, перфорация плевральной полости и ранение рядом расположенных органов кишечника являются одними из серьезных осложнений перкутанной нефролитотрипсии. Повреждение сегментарных почечных сосудов во время создания нефростомического канала может привести к развитию интенсивного кровотечения, требующего порой активного вмешательства для его остановки, вплоть до нефрэктомии [1, 3, 5, 6]. По данным различных авторов в 2–4% случаев для коррекции постгеморрагической анемии после ПНЛ приходится проводить гемотрансфузию. Однако при повреждении крупного сосуда почки кровотечение носит интенсивный характер, и при неэффективности консервативного лечения возникает необходимость в оперативном пособии. Методом выбора при этом является выполнение реновазографии с суперселективной эмболизацией поврежденного сосуда. Так Looser С. и соавт. выполнили ангиографию у 6 пациентов с профузной гематурией после перкутанной нефростомии и нефролитотомии [6]. У 3 из них было выявлено повреждение сосудов с подтеканием контрастного вещества в нефростомический канал или почечную паренхиму. У трех других больных была выявлена одна или более псевдоаневризмы с артериовенозной фистулой или без нее. Все больные были успешно пролечены с помощью суперселективной эмболизации периферических сосудов с максимальным сохранением почечной паренхимы. E. Gremmo et al. у 18 (2,3%) из 772 пациентов после ПНЛ наблюдали выраженные геморрагические осложнения [3]. По поводу геморрагических осложнений 32 больным была выполнена нефрэктомия, а остальным 15 проведена почечная ангиография. При реновазографии у 3 пациентов диагностированы артериовенозные фистулы, у 8 ложные аневризмы и у 2 артериоларные повреждения. Все эти сосудистые повреждения были успешно ликвидированы путем суперселективной эмболизации. Сравнивая две группы больных после ПНЛ с геморрагическими осложнениями и без них, авторы не обнаружили никаких факторов риска, поэтому, по их мнению, вероятность кровотечения после ПНЛ невозможно предсказать. Селективная эмболизация позволяет ликвидировать кровотечение и в настоящее время является операцией выбора в лечении подобных осложнений.

Опасность повреждения плевральной полости при пункции полостной системы почки под XII ребром очень низка. Но при создании доступа к почке в XI и X межреберьях увели-

чивается возможность подобного осложнения и развития пневмо— или гидроторакса. Большинство авторов наблюдали торакальные осложнения во время пункции верхней чашечки при манипуляциях в X межреберье [1, 10, 13]. Так, D. L. Narasimham et al. наблюдали подобные травмы у 3 из 53 больных с доступом в XI и X межреберьях через верхнюю, среднюю и нижнюю чашечки [8]. Гидро— и пневмоторакс, потребовавшие лечения, имели место у 2 из 3 пациентов при доступе в X межреберье через верхнюю чашечку в сочетании с неправильным использованием кожуха и/или нефростомического дренажа.

К редким осложнениям ПНЛ можно отнести перфорацию кишки с развитием свища [12, 13], повреждение селезенки с последующей спленэктомией [4] и развитие уросепсиса [7]. J. H. Wang и соавт. описывают два случая пилелодуоденальной фистулы [12]. У одного больного свищ развился после ПНЛ камня правой почки, а у другого фистула возникла спонтанно, как следствие ренального и параренального абсцесса справа.

**Цель исследования.** Изучение возможных осложнений перкутанной нефролитотрипсии и способов их лечения.

**Материалы и методы исследования.** С 1999 по 2009 годы ПНЛ выполнена нами 458 пациентам. При единичных крупных ( $\geq 30$  мм), множественных и коралловидных камнях почек (K1, K2) ПНЛ применяли в виде монотерапии, а при коралловидных камнях (K3, K4) ее сочетали с дистанционной литотрипсией (сэндвич-терапия). У 440 (96,0%) больных произведено по одному, у 5 (1,1%) — по два вмешательства на пораженной почке, у 13 (2,9%) больных с двусторонним нефролитиазом — на каждой почке. Только у 18 (3,9%) больных ПНЛ произведена в два этапа. Этим пациентам первым этапом выполнялась пункционная нефростомия в связи с обострением обструктивного пиелонефрита. После купирования воспалительных явлений в почке и стабилизации общего состояния пациента вторым этапом производилось контактное разрушение камней. У 56 (12,2%) пациентов ПНЛ сочеталась с коррекцией инфракалькулезной обструкции: эндопиело— и уретеротомия. У 406 (88,6%) пациентов ПНЛ выполнялась как монотерапия, а у 52 (11,4%) больных — в сочетании с дистанционной литотрипсией.

Операция выполнялась в положении Сельдингера на животе под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Пункция полостной системы почки в основном производилась через нижнюю чашку под XII ребром. При высоком расположении почки, наличии камня в верхней группе чашек операцию выполняли в XI или X межреберьях. После контактного дробления камня его фрагменты удалялись щипцами. Операция обычно заканчивалась установкой



нефростомического дренажа. Но в последнее время при неосложненных операциях и отсутствии гематурии старались дренаж не устанавливать. После операции проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия.

Результаты исследования и их обсуждение. ПНЛ в виде монотерапии была эффективной у 88,6% больных, у 11,4 % проводилась дистанционная литотрипсия по поводу резидуальных камней. Только у одного пациента не удалось раздробить крупный рецидивный камень лоханки левой почки. В данном случае была выполнена пиелолитотомия. Различного рода осложнения развились у 38 (8,3%) больных. Летальных исходов не было. Серьезные осложнения, которые потребовали проведения активных лечебных пособий, имели место у 6 (1,3%) пациентов. Интенсивное кровотечение мы наблюдали у трех пациентов. У одного из них на фоне кровотечения развилась тампонада полостной системы почки. Производилась повторная нефроскопия с удалением сгустков крови и тампонада свища баллонным сосудистым катетером. У второй больной имело место кровотечение в забрюшинное пространство, хотя из нефростомы вытекала моча без примеси крови. Ей выполнена лумботомия, выявлен небольшой дефект ветви почечной артерии, который был ушит. У третьего пациента консервативные методы лечения кровотечения эффекта не дали, выполнена реновазография с селективной эмболизацией сегментарного сосуда. Приводим данное клиническое наблюдение.

Больной С., 55 лет, поступил в клинику 12.04.2005 года с диагнозом «Мочекаменная болезнь, рецидивные камни левой почки». В анамнезе пиелолитотомия и ПНЛ слева. По данным ультразвукового исследования и экскреторной урографии в нижней чашечке левой почки обнаружен камень 8 мм, а в лоханке — 1,9 см. При поступлении выполнены клинический анализ крови (эритроциты —  $5,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 166 г/л, гематокрит — 49,4%, лейкоциты —  $9,8 \times 10^9/л$ , СОЭ — 6 мм/ч) и дру-



Рис. 1. Антеградная пиелуретерограмма больного С., 55 лет, после ПНЛ

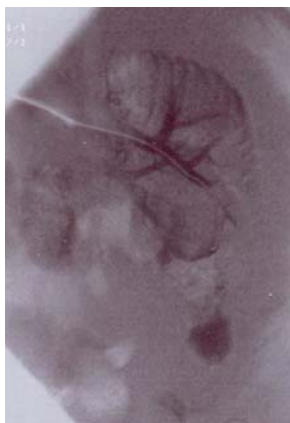


Рис. 2. Реновазография слева того же больного. Визуализируется затек контрастного вещества из поврежденного сосуда в полостную систему почки



Рис. 3. Антеградная пиелуретерограмма после эмболизации поврежденного сосуда. Полостная система почки не расширена, мочеточник проходим, сгустков крови нет

гие лабораторные исследования. 22.04.2005 г. больному выполнена повторная ПНЛ слева, удалены конкременты из нижней чашечки и лоханки левой почки, установлен нефростомический дренаж 24 Шр. В послеоперационном периоде больной получал антибактериальную и инфузионную терапию. Диурез по нефростоме был адекватным, моча незначительно окрашена кровью. Через несколько дней нефростомический дренаж удален. После этого началось кровотечение, приведшее к тампонаде полостной системы почки, мочеточника и мочевого пузыря сгустками крови (рис. 1).

Полостная система почки и мочеточник представлены сгустками крови. Кровотечение было остановлено повторной установкой дренажа, отмыты сгустки крови из лоханки и мочевого пузыря. Больному неоднократно проводилась гемотрансфузия. Несмотря на тампонаду свища дренажом, периодически наблюдались эпизоды кровотечения, поэтому было решено эмболизировать кровоточащий сосуд. 04.05.2005 г. выполнена реновазография, во время которой выявлена поврежденная артерия и затек контрастного вещества из нее в полостную систему почки (рис. 2).

Проведена суперселективная эмболизация сегментарной почечной артерии. После данного вмешательства кровотечение прекратилось. При контрольной антеградной пиелографии сгустки крови в полостной системе почки не визуализируются, мочеточник проходим, не расширен (рис. 3). Нефростомический дренаж удален на 3-и сутки, больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

В данном клиническом случае селективная эмболизация кровоточащего сосуда позволила ликвидировать кровотечение, избавить больного от открытого оперативного пособия и возможной нефрэктомии. Повторная лумботомия на фоне постгеморрагической анемии и тяжелого состояния больного была крайне рискованным вмешательством.

К редким осложнениям ПНЛ можно отнести повреждение плевральной полости и органов брюшной полости. Наиболее серьезным из них является перфорация плеврального синуса с развитием пневмо- или гидроторакса. Данное осложнение мы наблюдали у трех пациентов. Приводим одно из этих клинических наблюдений.

Больная Т., 50 лет, поступила в нашу клинику в плановом порядке с диагнозом «Мочекаменная болезнь, камень левой почки» 24.06.2004 г. для оперативного лечения. При обследовании по данным ультразвукового исследования и экскреторной урографии выявлен крупный камень верхней чашки левой почки диаметром 25 мм. Показатели лабораторных анализов крови в пределах нормы, в моче умеренная лейко- и эритроцитурия.

30.06.2004 г. больной выполнена ПНЛ слева. При этом пункция полостной системы почки производилась в X межреберье по задней аксиллярной линии прицельно на камень. Конкремент был успешно удален и после этого произведена инфундибулотомия. При извлечении кожуха и установке дренажа отмечалось выделение воздуха через свищ. Схематическое изображение генеза повреждения плевральной полости при ПНЛ показано на рис. 4.

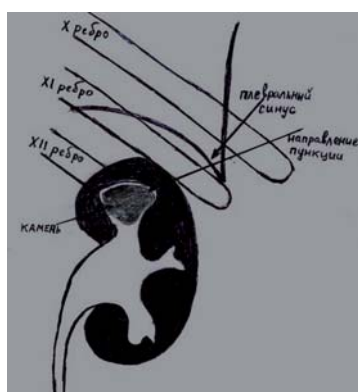


Рис. 4. Схематическое изображение повреждения плевральной полости при ПНЛ через верхнюю чашку почки.

По данным рентгенографии легких у больной был диагностирован левосторонний гидроторакс. Плевральная полость была пунктирована в VII межреберье (эвакуировано около 800 мл промывной жидкости с примесью крови). Проводилась противовоспалительная терапия. Вначале была удалена нефростома, а после закрытия мочевого свища — и плевральный дренаж. Больная в удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторное лечение. При контрольном обследовании через год после операции функция почек удовлетворительная, изменений на рентгенограмме легких нет.

В данном случае пункция верхней чашки и так анатомически изначально высоко расположенной левой почки в X межреберье осложнилась повреждением плевральной полости и развитием гидроторакса. Но своевременная диагностика и

адекватные лечебные манипуляции позволили избежать развития тяжелых последствий.

**Заключение.** Суперселективная эмболизация является безопасным и эффективным методом лечения кровотечения при повреждении сегментарной почечной артерии во время ПНЛ.

Повреждения плевральной полости можно избежать, идентифицируя задненижний край легкого при рентгенологическом контроле во время пункции. Рациональное использование кожуха и нефростомического дренажа позволяет успешно закрыть дефект плевральной полости.

#### Литература

1. Мартюв А.Г. Рентген-эндоскопические методы диагностики и лечения заболеваний почек и верхних мочевых путей (суправезикальная эндouroлогия). Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 76 с.
2. Cortellini P. Major complications of percutaneous nephrolithotripsy (PCNL). Analysis of our cases / P. Cortellini, A. Frattini, S. Ferretti // Minerva Urol Nefrol. — 1997. — Vol. 49. — № 4. — P. 203–236.
3. Gremmo E. Hemorrhagic complications during percutaneous nephrolithotomy. Retrospective studies of 772 cases / E. Gremmo, P. Ballanger, B. Dore // Prog Urol. — 1999. — Vol. 3. — P. 460–463.
4. Kondas J. Splenic injury: a rare complication of percutaneous nephrolithotomy / J. Kondas, E. Szentgyorgyi, L. Vaczi // Int. Urol. Nephrol. — 1994. — Vol. 26. — № 4. — P. 399–404.
5. Konishi T. Renal pseudoaneurysm successfully treated by superselective embolization as a complication of percutaneous nephrolithotomy: report of a case / T. Konishi, M. Kokuho, M. Narita // Hinyokika Kyo. — 1991. — Vol. 37. — № 10. — P. 1299–1302.
6. Looser C. The catheter embolization of acute hematuria after percutaneous nephrostomy and nephrolitholapaxy / C. Looser, J. Triller, D. Ackermann // Rofo. — 1992. — Vol. 157. — № 5. — P. 490–494.
7. Nakata F. Septic attack during percutaneous nephrolithotripsy under epidural anesthesia / F. Nakata, H. Yamamoto, M. Okada // Masui. — 1993. — Vol. 42. — № 6. — P. 931–932.
8. Narasimham D.L. Percutaneous nephrolithotomy through an intercostal approach / D. L. Narasimham, B. Jacobsson, P. Vijayan // Acta Radiol. — 1991. — Vol. 32. — № 2. — P. 162–165.
9. Patel A. Air travel and thromboembolic complications after percutaneous nephrolithotomy for staghorn stone / A. Patel, G.J. Fuchs // J. Endourol. — 1998. — Vol. 12. — № 1. — P. 51–53.
10. Radecka E. Complications associated with percutaneous nephrolithotripsy: supra- versus subcostal access. A retrospective study / E. Radecka, M. Brehmer, K. Holmgren // Acta Radiol. — 2003. — Vol. 44. — № 4. — P. 447–451.
11. Ugras M. Severe renal bleeding caused by a ruptured renal sheath: case report of a rare complication of percutaneous nephrolithotomy / M. Ugras, A. Gunes, C. Baydinc // BMC Urol. — 2002. — Vol. 18. — № 1–2. — P. 10.
12. Wang J. H. Pyeloduodenal fistula: report of 2 cases / J. H. Wang, J. H. Chiang, T. Chang // J. Formos. Med. Assoc. — 1990. — Vol. 89. — № 12. — P. 1111–1114.
13. Wolf J. S. Management of intraoperatively diagnosed colonic injury during percutaneous nephrolithotomy / J. S. Wolf // Tech Urol. — 1998. — Vol. 4. — № 3. — P. 160–164.

Материал поступил в редакцию 17.11.2009 г.  
УДК 616-005.4:59.086

© Коллектив авторов, 2010

## МЕТАБОЛИЗМ АМИНОТИОЛОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС КРЫС В УСЛОВИЯХ ОДНОСТОРОННЕЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ

### Methabolism of aminothiols and antioxidant status in rats under experimental renal ischemia

Л. А. Александрова<sup>1,2</sup>, А. А. Жлоба<sup>1,2</sup>, Э. Л. Блашко<sup>1,2</sup>, С. Г. Чефу<sup>1,2</sup>, Н. В. Кузьменко<sup>2</sup>, В. А. Цырлин<sup>1,2</sup>  
L. A. Alexandrova,<sup>1,2</sup> A. A. Zhloba,<sup>1,2</sup> E. L. Blashko,<sup>1,2</sup> S. G. Chefu,<sup>1,2</sup> N. V. Kuzmenko,<sup>2</sup> V. A. Tsirlin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg Pavlov State Medical University, St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Александрова Людмила Александровна. alexandroval@spmu.rssi.ru

В условиях хронической односторонней ишемии почки крыс выявлено изменение антиоксидантного статуса, выражавшееся в активации супероксиддисмутаза, снижении SH-групп в почках и плазме крови опытных крыс. Увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы в ишемизированной почке носило локальный характер и отрицательно коррелировало с активностью супероксиддисмутаза и уровнем SH-групп. Наиболее значительные изменения метаболизма тиолов выражались в устойчивой гипергомоцистеинемии, которая положительно коррелировала с уровнем малонового диальдегида и отрицательно коррелировала с уровнем SH-групп в ишемизированной почке.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия; антиоксидантный статус; экспериментальная ишемия; почки крысы.

The present study examined the relationship between aminothiol metabolism and antioxidant status in plasma and kidney after one-sided ischemia of rat kidney. The experimental date showed stable intermediate hyperhomocysteinemia, which positive correlated with malonyl dialdehyde concentration and negative correlated with SH-groups concentration in the ischemic kidney. The increased gamma-glutamyl transferase activity and superoxide dismutase activity negatively correlated in ischemic kidney.

**Key words:** hyperhomocysteinemia; antioxidant status; ischemia; kidneys.

Ишемия почки является фактором риска образования тромбов, выраженной артериальной гипертензии, при наличии почечных камней, нарушающих лимфо- и кровотоки и при трансплантации почки [3]. Это делает актуальным изучение механизмов ишемического повреждения. Внутриклеточный оксидативный стресс с повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК), как следствие ишемии, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции. В то же время известно, что гипергомоцистеинемия (ГГци) является независимым атерогенным фактором. Интенсивный метаболизм гомоцистеина (Гци) в почках у здоровых людей и распространенность ГГци при хронических болезнях почек [6] позволяют предположить его важную роль в механизмах постишемической дисфункции почек и развитии реноваскулярной гипертензии. В избыточной концентрации Гци плазмы генерирует оксидативный стресс [8], являясь прооксидантным фактором.

Гамма-глутамил трансфераза (ГГТ), ключевой фермент катаболизма глутатиона, имеет высокую активность в печени и почках. В последнее время широко обсуждается участие ГГТ

в процессах свободно-радикального окисления (СРО), развитии сердечно-сосудистых заболеваний [9], ее роль в качестве маркера метаболического синдрома [5].

**Цель исследования.** Выяснение соотношения аминотиолов, активности ГГТ и оценка антиоксидантного статуса (АОС) в плазме крови и тканях крыс в условиях хронической ишемии одной почки.

**Материалы и методы исследования.** Работа была проведена на лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Контролем служила группа ложно оперированных крыс. Операция по установке зажима на левую почечную артерию и ложно оперативное вмешательство проводились по стандартной методике [5].

Содержание экспериментальных животных и все манипуляции на них проведены в соответствии с требованиями Этического комитета СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, разработанными на основе Хельсинкской Декларации.

Через два месяца всем крысам в условиях свободного поведения проводилась прямая регистрация среднего артериального давления и



межсистолического интервала с использованием автоматической установки и программы Kardio plus [2]. В условиях эфирного наркоза у крыс извлекали почки, печень и кровь (плазму отделяли при стабилизации крови цитратом натрия) и хранили в холодильнике при  $-80^{\circ}\text{C}$  до начала анализа. Биохимические исследования проводили в плазме крови и в 10%-х гомогенатах органов, приготовленных в 0,154 М растворе KCl. Уровень общего гомоцистеина (оГци), цистеина (Цис), глутатиона (Глу) и малонового диальдегида (МДА) определяли методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent-1100 по методу [10]. Концентрацию свободных тиоловых групп (SH) определяли спектрофотометрическим методом с ДТНБ [1], активность ГГТ с помощью набора реагентов (Vital Diagnostics, Санкт-Петербург), активность супероксиддисмутазы (СОД) в реакции с кверцетином [1]. Результаты исследования обработаны с помощью пакета стандартных статистических программ SPSS for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение. Гипертензия у ишемизированных крыс достигала максимальной величины на 4-й неделе после постановки зажима, уровень систолического артериального давления (АД) поднимался

до  $172,1 \pm 20$  мм рт.ст. при средних показателях  $119,6 \pm 7,54$  в контрольной группе. Однако корреляции АД ни с одним из исследованных показателей в почках и плазме крови не выявлено.

В содержании оГци, Цис, Глу, SH, МДА, активности СОД и ГГТ в правой и левой почке крысы ложно оперированной группы различий не было, поэтому контролем служили средние величины показателей обеих почек.

В группе опытных животных (табл. 1) наблюдалось повышение (примерно на 40%) содержания оГци как в интактных, так и в клипированных почках по сравнению с его уровнем в контрольной группе. При этом в опытной группе различий по уровню оГци в ишемизированной и интактной почках не наблюдали. Содержание Цис в интактной почке животных опытной группы существенно не изменялось по сравнению с данными контрольной группы, но в клипированной почке было ниже примерно в 1,5 раза, чем в интактной почке и в почках животных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Несмотря на снижение уровня Цис, предшественника Глу, в ишемизированной почке, содержание Глу в ней оставалось в пределах контрольных величин.

Таблица 1

*Содержание оГци, Цис и SH-групп (мкмоль/г ткани), активность ГГТ (У/г ткани), СОД (У/мг белка ткани) в клипированной и интактной почке опытных и контрольных крыс*

Объект исследования	оГци	Цис	SH	ГГТ	СОД
Клипированная почка (n=11)	$0,127 \pm 0,0039$ $p_1 < 0,05$	$2,72 \pm 0,42$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$1,0 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$	$0,446 \pm 0,078$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$17,0 \pm 1,56$ $p_1 < 0,01$
Интактная почка (n=11)	$0,116 \pm 0,0028$ $p_1 < 0,05$	$4,57 \pm 0,35$	$1,15 \pm 0,14$ $p_1 < 0,05$	$0,132 \pm 0,0156$	$13,66 \pm 1,13$ $p_1 < 0,01$
Почки контроль (n=16)	$0,087 \pm 0,008$	$4,09 \pm 0,06$	$1,69 \pm 0,20$	$0,138 \pm 0,0158$	$3,34 \pm 0,12$

Примечание.  $p_1$  — уровень достоверности различий по сравнению с контролем (ложно оперированные животные),  $p_2$  — уровень достоверности различий по сравнению с интактной почкой опытных крыс.

При исследовании АОС статистически значимые различия были выявлены для SH, ГГТ и СОД (табл. 1) при неизменном среднем уровне МДА в почках опытных крыс. Содержание SH как в интактной, так и ишемизированной почках было достоверно снижено, примерно, в 1,6 раз по сравнению с контролем. Снижение общих SH-групп в обеих почках, вероятно, происходило за счет снижения свободного Цис, и возможного окисления Гци и SH-групп свя-

занных с белком. В ишемизированной почке наблюдали увеличение активности ГГТ в 3,4 раза по сравнению с интактной почкой и в 3,3 раза по сравнению с контролем. Активность СОД была увеличена по сравнению с контролем в обеих почках опытных крыс, примерно, в 5 раз.

В плазме крови (табл. 2) опытных крыс нарушение метаболизма тиолов выражалось в увеличении концентрации как оГци, так и оЦис.

Таблица 2

*Содержание оГци, Цис и SH-групп (мкмоль/л плазмы), активность ГГТ (У/л плазмы), СОД (У/мл плазмы) в плазме крови опытных и контрольных крыс.*

Объект исследования	оГци	Цис	SH,	ГГТ	СОД
Плазма крови опытных крыс (n=11)	$6,39 \pm 0,29$ $p_1 < 0,05$	$219,6 \pm 11,8$ $p_1 < 0,05$	$82,6 \pm 2,13$	$2,76 \pm 0,2$	$29,7 \pm 0,18$
Плазма крови контроль (n=8)	$4,7 \pm 0,9$	$192,4 \pm 6,3$	$90,5 \pm 3,54$	$2,38 \pm 0,14$	$28,95 \pm 0,36$

Примечание.  $p_1$  — уровень достоверности различий по сравнению с контролем (ложно оперированные животные),  $p_2$  — уровень достоверности различий по сравнению с интактной почкой опытных крыс.



Достоверных изменений активности СОД, ГГТ, Глу, SH и МДА не наблюдалось, однако корреляционный анализ данных с использованием критерия Спирмана выявил ( $p < 0,01$ ) положительную связь гипергомоцистеинемии с уровнем МДА и отрицательную связь с концентрацией SH в плазме крови опытных животных. Установлена отрицательная корреляция повышения активности ГГТ с уровнем SH ( $p < 0,01$ ) и активностью СОД в плазме крови ( $p < 0,01$ ) в ишемизированной почке.

В печени животных опытной и контрольной групп по уровню аминотиолов и показателям СРО различий не было выявлено. Значительная активация СОД, по-видимому, объясняется интенсификацией СРО в почках опытных крыс. Адаптационная реакция СОД носит локальный характер и представляется адекватной, поскольку в плазме крови ее активность и уровень МДА остаются в пределах контрольных величин. ГГТ широко представлена в тканях организма человека и особенно высока в почках и печени. ГГТ расщепляет восстановленный Глу из внеклеточного пространства с высвобождением Цис, который свободно проходит через мембрану клетки и реутилизируется для синтеза восстановленного Глу внутри клетки. Таким способом осуществляется снабжение клетки Глу, основным небелковым клеточным антиоксидантом, и выполняется антиоксидантная функция этого фермента.

Исследования последних лет указывают на возможность образования избыточных количеств АФК в процессе действия ГГТ, объясняя этот эффект способностью цистеинилглицина, одного из продуктов ГГТ-активности, восстанавливать  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$ , который, в свою очередь, провоцирует генерацию АФК. Прооксидантное действие ГГТ подтверждено интенсификацией ПОЛ, окислением белковых тиолов, активацией факторов транскрипции [4]. Тем не менее, вопрос о роли ГГТ в процессах СРО еще далек от решения. В данном исследовании, при отсутствии корреляции активности ГГТ с МДА установлена отрицательная корреляция активности ГГТ и СОД, а также SH в ишемизированной почке, что свидетельствует об участии ГГТ в процессах СРО при ишемическом повреждении почек.

**Заключение.** В условиях хронической ишемии почки наблюдали признаки изменения АОС в почках опытных крыс, выражавшиеся в значительной активации СОД, снижении SH-групп при неизменном уровне МДА в почках и плазме крови опытных крыс. Увеличение активности ГГТ в ишемизированной почке носило локальный характер и коррелировало с изменением АОС. Наиболее значительные изменения метаболизма тиолов выражались в устойчивой гипергомоцистеине-

мии, вызванной угнетением функции одной из почек. Положительная корреляция уровня оГци с повышением концентрации МДА в плазме крови у ишемизированных крыс указывает на прооксидантное действие гомоцистеина.

#### Литература

1. *Александрова Л. А.* Оценка антиоксидантной эффективности фитотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией / Л. А. Александрова, М. Л. Поспелова, О. Д. Барнаулов // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. — 2000. — Т. 7, № 4. — С. 73–77.
2. *Королев Д. В.* Программный комплекс для исследования зависимости артериального, перфузионного давления и сигнала ЭКГ от различных воздействий / Д. В. Королев, И. В. Александров, Д. Л. Сонин, М. М. Галагудза // В сб. «Математические методы в технике и технологиях ММТТ — XV». — Тамбов: Тамбовский государственный технический университет — 2002. — Т. 7. — С. 155–156.
3. *Чиж А. С.* Нефрология в терапевтической практике / А. С. Чиж. — М.: Высшая школа, 1998. — 557 с.
4. *Dominici S.* Prooxidant reactions promoted by soluble and cell-bound gamma-glutamyltransferase activity / S. Dominici, A. Paolicchi, A. Corti, E. Maellaro // Methods enzymol. — 2005. — Vol. 401. — P. 484–501.
5. *Hell F.* Angiotensin II-induced calcium signaling in the afferent arteriole from rats with two-kidney, one-clip hypertension / F. Hell, Q. B. Vagnes, B. M. Iversen // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2006. — Vol. 291. — № 1. — P. 140–147.
6. *Graham M.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project / M. Graham, L. Daly, H. Refsum // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — № 22. — P. 1775–1781.
7. *Lee D. H.* Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? / D. H. Lee, B. Rune, D. Jacobs // Free Radical Research — 2004. — Vol. 38. — № 6 — P. 535–539.
8. *Perna A. F.* Homocysteine and oxidative stress / A. F. Perna, D. Ingrosso, N. G. De Santo // Amino Acids. — 2003. — Vol. 25. — P. 409–417.
9. *Pompella A.* The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases / A. Pompella, M. Emdin, C. Passino, A. Paolicchi // Clin. Chem. Lab. Med. — 2004. — Vol. 42. — № 10. — P. 1085–1091.
10. *Zhloba A. A.* Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection / A. A. Zhloba, E. L. Blashko // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2004. — Vol. 800. — № 1. — P. 275–280.

Материал поступил в редакцию 01.06.2010 г.

## К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ЛЕГГА–КАЛЬВЕ–ПЕРТЕСА

### Choice of optimum tactics for treatment of Legg–Kalve–Perthes disease

Н. М. Белокрылов, О. В. Гонина, Н. В. Полякова, Н. А. Пекк

N. M. Belokrylov, O. V. Gonina, N. V. Polyakova, N. A. Pekk

*Муниципальное учреждение здравоохранения «Медсанчасть № 9 им. М. А. Тверье»,  
г. Пермь, Россия*

*Public health services municipal hospital № 9 named after M. A. Tverye, Russia*

Контакт: Белокрылов Николай Михайлович belokrylov1958@mail.ru

Представлен 20-летний опыт лечения 282 детей с болезнью Легга–Кальве–Пертеса. Консервативное лечение проведено 180 пациентам, 102 (36%) были оперированы. У 46% больных, оперированных во 2–3-й стадии, выявлены остаточные анатомические дефекты. Авторы отдают предпочтение раннему консервативному лечению и коррекции деформаций в 4–5-й стадии. Положительные исходы при хирургическом лечении составили более 95%.

**Ключевые слова:** тазобедренный сустав; болезнь Легга–Кальве–Пертеса; остеохондропатия головки бедренной кости; остеотомия таза; остеотомия бедра.

A 20-year experience of treatment of 282 children with Legg–Kalve–Perthes' disease is presented. 180 patients were conservatively treated, 102 (36%) were operated on. Residual anatomic defects were found in 46% of cases with a 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> stages of the disease. Early conservative treatment and correction of deformations at the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> stages of the disease were preferred. The positive outcomes after surgical treatment were noted 95%.

**Key words:** coxofemoral joint; Legg–Kalve–Perthes disease; femur head osteochondropathy; pelvic osteotomy; femur osteotomy.

Среди заболеваний тазобедренного сустава в детском возрасте болезнь Легга–Кальве–Пертеса (БЛКП) отмечается в 25–30% [4, 5]. Несвоевременная диагностика остеохондропатии головки бедра и неадекватная хирургическая тактика являются основными причинами неудовлетворительных результатов лечения [2]. Вопросы выбора метода лечения, объемов и сроков оперативной коррекции деформаций тазобедренного сустава у больных с остеохондропатией головки бедра до сих пор остаются дискуссионными.

Некоторые авторы достигли хороших результатов после транспозиции тазового компонента сустава и центрирующих корригирующих остеотомий проксимального отдела бедра, что создает условия для ремоделирования [1, 3]. Однако такой подход может быть довольно рискованным на ранних стадиях заболевания.

Цель исследования. Оптимизировать хирургическую тактику при последствиях деструктивно-дистрофических поражений бедра с учетом характера, стадии патологического процесса и вариантов остаточных деформаций тазобедренного сустава.

**Материалы и методы исследования.** В течение 20 лет нами пролечено 282 ребенка, перенесших болезнь Легга–Кальве–Пертеса (БЛКП). Из них 102 ребенка оперированы.

Всем больным проведено стандартное клинко-рентгенологическое, лабораторное обследование. По показаниям проводили компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). Биомеханическое исследование проводили на компьютерном комплексе «Диаслед» (стабилография, подография). Для оценки формы головки бедра использовали трафареты Mose [7]. После реконструктивных вмешательств оценку степени компенсации анатомо-физиологического состояния тазобедренного сустава проводили по интегральной системе комплексной оценки [6].

Стандартный алгоритм консервативной терапии заключался в следующем. Все пациенты при первичной госпитализации были адаптированы к ортопедическому режиму без осевой нагрузки на больную конечность. Как правило, для многих наиболее сложным оказался психологический аспект, а именно — запрет ходьбы. Дети осваивали методику стандартного дисциплинирующего разгрузочного вытяжения с целью декомпрессии сустава при внутренней ротации бедра до 15° с грузом не более 2 кг до 2–3 раз в день, продолжительность процедур от 30 минут до 1 часа. В последующем применяли тугор с палкой-распоркой или более функциональный метод — разводящую шину. Базовое лечение пациентов с болезнью Пертеса включало в себя психологическую, медикаментоз-

ную, физиотерапевтическую терапию, массаж, лечебную физкультуру (ЛФК). Использовали анальгезирующие, нестероидные противовоспалительные средства, витамины, ангиотрофические препараты, остеотропные средства и адаптогены. Медикаментозная коррекция создавала оптимальные условия для стимуляции репаративных процессов. Выбор препаратов, продолжительность курса лечения определялись стадией процесса, возрастом и психологическим состоянием ребенка.

Среди физиотерапевтических методов особо выделяли магнитотерапию или магнитолазер, «Дэнас», электрофорез с анальгетиками, спазмолитиками, сосудистыми препаратами, ультразвук, электростимуляцию.

Массаж способствовал поддержанию мышечного тонуса больной и здоровой конечности, а также брюшной стенки, разгибателей спины. Кроме того, применяли расслабляющее воздействие на группы аддукторов пораженного сустава.

На ранних стадиях заболевания ЛФК состояла из пассивных упражнений игрового характера, обучения дыхательной гимнастике с укреплением брюшного пресса на фоне активных упражнений для здоровой конечности. На завершающих этапах лечения разрешали активные движения в суставах пораженной конечности (с акцентом на сохранение ротаторных движений, отведения бедра). Включение в программу ЛФК фитболов, гидрокинезотерапии способствовало восстановлению двигательных навыков и предупреждало формирование контрактуры пораженного сустава.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При начальных стадиях заболевания приоритетной была консервативная терапия. Такой подход у значительного числа больных вполне себя оправдал. Так, благоприятный исход при лечении консервативным способом был достигнут у 180 человек. Вполне удовлетворительный анатомический результат и хорошая функция сустава не потребовали у этих больных хирургического лечения.

Оперативные вмешательства были выполнены у 102 пациентов, что составило 36% от общего количества пролеченных детей с этой патологией. Выполнено 113 операций. В I-III стадии оперирован 61 пациент (68 суставов); в IV-V стадии — 41 пациент (45 суставов). В свою очередь, результаты в этих подгруппах соответственно проанализированы.

В отдельные годы хирургическая активность возрастала за счет расширения показаний во II-III стадии заболевания. Однако последующая реабилитация показала, что динамика патологического процесса закономерно проходит все стадии, а сроки лечения сокращаются незначительно. При этом этап перехода к вертикальной нагрузке значительно отдался от самого вмешательства. При

анализе хирургического лечения детей с остеохондропатией головки бедра на ранних стадиях отметили, что из 61 оперированного пациента 28 человек (46%), оперированных на ранних (II-III) стадиях заболевания, требовали дополнительного реконструктивного этапа ввиду остаточных деформаций и нестабильности тазобедренного сустава. Следует отметить, что у большинства этих детей была выполнена костно-мышечная пластика шейки бедра как стимулирующая трофику операция, либо корригирующая остеотомия бедра.

При детализации вариантов остаточной деформации бедра среди 28 детей, прооперированных на начальных стадиях болезни Пертеса, выделены следующие: «вздутая» головка бедра — у 8 (28,6%) человек; грибовидная деформация головки бедра — у 6 (21,4%) человек; варусная деформация проксимального отдела бедра — у 6 (21,4%) человек; вальгусная деформация — у 5 (17,9%); гиперплазия большого вертела бедра — у 3 (10,7%) человек.

В IV-V стадии БЛКП при нарушении конгруэнтности тазобедренного сустава, выраженных контрактурах с наличием локальных костных препятствий прооперирован 41 пациент (40,2%), выполнено 45 операций. У 21 ребенка имели место оперативные вмешательства на одном из сегментов (на бедренном компоненте — у 11 пациентов, на тазовом — у 10). Комбинированный объем, включающий одновременно коррекцию бедренной и тазовой составляющей, был выполнен у 20 детей на 22 суставах.

При нарушении конгруэнтности элементов тазобедренного сустава у 11 детей (12 суставов) доминировали изменения бедренного сегмента. Варусная деформация проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) была устранена путем стандартной вальгизирующей остеотомии в 4 случаях. В 5 — дополнена подхрящевой моделирующей резекцией головки бедра. У 2 пациентов, помимо коррекции шеечно-диафизарного угла (ШДУ), потребовалась двойная транспозиционная удлиняющая остеотомия ПОБК, при исходе аваскулярного некроза и гиперплазии большого вертела, с целью восстановления длины сегмента.

У 10 детей (11 суставов) показанием к хирургической реконструкции были остаточные подвывихи с формированием дефицита покрытия головки бедра. С ориентацией на возраст пространственные дефекты тазовой составляющей были устранены в 6 случаях путем тройной остеотомии таза. В 3 случаях — за счет двойной остеотомии. У 2 детей раннего школьного возраста ограничились одинарной подвздошной остеотомией таза по Salter.

У 20 детей в стадии исхода болезни Пертеса была выполнена реконструкция 22 тазобедренных суставов путем комбинированных хирургических методик, которые заключа-

лись в центрирующих операциях, сочетающих в один этап остеотомию бедра и таза. Этим больным остаточный подвывих и децентрацию головки бедра мы устранили без внутрисуставного вмешательства, ограничившись околосуставными операциями. У 10 больных применили одинарную наацетабулярную остеотомию таза в сочетании с реконструкцией проксимального отдела бедра (количество варизирующих и вальгизирующих остеотомий бедра было одинаковое — 5). У 3 детей остаточные деформации устранили путем двойной остеотомии таза и бедра (в 2 случаях за счет варизации ПОБК; у 1 больного — дополнили двойной транспозиционной удлинняющей остеотомией бедра).

В подростковом возрасте в 9 случаях мы выполнили комбинацию тройной остеотомии таза с корригирующей остеотомией бедра (в 6 случаях была проведена вальгизирующая остеотомия проксимального отдела бедра).

#### Выводы

1. Консервативный способ лечения при БЛКП, доступный в любом ортопедическом стационаре, позволяет достичь благоприятных результатов у 64% больных. У 36% таких пациентов остаточные деформации требуют хирургической коррекции. Адекватная консервативная терапия создает условия для успешного применения хирургической коррекции в стадии восстановления и исхода.

2. Оптимальным и достаточно безопасным подходом в выборе хирургической тактики при лечении болезни Легга—Кальве—Пертеса (БЛКП) является адекватное консервативное лечение с последующей одноэтапной хирургической реконструкцией тазобедренного сустава после прекращения дистрофического процесса в IV-V стадиях заболевания.

3. При реконструкции тазобедренного сустава в IV-V стадии болезни Пертеса до 50% случаев требуют центрирующего хирургического вмешательства в объеме одноэтапной остеотомии бедра и таза.

4. При своевременно начатом консервативном лечении хорошие и отличные исходы у больных с болезнью Пертеса достигают 64%; при оперативном лечении в I-II стадии заболевания — 54%; при хирургической реконструкции в IV-V стадии — 70,7%.

5. Положительные исходы при хирургическом лечении больных в IV-V стадии болезни Пертеса составили 95,1%. Неудовлетворитель-

ные исходы (4,9%) отмечены у повторно оперированных больных, которым ранее проводилось вмешательство в I-II стадии.

6. Преимущество систематической комплексной консервативной терапии позволяет сдвинуть реконструктивное оперативное вмешательство до IV-V стадии болезни Пертеса, который выполняется как окончательный и единственный этап коррекции. Это позволяет устранить остаточные деформации тазобедренного сустава без риска отягощения незавершенного дистрофического процесса и получить надежный результат с лучшим анатомо-физиологическим исходом, чем на ранних стадиях заболевания.

#### Литература

1. Барсуков Д. Б. Ортопедохирургическое лечение детей с болезнью Легга—Кальве—Пертеса / Д. Б. Барсуков: Дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 245 с.

2. Барсуков Д. Б. Ошибки в выборе тактики и метода лечения детей с болезнью Пертеса / Д. Б. Барсуков, А. И. Краснов // *Оптимальные технологии диагностики и лечения в детской травматологии и ортопедии, ошибки и осложнения: Материалы симпозиума детских травматологов-ортопедов России (Волгоград)*. — СПб., 2003. — С. 234–236.

3. Белецкий А. В. Остеотомии бедра при лечении болезни Пертеса у детей / А. В. Белецкий, М. Н. Корень // Материалы итоговой научно-практической конференции. — Минск, 1995. — С. 55–56.

4. Овчинников Г. И. Медицинская реабилитация больных асептическим некрозом головки бедренной кости / Г. И. Овчинников: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Киев, 1991. — 34 с.

5. Тимофеева М. И. Функциональное обоснование новых методов оперативного лечения болезни Пертеса у детей / М. И. Тимофеева: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Пермь, 1991. — 39 с.

6. Цыкунов М. Б. Методика клинической оценки функционального состояния тазобедренного сустава у детей и подростков / М. Б. Цыкунов, М. А. Еремушкин, В. Д. Шарпарь // *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова*. — 2001. — № 3. — С. 13–18.

7. Mose K. Methods of measuring in Legg-Calve-Perthes disease with special regard to the prognosis / K. Mose // *Clin. Orthop.* — 1980. — № 150. — P. 103–109.

Материал поступил в редакцию 16.03.2010 г.



## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АДЕНОКАРЦИНОМой ПРОСТАТЫ

### Immunoreactivity features in patients with benign prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma

А. А. Арсеньев, Б. В. Дмитриев, В. К. Макаров

A. A. Arsenev, B. V. Dmitriev, V. K. Makarov

Тверская государственная медицинская академия, г. Тверь, Россия

State educational institution of higher professional education «Tver State Medical Academy, Russia

Контакт: Арсеньев А. А. info@tvergma.ru

При исследовании клинического анализа крови у больных раком предстательной железы выявлено достоверное снижение количества лейкоцитов. К особенностям иммунореактивности у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы можно отнести иммунную недостаточность по CD<sub>8</sub> и CD<sub>19</sub> клеткам, а у больных с раком простаты — более выраженное снижение CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> и CD<sub>19</sub>-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы; рак предстательной железы; иммунореактивность

Clinical blood analysis of patients with prostate cancer showed significant leucocyte decrease. Features of immunoreactivity in patients with benign prostate hyperplasia include immune lack of CD8 and CD19 cells. While in patients with prostate cancer there was more marked decrease of CD3, CD4, CD8 and CD19 lymphocytes.

**Key words:** benign prostate hyperplasia; prostate cancer; immune reactivity.

**Р**ак предстательной железы — часто встречающееся на сегодняшний день онкологическое заболевание у мужского населения средней и старшей возрастных групп, занимающее второе место по уровню смертности среди всех злокачественных опухолей в России. Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России в 1990–2000 гг. занимает 4-е место [1, 2]. Однако по величине прироста рак предстательной железы занимает 2-е место (прирост 63,9%) [3].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — полиэтиологичное заболевание, возникающее вследствие разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы, приводящее к обструкции нижних мочевыводящих путей. Средний возраст появления симптомов заболевания 60 лет, хотя в США симптомы ДГПЖ выявляются у 17% мужчин в возрасте 50–59 лет. Мужчины в возрасте 65 лет в 30% случаев имеют развернутую клиническую картину заболевания [4]. Симптомокомплекс РПЖ и ДГПЖ при манифестации связан с двумя основными проявлениями болезни. Во-первых, симптом инфравезикальной обструкции (учащенное и затрудненное мочеиспускание, вялая струя мочи и т. д.); во-вторых, симптомы болезни, вызванные распространением

процесса, (боли при мочеиспускании, макрогематурия). Однако скрининговые методы исследования, такие как пальцевое ректальное исследование, сонография предстательной железы, не имеют высокой специфичности и не позволяют произвести качественную дифференциальную диагностику данных патологических состояний.

Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови при ДГПЖ и локализованном РПЖ в большинстве случаев также не может достоверно подтвердить постановку правильного диагноза на начальных стадиях заболевания. В литературе достоверно доказано, что при ДГПЖ ПСА может давать высокую частоту ложноположительных результатов, причем экспрессия антигена зависит от величины предстательной железы (ПЖ) [5].

Отсюда представляет интерес исследование возможных причин развития данных патологических состояний. Наиболее вероятно — наличие вторичного иммунодефицитного состояния.

Для диагностики иммунодефицитного состояния требуется применение дорогостоящих и трудоёмких методов, высококачественного лабораторного оборудования и материалов, соблюдение строго определённых условий [6]. С помощью этих методов определяют имму-

нореактивность, диагностируют иммунодефицитные состояния, однако они недоступны для широкой клинической практики. Отсюда актуальным является поиск более доступных и дешёвых способов выявления иммунодефицитного состояния, например, с помощью показателей лейкоцитарной формулы крови. Кроме того, в литературе имеется ограниченная информация о состоянии иммунореактивности у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и аденокарциномой предстательной железы (рак простаты).

**Цель исследования.** Определение особенностей иммунореактивности у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и аденокарциномой предстательной железы и изучение возможности применения показателей лейкоцитарной формулы крови для выявления у них вторичного иммунодефицитного состояния.

**Материалы и методы исследования.** Выбор показателей лейкоцитарной формулы крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) был продиктован тем, что эти тесты просты и могут быть использованы в любом лечебном учреждении.

Нами был проведён анализ параметров лейкоцитарной формулы, скорости оседания

эритроцитов (СОЭ), в сравнении с показателями  $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$  коэффициентом  $CD_4/CD_8$ , у 50 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и 52 больных аденокарциномой предстательной железы, а также у 40 здоровых лиц. Диагноз у всех обследованных пациентов подтверждён морфологически. У всех больных определялся клинический анализ крови, в котором подсчитывалось количество лейкоцитов в 1 мкл крови, относительное содержание эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов и рассчитывалось СОЭ. Для сравнения результатов лабораторно определяли показатели клеточного иммунитета  $CD_3$  (Т-лимфоциты),  $CD_4$  клеток (Т-хелперы),  $CD_8$  (Т-супрессоры),  $CD_{19}$ , а также иммунорегуляторного индекса  $CD_4/CD_8$  (соотношение Т-хелперов с Т-супрессорами).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ лейкоцитарной формулы показал, что у больных ДГПЖ по сравнению со здоровыми лицами наблюдались лимфо-моноцитопения, увеличение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов и увеличение СОЭ (табл. 1).

Таблица 1

*Показатели лейкоцитарной формулы крови у больных с ДГПЖ, раком простаты и здоровых лиц*

Показатель лейкоцитарной формулы	Группы обследованных ( $M \pm m$ )				
	Здоровые лица (n=40)	Больные ДГПЖ (n=50)	Больные раком простаты (n=52)	$P_1$	$P_2$
Лейкоциты, $10^9$ )	$6,6 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,2$	$<0,02$	$>0,05$
Эозинофилы, отн. %)	$2,1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1^{***}$	$<0,001$	$>0,05$
Палочкоядерные нейтрофилы, отн. %	$3,1 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,8^{***}$	$<0,001$	$>0,05$
Сегментоядерные нейтрофилы, отн. %	$57,8 \pm 0,5$	$66,4 \pm 1,8$	$58,7 \pm 2,1$	$<0,001$	$<0,001$
Лимфоциты, отн. %	$30,3 \pm 0,5$	$24,4 \pm 1,6$	$24,9 \pm 1,3^{***}$	$>0,05$	$<0,01$
Моноциты, отн. %	$6,5 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$	$5,1 \pm 1,0^*$	$>0,05$	$<0,001$
СОЭ, мм/час	$7,6 \pm 0,6$	$12,9 \pm 2,1$	$20,4 \pm 2,2^{***}$	$<0,02$	$<0,05$

Примечание.

$p_1$  – достоверность различий между больными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и аденокарциномой простаты;

$p_2$  – достоверность различий между больными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и здоровыми лицами;

достоверное отличие показателей иммунитета у больных аденокарциномой простаты и здоровыми лицами;

\* –  $p < 0,05$ ;

\*\* –  $p < 0,01$ ;

\*\*\* –  $p < 0,001$ .

Относительное содержание  $CD_8$  и  $CD_{19}$  – лимфоцитов у пациентов с ДГПЖ оказалось достоверно более низким, чем у здоровых лиц.

При этом цифровые значения иммунорегуляторного индекса  $CD_4/CD_8$  были более высокими (табл. 2).

Таблица 2

Показатели иммунной системы у больных с ДГПЖ, раком простаты и здоровых лиц

Показатель иммунитета	Группы обследованных (M ± m)				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	Здоровые лица (n=40)	Больные ДГПЖ (n=50)	Больные раком простаты (n=52)			
CD <sub>3</sub> , %	64,2±2,5	64,0 ± 2,9	55,2 ± 2,5**		<0,05	>0,05
CD <sub>4</sub> , %	51,2±2,2	52,3 ± 3,4	41,5 ± 2,7**		<0,001	>0,05
CD <sub>8</sub> , %)	20,3±0,9	16,0±0,6	16,9±0,6**		>0,05	<0,001
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> , ед.	2,5±0,07	3,4 ± 0,3	2,7 ± 0,2		>0,05	<0,02
CD <sub>19</sub> , %	12,2±0,2	8,5±0,4	9,2±0,6***		>0,05	<0,001

Примечание.

p<sub>1</sub> – достоверность различий между больными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и аденокарциномой простаты;p<sub>2</sub> – достоверность различий между больными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и здоровыми лицами; достоверное отличие показателей иммунитета у больных аденокарциномой простаты и здоровыми лицами;

\* – p&lt;0,05;

\*\* – p&lt;0,01;

\*\*\* – p&lt;0,001.

Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ у больных раком простаты оказалось выше, чем у здоровых лиц. Однако наблюдалась эозинопения и лимфоцитопения. Между остальными параметрами лейкоцитарной формулы достоверных различий не обнаружено. Показатели CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> и CD<sub>19</sub> клеток у пациентов с раком простаты оказались заметно ниже, чем у здоровых лиц.

Количество лейкоцитов в крови у больных раком простаты было достоверно ниже, чем у пациентов с ДГПЖ и соответствовало норме. Однако относительное содержание у них эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов было ниже, а палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ – выше, чем у лиц с ДГПЖ. Показатели CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub> – лимфоцитов у больных раком простаты были ниже по сравнению с пациентами с ДГПЖ. Между остальными показателями достоверных различий не обнаружено.

Таким образом, больные обеих групп могут рассматриваться как иммунные больные. К особенностям иммунореактивности у больных ДГПЖ можно отнести иммунную недостаточность по CD<sub>8</sub> и CD<sub>19</sub> клеткам, а у больных раком простаты – более выраженное снижение CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> и CD<sub>19</sub> – лимфоцитов.

**Заключение.** Таким образом, наличие палочкоядерного сдвига влево, показатели СОЭ выше 18 мм/ч при отсутствии лейкоцитоза и снижение процентного содержания CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> и CD<sub>19</sub> – лимфоцитов у пациентов с заболеванием предстательной железы может служить для врача поводом для углубленного обследования больного (биохимический анализ на простатспецифический антиген с последующей биопсией простаты).

#### Литература

1. Клиническая онкоурология / под ред. Б. П. Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – 457с.
2. Лимфоциты / под ред. Дж. Клауса. – М.: Мир, 1990. – 95 с.
3. Урология / под ред. Н. А. Лопаткина. – М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2007. – 265 с.
4. Guess H. A. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia / H. A. Guess // Urol. Clin. North. Am. – 1995. – Vol. 22. – P. 247–261.
5. Quinn M. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality / M. Quinn, P. Babb // International comparisons BJU. Int. – 2002. – Vol. 90. – № 2. – P. 162–173.

Материал поступил в редакцию 31.10.2009 г.

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСБИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

**Aged changes in the gastrointestinal tract in patients with disbiosis of the large intestine  
on the background of liver chronic diseases**

П. В. Селиверстов<sup>1</sup>, Л. А. Тетерина<sup>1</sup>, В. Г. Радченко<sup>1</sup>, С. И. Ситкин<sup>1</sup>, А. Н. Суворов<sup>2</sup>, Г. Г. Алехина<sup>3</sup>  
P. V. Seliverstov, L. A. Teterina, V. G. Radchenko, S. I. Sitkin, A. N. Suvorov, G. G. Alekhina

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Авена», Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>Federal Agency for Public Health and Social Development State Educational Establishment for Higher  
Professional Training «Mechnikov's St.-Petersburg State Medical Academy, St.-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences  
(IEM NWB RAMS), St.-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Limited company «Avena», St.-Petersburg, Russia

Контакт: Селиверстов Павел Васильевич. Seliverstov-PV@yandex.ru

В процессе жизнедеятельности организм каждого человека претерпевает ряд изменений, приводящих к его старению. Происходят серьезные изменения во всех внутренних органах, в том числе, в желудочно-кишечном тракте. На сегодняшний день, для коррекции дисбиоза на фоне хронических заболеваний печени, у пациентов старше 60 лет, эффективность Ламинолакта является достаточно высокой. «Ламинолакт» обладает как местным, так и общим, системным противовоспалительным эффектом.

**Ключевые слова:** Ламинолакт; старение; дисбиоз; печень.

In the process of vital activity every human organism undergoes a number of changes leading to its aging. The serious changes in all internal organs, including the gastrointestinal tract occur. Nowadays, the effectiveness of «Laminolakt» appears to be sufficiently high for the correction of disbiosis against the background of the chronic diseases of the liver, in patients over 60 y.o. (years of age). «Laminolakt» has both local and general systemic antipyretic effect.

**Key words:** Laminolakt; aging; disbiosis; the liver.

*Каждому возрасту присущи свои особенности.*

*Цицерон*

В процессе жизнедеятельности организм каждого человека претерпевает ряд изменений, которые, так уж сложилось, приводят к его старению. Старость — это наследственно запрограммированное состояние. Физиологическая старость не осложнена каким-либо патологическим процессом: это старость практически здоровых пожилых и старых людей. Патологическая, преждевременная старость является причиной заболеваний. С возрастом меняются не только взгляды, вкусы, убеждения, внешность, но и происходят серьезные изменения во внутренних органах, в том числе и в желудочно-кишечном тракте. Врач должен иметь достаточно хорошее представление о сути и особенностях этих изменений.

В процессе старения человека его жевательный аппарат существенно изменяется. С одной стороны, с годами развиваются слабость жевательной мускулатуры, атрофия ее ткани, с дру-

гой — происходят глубокие инволюционные процессы в слизистой оболочке полости рта и в твердых тканях верхней и нижней челюсти. Именно это явление приводит к расшатыванию и потере зубов. Слабость жевательной мускулатуры и уменьшающееся с годами количество зубов значительно снижают степень участия полости рта в обработке пищи. Это усугубляется еще и заметным падением в пожилом и старческом возрасте функциональной активности слюнных желез. Инволюционные процессы тканей этого важного органа приводят к недостаточной продукции ферментов, слизи, ряда биохимических компонентов, необходимых для пищеварения в полости рта. Пищевой комок плохо смачивается, затрудняется глотание, снижается бактерицидное действие слюны.

Для лиц пожилого и старческого возраста характерны процессы прогрессирующей атрофии мышц и слизистой оболочки пищевода. Это приводит к ослаблению тонуса пищевода,



ухудшению прохождения пищи по нему, т. е. к развитию дискинезии. Вместе с тем, наряду со слабостью мышечного аппарата пищевода нередко отмечаются и явления спазма, что также проявляется более или менее частыми ситуациями затруднения прохождения пищевого комка.

Старение организма сопровождается снижением всех функций желудка. В первую очередь это касается его секреторной активности и кислотообразования. Уменьшается объем желудочного сока, продукция соляной кислоты и ферментов, уменьшается кровоснабжение желудка, изменяется нормальная гистологическая структура слизистой оболочки с развитием дистрофических и атрофических процессов в ткани, происходит угнетение защитной способности стенки желудка. Происходит снижение моторно-эвакуаторной деятельности органа. При этом ослабляется его мышечный тонус, замедляется скорость волн двигательной активности. Пищевые массы длительно задерживаются в полости желудка, значительно увеличивается время прохождения их в двенадцатиперстную кишку. В результате возникают процессы брожения в желудочно-кишечном тракте как следствие снижения антимикробной состоятельности желудочного содержимого. Возникает усиленное газообразование с отрыжкой и повышением давления в желудке, чувство переполнения и тяжести в подложечной области.

Прогрессирует атрофия ткани поджелудочной железы. Происходит замещение клеток, секретирующих ферменты и другие компоненты панкреатического сока, соединительной тканью. Из года в год уменьшается суммарное количество функционирующих клеток поджелудочной железы, снижается объем продуцируемого ею секрета. В условиях дефицита панкреатических ферментов в кишечнике происходит неполное переваривание всех химических ингредиентов пищевого комка — белков, жиров, углеводов. Организм не способен усвоить непереваренные компоненты пищи и поэтому испытывает хронический дефицит важнейших питательных веществ. Развиваются нарушения обменных процессов в органах и тканях, гиповитаминозы, иммунодефицит, расстройства многих функций организма.

В старческом возрасте постепенно снижается интенсивность кровоснабжения печени, уменьшается количество гепатоцитов, падает активность звеньев ее функциональной деятельности. Так, скорость синтеза белков печенью в старости снижается более чем на 30%, уменьшается ее участие в жировом, углеводном, пигментном, водно-электролитном обмене, угнетаются антиоксидантная, витаминно-синтетическая и другие функции. Ускорению процессов инволютивных изменений в печени способствуют систематическое злоупотребле-

ние алкоголем, профессиональные интоксикации, работа на химических промышленных предприятиях. Неблагоприятное воздействие на печень оказывают экологически неблагоприятная пища, радиоактивные вещества, СВЧ-излучения. Наконец, существенному ускорению процессов старения печени способствуют длительно протекающие вирусные и невирусные заболевания печени, хронические воспалительные заболевания желчного пузыря, кишечника, гинекологической сферы, органов дыхания, других органов и систем, патологические процессы, сопровождающиеся нарушением кровообращения, хронические инфекционные и паразитарные заболевания, лечение которых проводится не систематически, без заметного положительного эффекта.

Наиболее значительные изменения при старении происходят в двигательной функции кишечника. Снижается тонус его стенки, ослабляется сила перистальтических волн, ухудшается продвижение кишечного содержимого вследствие атрофии мускулатуры стенки кишечника, ухудшается кровоснабжение ткани кишечника. Особенно интенсивно отмечены явления происходят у лиц, смолodu предпочитающих малоподвижный образ жизни, а также в питании которых ограничена растительная клетчатка (овощи, фрукты). Кроме того, у лиц пожилого и старческого возраста постепенно угнетается переваривающая и всасывательная способность слизистой оболочки кишечника. В процессе старения организма развиваются явления атрофии ее структур, особенно ворсинок. Это снижает площадь слизистой оболочки, на которой происходят основные процессы переваривания пищи (мембранное пищеварение) и всасывания расщепленных ее ферментами химических компонентов. Следствием этих расстройств является недостаточность пищеварения, дефицит в организме белков, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов.

И, наконец, еще одна особенность кишечных нарушений в стареющем организме — развитие дисбиоза кишечника. В пожилом возрасте последствия дисбиоза принимают иной характер: снижаются защитные функции микрофлоры; понижается способность кишечной микрофлоры перерабатывать холестерин, при этом значительно увеличивается число штаммов, синтезирующих холестерин; ускоряются процессы старения организма вследствие дефицита витаминов, микроэлементов и нарушения аминокислотного обмена; нарастают бродильные и гнилостные процессы, нарушается гепатоэнтеральная циркуляция с образованием токсичных веществ и повышается интоксикация организма, что неизбежно ведет к сокращению периода активного долголетия и обострению или усугублению течения хронических заболеваний.

Микрофлора желудочно-кишечного тракта первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы. Микрофлора трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и затем удаляемые из организма.

В организме существует два основных детоксицирующих органа — печень, осуществляющая защиту организма посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушение взаимодействия этих систем приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом.

Снижение детоксикационной функции микрофлоры при возрастном дисбиозе, обусловленном различными патогенами, увеличивает нагрузку на ферментные системы печени и способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. При дисбалансе микрофлоры пищеварительного тракта увеличение пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Последние, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену — в печень, воздействуют на мононуклеары синусоидов, гепатоциты, потенцируют неблагоприятные действия других токсиантов. До 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно анаэробными грамотрицательными бактериями. Эндотоксины в избыточном количестве повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободно радикального окисления, инициируют апоптоз и др. Основным органом-мишенью при дисбиозе, как правило, становится печень.

Существует ряд механизмов развития дисбиоза. Возрастной дисбиоз развивается на фоне снижения двигательной активности кишечника, что ведет к снижению всасывания, в результате чего нарастает количество токсических веществ, которые всасываются в кровь и лимфу. Попадая в печень, они отрицательно воздействуют на ее функцию, нарушают процесс всасывания жиров. При этом жирные и желчные кислоты стимулируют секреторную функцию толстой кишки путем активации кишечной аденилатциклазы и увеличения проницаемости слизистой оболочки вследствие уменьшения количества микроорганизмов. Или, на фоне различного воздействия — психогенные, химические, механические, лекарственные факторы (антибиотики и др.), — происходит нарушение соотношения бактерий в разных отделах ки-

шечника, что ведет к усилению размножения условно патогенной и появлению патогенной микрофлоры. В патологический процесс вовлекается нервный аппарат кишечника, что приводит к нарушению двигательной и секреторной функции кишки, что, в свою очередь, ведет к повреждению слизистой оболочки кишки в результате длительного воздействия механических, токсических, аллергических факторов и ведет к формированию дисбиоза.

Развитие дисбиоза кишечника сопровождается бродильными процессами с образованием большого количества газов, вздутием петель кишечника, тягостным чувством распирания и урчанием в животе. Избыточное газообразование приводит к усилению запоров, всасыванию в кишечнике и поступлению в кровь избыточного количества вредных для организма веществ, которые нарушенная бактериальная флора кишечника не успевает обезвредить. Высокие концентрации в крови этих токсических веществ вызывают у пожилых людей нарушение деятельности сердечно-сосудистой, нервной системы, способствуют ухудшению общего самочувствия, настроения, сна, вызывают повышенную утомляемость.

Многими авторами в последние годы сформировано положение о признании важной роли нормальной микрофлоры в регуляции основных физиологических функций и метаболических реакций организма.

Сегодня зарегистрировано множество препаратов различных групп для коррекции дисбиоза кишечника. Но по сей день не разработаны эффективные схемы для коррекции дисбиоза у больных хроническими заболеваниями печени.

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость изучения состава микрофлоры кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени, влияния степени дисбиоза на течение основного заболевания и поиска наиболее эффективных способов и препаратов для коррекции дисбиоза у данной категории пациентов.

На кафедре внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии Факультета повышения квалификации (ФПК) СПбГМА им. И.И. Мечникова было проведено исследование по изучению эффективности препарата пробиотической группы «Ламинолакт» в лечении пациентов старше 60 лет, страдающих дисбиозом толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени (ХЗП).

Пробиотики — средства, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного и другого происхождения, оптимизирующие микробиологический статус организма и оказывающие за счет этого благоприятные эффекты на его физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции. Однако, с учетом того, что данное определение проби-

отиков обобщает их со всеми средствами лечения дисбактериоза, обычно к пробиотикам относят только препараты, содержащие живые культуры микроорганизмов.

Ламинолакт содержит живые бактерии, жизнеспособность которых поддерживается за счет специально разработанного метода консервации без лиофилизации. По существующей классификации препаратов для коррекции микробиоценоза Б. А. Шендерова (1997) Ламинолакт можно отнести к наиболее перспективной IV группе препаратов, которые, помимо консорциума микроорганизмов, содержат добавки, стимулирующие их рост и размножение, а также другие соединения, благотворно влияющие на функции органов и тканей человека. Молочнокислые бактерии, включенные в состав Ламинолакта, подавляют рост патогенных и условно патогенных микробов, таких как *Staph. aureus*, *Shigella sonnei*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, продуцируют большой набор витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, фолиевую кислоту. Показано, что молочнокислые бактерии также стимулируют иммунный ответ, проявляющийся в выработке интерферона и интерлейкинов.

Пробиотические свойства Ламинолакта обусловлены штаммом *Enterococcus faecium* L-3. Выбор этого штамма, выделенного из сметаны, депонированного в хранилище микробных штаммов под номером «ND-79 ВНИИСХМ», связан с тем, что в предварительных экспериментах он обладал наиболее выраженным антагонизмом по отношению к патогенным бактериям и дрожжам. Выбор штамма энтерококков в качестве пробиотика является ответственным решением ввиду того, что для клиницистов с родом энтерококков связаны достаточно тяжелые заболевания и даже госпитальные инфекции. Однако эти заболевания чаще всего вызваны штаммами *Enterococcus faecalis*, устойчивыми к ванкомицину, от которых молочнокислые энтерококки далеки как генетически, так и физиологически. Штаммы *Enterococcus faecium* веками используются в пищевой промышленности для изготовления мягких острых сыров (например, брынза или чеддер) или колбас длительного хранения. Недавние исследования показали, что вирулентные штаммы энтерококков отличаются от полезных штаммов наличием огромных, с точки зрения генетики, вставок «островов вирулентности». Данные вставки, достигающие 100 тысяч нуклеотидных пар, содержат протяженные кластеры генов, необходимых для реализации вирулентных свойств. Поэтому опасения неожиданного превращения пробиотического штамма энтерококков в патогенный малообоснованны, так как потребуют существенных генетических перестроек. Более того, ряд пробиотических энтерококков (штаммы, используемые в пищевой промышленности)

даже используется для лечения заболеваний, вызванных патогенными энтерококками.

Оценка характера витаминобразования штамма L-3 в сравнении с двумя другими бактериальными молочнокислыми заквасками, рекламируемыми как витаминобразующие, показала, что молочнокислая закваска на основе штамма L-3 по содержанию витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> и PP превосходит известные витаминобразующие молочнокислые закваски.

Следующим важным критерием является жизнестойкость бактериального штамма пробиотика. Проверка по этим параметрам энтерококков L-3 выявила уникальные свойства данного штамма. Оказалось, что бактерии штамма L-3 растут в широком диапазоне питательных сред — от синтетических до простого молока — и устойчивы к высоким температурам. Характер роста бактерий при температуре 45 °C не отличается от роста при 37 °C. Бактерии сохраняют жизнеспособность и при 55 °C. Штамм L-3 оказался способен расти в высокой концентрации солей (6,5M NaCl), устойчив к кислотам, и, что особенно важно, развивается в присутствии желчи даже лучше, чем без нее, в отличие от кишечной палочки, рост которой ингибируется даже незначительной концентрацией желчи.

Выяснение степени сродства исследуемого штамма энтерококков к человеческому эпителию в сравнении с бактериальными штаммами пробиотиков — *Bifidobacterium longum* (Shaklee), *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri* (BioGala) — и патогенных стрептококков группы В (B219), обладающего сродством к вагинальному и кишечному эпителию показало, что по характеру адгезии к эпителию энтерококки не уступают широко известным пробиотикам, что указывает на существование у данного штамма специализированных механизмов прилипания. Обращает на себя внимание и тот факт, что патогенные бактерии также обладают существенной адгезивностью, что указывает на роль пробиотиков в обеспечении конкуренции с патогенами за сайты «посадки» на поверхности эпителия.

Положительной стороной штамма является его широкий спектр антибиотикостойкости. Устойчивость к гентамицину, рифампицину, оксациллину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефалексину, метициллину, тобрамицину позволяет совмещать терапию этими антибиотиками с приемом данного штамма. Чувствительность штамма к ванкомицину является дополнительным отличием его от вирулентных штаммов энтерококков.

Таким образом, данный штамм обладает всеми необходимыми свойствами для современного и эффективного пробиотика. Безопасность, высокая антагонистическая активность в отношении патогенной флоры, хорошая адгезивность, способность к витаминобразованию и высокая жизнестойкость делают данный

штамм наиболее оптимальным для лечения больных ХЗП, ассоциированным с кишечным дисбиозом.

В состав Ламинолакта в качестве пробиотической составляющей входят короткие пептиды, пектины и комплекс микроэлементов. Составляющие ингредиенты продукта позволяют предположить репаративную и защитную активность по отношению не только к эпителию кишки, но и к гепатоцитам, что, вероятно, может приводить к уменьшению тяжести цитолитического синдрома.

Таким образом, Ламинолакт, благодаря протекторному и репаративному влиянию на печень является перспективным средством для клинической гепатологии. Однако ранее известные свойства препаратов этого ряда в лечении больных заболеваниями печени в настоящее время до конца не изучены, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Основными требованиями, выдвигаемыми к пробиотикам, кроме безвредности при длительном применении пробиотического штамма, являются такие критерии как способность нормализовать функцию кишечника, синтезировать витамины, подавлять патогенные микроорганизмы, понижать уровень холестерина крови, повышать устойчивость к инфекционным заболеваниям, обладать устойчивостью к воздействию температуры, солей, желудочного сока и желчи двенадцатиперстной кишки, а также принадлежать к микрофлоре здорового человека.

**Цель исследования.** Изучение эффективности препарата пробиотической группы «Ла-

минолакт» в лечении пациентов старше 60 лет, страдающих дисбиозом толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- определить частоту встречаемости и степень проявления дисбиоза толстой кишки у пациентов старше 60 лет с хроническими заболеваниями печени;
- исследовать количественный и качественный состав микрофлоры толстой кишки у пациентов старше 60 лет;
- оценить эффективность препарата пробиотической группы «Ламинолакт» у пациентов старше 60 лет с дисбиозом толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени;
- оценить показатели ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α до и после проведенного лечения;
- оценить качество жизни, изменение психического и эмоционального статуса у больных хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки до и после проведенного лечения.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 28 пациентов (19 женщин и 9 мужчин) с хроническими заболеваниями печени в возрасте 60–77 лет. Из них 20 пациентов составили основную группу (ОГ), 8 пациентов — группу сравнения (ГС). По нозологии заболеваний печени все пациенты распределились следующим образом (табл. 1): хронический криптогенный гепатит — 5 человек (17,9%); хронический вирусный гепатит В — 6 человек (21,4%); хронический вирусный гепатит С — 4 человек (14,3%); неалкогольный жировой гепатоз — 13 человек (46,4%)

Таблица 1

Этиологическая структура больных

Этиологический фактор	Количество больных		
	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=8)	Всего
Хронический криптогенный гепатит	4	1	5
Хронический вирусный гепатит В	4	2	6
Хронический вирусный гепатит С	2	2	4
Неалкогольный жировой гепатоз	10	3	13
Итого	20	8	28

Всем пациентам были проведены следующие клинические исследования:

а) подробный стандартизированный респрос больных перед началом и после лечения (оценивали жалобы пациентов, особенности анамнеза болезни и жизни, данные объективного осмотра пациентов);

б) исключение органической патологии кишечника (проведение эндоскопического либо рентгенографического исследования);

в) бактериологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки (перед началом лечения и после);

г) исследование иммунологического статуса пациентов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, спонтанная и индуцированная продукции, содержание в сыворотке (перед началом лечения и после);

д) исследование психосоциального статуса (опросник депрессии Цунга, опросник Спилберга-Ханина, опросник качества жизни SF-36).



Через месяц, после окончания приема препарата, проводилась субъективная оценка клинической эффективности препарата «Ламинолакт» по пятибалльной шкале: 5 — очень хороший эффект; 4 — хороший эффект; 3 — умеренный эффект; 2 — слабый эффект; 1 — отсутствие эффекта.

Пациентам был рекомендован прием препарата «Ламинолакт» по 2 драже 3 раза в день во время еды в течение одного месяца.

Результаты исследования и их обсуждение. До лечения все пациенты (100%) предъявляли жалобы на явления кишечной диспепсии: боли в животе с локализацией в околопупочной области или по ходу толстой кишки, нарушения стула, метеоризм. Боли беспокоили всех обследуемых пациентов (100%), преимущественно монотонные, ноющего характера, реже схваткообразные, которые незначительно уменьшались после акта дефекации. Все пациенты (100%) предъявляли жалобы на расстройства стула, из них у 9 пациентов (45%) до лечения отмечалась склонность к запорам — стул 4–5 раз в неделю; у 5 пациентов (25%) отмечались эпизоды непоследовательной диареи — стул 1–2 раза в сутки. У 6 пациентов (30%) отмечалось чередование поносов и запоров. 16 пациентов (80%) предъявляли жалобы на отрыжку воздухом, у 13 пациентов (65%) имелись жалобы на тошноту, чувство переполнения в желудке отмечали 14 пациентов (70%), 12 пациентов (60%) отмечали урчание в животе, метеоризм беспокоил 18 пациентов (90%).

У всех 28 пациентов с хроническими заболеваниями печени при бактериологическом исследовании кала дисбиоз толстой кишки был установлен в каждом случае (что составило 100%): 1 стадия — 25%, 2 стадия — 53,6%, 3 стадия — 14,3%, 4 стадия — 7,1% (рис. 1).

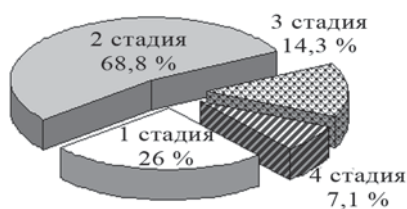


Рис. 1. Распределение больных по стадиям дисбиоза толстой кишки

У 3 пациентов основной группы и 2 пациентов группы сравнения по результатам эндоскопического обследования были выявлены катаральные изменения слизистой прямой кишки, что сочеталось с 3-й и 4-й стадиями дисбиоза.

При оценке купирования основных клинических проявлений после окончания курса лечения препаратом «Ламинолакт» была отмечена выраженная регрессия клинических признаков: существенно уменьшилась отрыжка, частота и интенсивность болей, метеоризм и урчание в животе, тошнота и чувство переполнения в желудке. У пациентов группы сравнения также отмеча-

лась регрессия жалоб, но данных пациентов чаще беспокоили абдоминальные боли, расстройства стула, тошнота и чувство переполнения в желудке, чем у пациентов основной группы, уменьшилась интенсивность вздутия и урчания в животе, но менее выражено, чем у пациентов, получающих лечение препаратом «Ламинолакт».

Таким образом, у всех пациентов на фоне приема препарата «Ламинолакт» наблюдалась достоверная ( $p < 0,05$ ) регрессия основных клинических проявлений дисбиоза толстой кишки. В основной группе боли сохранялись у 3 пациентов (15%), у остальных значительно снизилась их интенсивность и частота возникновения. Ощущение вздутия к концу исследования сохранялось лишь у 2 пациентов (10%), также снизилась интенсивность метеоризма. Пациенты отмечали улучшение процесса дефекации: появление более мягкого стула, уменьшение натуживания при дефекации у пациентов со склонностью к запорам и уменьшение частоты эпизодов диареи у пациентов со склонностью к послаблениям.

У пациентов группы сравнения в 3 случаях (37,5%) сохранялись боли и вздутие живота, интенсивность их снижалась в процессе лечения, но у 6 пациентов (75%) к концу терапии сохранилось вздутие живота, у одного пациента практически постоянно; не отмечалось нормализации нарушения стула.

До лечения у пациентов основной группы отмечалось снижение количества представителей нормальной микрофлоры кишечника (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды) и рост количества представителей условно патогенной флоры (условно патогенные микроорганизмы, стафилококки, грибы рода *Candida*). После проведенной терапии соотношение изменилось: отмечалась тенденция к нормализации или снижению стадии дисбиоза толстой кишки — увеличение уровня бифидо- и лактобактерий, снижение численности условно патогенной флоры.

Несколько иная картина была у пациентов группы сравнения. Как и в основной группе, до лечения отмечалось снижение представителей нормальной микрофлоры толстой кишки и рост условно патогенной флоры, но через месяц после наблюдения уровень показателей количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки практически не изменился.

Также на фоне приема Ламинолакта у больных с ХЗП, по отношению к группе сравнения, отмечалось более выраженное снижение проявления печеночной энцефалопатии. Так, время, необходимое для выполнения теста связи чисел (ТСЧ) на цифровую последовательность и тест линии у всех больных основной группы достоверно уменьшился ( $p < 0,01$ ). В группе сравнения особой тенденции не отмечалось ( $p > 0,05$ ). При этом у пациентов в основной группе отмечалась достоверная корреляция между ТСЧ и количеством лактозонегативной кишечной палочки и грибов рода *Candida* ( $p < 0,05$ ).

У 5 пациентов проводилось контрольное эндоскопическое исследование прямой кишки (3 из основной группы и 2 из группы сравнения). У пациентов группы сравнения не наблюдалось динамики в сравнении с предыдущими результатами, а в основной группе у 2 пациентов полностью исчезли изменения слизистой на фоне значительной положительной динамики в общем самочувствии. У 1 пациента уменьшилась степень воспалительных изменений в кишке.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов в основной группе отмечалось: снижение уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы, содержание билирубина, холестерина, рост уровня эритроцитов, тромбоцитов (что особо важно для пациентов с хроническими заболеваниями печени), гемоглобина (различия достоверны,  $p < 0,05$ ). В группе сравнения достоверных различий получено не было ни по одному показателю.

Наблюдалось снижение показателей ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  в спонтанной, индуцированной продукции, содержание в сыворотке ( $p < 0,05$ ) и незначительное увеличение противовоспалительного цитокина ИЛ-10, изменения ИЛ-2 выявлено не было.

Применение пробиотика «Ламинолакт» значительно влияет на выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), что определяет иммуномодулирующий эффект: снижается спонтанная, индуцированная продукция и содержание в сыворотке провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . Таким образом, воспалительный процесс в кишечнике, обусловленный дисбалансом микрофлоры кишечника из-за преобладания «агрессивных» и недостатка «протективных» бактерий, может быть подавлен путем перорального применения пробиотика «Ламинолакт», который восстанавливает микробиотический пейзаж.

«Ламинолакт» обладает как местным, так и общим системным противовоспалительным эффектом. Системная природа противовоспалительной активности пробиотика «Ламинолакт» выявлена и в снижении концентрации провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли. Этот универсальный механизм действия пробиотика «Ламинолакт» позволяет использовать его для лечения как локальных, так и системных воспалительных процессов.

При хронических заболеваниях печени с дисбиозом толстой кишки у пациентов старше 60 лет депрессивные состояния в клинической картине в основной группе выявлены у 7 пациентов (35%). Их показатели соответствовали уровню легкой депрессии (50–56 баллов по шкале Цунга). На фоне проводимой терапии уровень депрессии незначительно снижался, но достоверных различий не получено. В группе сравнения легкая

степень депрессии выявлена у 4 пациентов (50%), динамики после лечения не отмечалось.

Оценка показателей уровня реактивной тревожности была низкой, как до, так и после терапии. Показатели личностной тревожности были немного выше реактивной и соответствовали умеренному уровню, но на фоне терапии достоверно не изменились. У 3 пациентов (15%) из основной группы личностная тревожность была высокой до начала терапии и после. Показатели изменений личностной тревожности у пациентов контрольной группы до и после лечения аналогичны показателям пациентов основной группы: до лечения у 3 пациентов (30%) отмечалась высокая личностная тревожность, сохраняющаяся и после терапии.

Существенно были снижены показатели качества жизни по всем шкалам. Наиболее низкие средние значения получены по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (42 балла), по шкале интенсивности боли (43 балла) и жизненной активности (47 баллов).

Рост суммарных баллов на фоне терапии в разной степени отмечается по большинству шкал. Максимальный прирост отмечается по шкале ролевого функционирования, жизненной активности.

12 пациентов (60%) эффект от приема препарата оценили на 5 баллов, 6 пациентов (30%) на 4 балла, 2 пациента (10%) на 3 балла.

За время наблюдения побочных эффектов, явлений непереносимости препарата или нежелательных явлений получено не было. Все пациенты отмечали хороший клинический эффект.

Лечение пациентов хроническими заболеваниями печени старше 60 лет остается нелегкой задачей. После проведенного нами исследования мы можем сделать вывод, что для лечения пациентов старше 60 лет с хроническими заболеваниями печени и проявлениями дисбиоза, в клинической картине которых преобладают диспепсические явления, болевой синдром, вздутие живота, эффективность препарата «Ламинолакт» является достаточно высокой. Препарат можно рекомендовать для приема пациентам старше 60 лет в комплексной терапии хронических заболеваний печени с разной степенью выраженности дисбиотических нарушений, как с запорами, так и с диареей, ввиду его положительного влияния на качество и регулярность стула.

Итак, терапевтический потенциал пробиотика «Ламинолакт» связан с комплексным воздействием на макроорганизм: повышается колонизационная резистентность кишечника, снижаются воспалительные процессы, улучшается состояние общего и местного иммунитета. Эти данные являются основанием для расширения клинического использования пробиотика «Ламинолакт» для лечения пациентов старше 60 лет с различными воспалительными заболеваниями, как печени, так и кишечника.

Препарат пробиотической группы «Ламинолакт» хорошо переносится пациентами старше 60 лет, может назначаться достаточно длительно — в течение месяца — без угрозы развития побочных явлений у пациентов, не имеющих органической патологии толстой кишки с синдромом абдоминальных болей, метеоризмом и диспепсическими проявлениями, способствовать улучшению качества жизни пациентов.

#### Выводы

1. У пациентов с хроническими заболеваниями печени старше 60 лет частота дисбиоза толстой кишки составляет 100%.

2. Проявления дисбиоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени старше 60 лет характеризуется диспепсическими проявлениями, метеоризмом, болевым синдромом, расстройствами стула.

3. Пробиотик «Ламинолакт» способствует нормализации микрофлоры толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени старше 60 лет.

4. На фоне приема пробиотика «Ламинолакт» наблюдается нормализация клинических, биохимических и иммунологических показателей крови.

#### Литература

1. Барановский А. Ю. Основы питания россиян / А. Ю. Барановский, Л. И. Назаренко. — СПб.: Питер, 2007. — 528 с.

2. Барановский А. Ю. Болезни обмена веществ / А. Ю. Барановский. — СПб.: СпецЛит, 2002. — 235 с.

3. Барановский А. Ю. Болезни пожилых / А. Ю. Барановский — М.: ЗАО «Центрполиграф», 2002. — 633 с.

4. Барановский А. Ю. Клиническое питание / А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон. — М.: ЗАО «Центрполиграф», 2008. — 21 с.

5. Барановский А. Ю. Диетология: Руководство. 3-е изд. / А. Ю. Барановский. — СПб.: Питер-Юг, 2008. — 960 с.

6. Валенкевич Л. Н. Гастроэнтерология в гериатрии / Л. Н. Валенкевич. — Л.: Медицина, 1987. — 240 с.

7. Воробьев В. И. Организация оздоровительно-го и лечебного питания / В. И. Воробьев. — М.: Медицина, 2002. — 15 с.

8. Дворецкий Л. И. Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых / Л. И. Дворецкий, Л. Б. Лазебник. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. — 543 с.

9. Коркушко О. В. Гериатрия в терапевтической практике / О. В. Коркушко, Д. Ф. Чеботарев, Е. Г. Калиновская. — Киев: Здоров'я, 1993. — 840 с.

10. Лисовский В. А. Экология и питание / В. А. Лисовский, З. Я. Зандукели, И. М. Мухин. — СПб.: Лениздат, 1998. — 254 с.

11. Покровский А. А. Беседы о питании / А. А. Покровский. — М.: Медицина, 1968. — 188 с.

12. Смолянский Б. Л. Диетология. Новейший справочник для врачей / Б. Л. Смолянский, В. Г. Лифляндский. — СПб.: Сова; М.: Издательство Эксмо, 2003. — 816 с.

Материал поступил в редакцию 01.06.2010 г.

УДК 616.33—002.45—08+616.342—002.45—0

© Коллектив авторов, 2010

## БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРФОРАТИВНЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

### Early results of treatment of patients with perforated gastroduodenal ulcers

М. А. Абдулаев<sup>2</sup>, Ю. В. Плотников<sup>1</sup>, А. М. Муханна<sup>1</sup>

M. A. Abdulaev<sup>2</sup>, Yu. V. Plotnikov<sup>1</sup>, A. M. Mukhanna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Городская Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia;

<sup>2</sup>The State Alexander Hospital, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Абдулаев Магомед Абдулаевич. abdulla7@list.ru

Проанализированы наблюдения 290 больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. 64% больных выполнен лапароскопический шов перфоративного отверстия, 28% — традиционным лапаротомным доступом. Частота послеоперационных осложнений при лапароскопических операциях достоверно ниже ( $\chi^2 = 43,6$ ;  $P < 0,001$ ), также значительно снижается смертность в послеоперационном периоде ( $\chi^2 = 20,4$ ;  $P < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** перфоративная язва; лапароскопический шов; традиционный доступ.

Monitoring analyzed 290 patients with perforated gastroduodenal ulcers. 64% of the patients underwent laparoscopic suture perforation holes, 28% — traditional laparotomic access. The frequency of postoperative complications of laparoscopic surgery was significantly lower ( $\chi^2 = 43,6$ ;  $P < 0,001$ ), and also significantly reduced mortality in the postoperative period ( $\chi^2 = 20,4$ ;  $P < 0,001$ ).

**Key words:** perforative ulcer; laparoscopic suture; traditional access.

Язвенной болезнью страдает 7–8% взрослого населения [6, 7]. Заболеваемость не имеет тенденции к снижению. Частота перфораций при язвенной болезни достигает 10–15% [4]. Летальность при прободении колеблется от 5,1% до 17% [6, 7]. Внедрение в клиническую практику антагонистов  $H_2$ -рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы, препаратов с протективным влиянием на слизистую оболочку желудка и современных методов эрадикации *Helicobacter pylori* (HP) в США способствовало уменьшению числа госпитализированных больных язвенной болезнью [5]. Однако современная лекарственная терапия не привела к снижению частоты осложнений язвенной болезни (кровотечения, перфорации язвы, стеноз пилорoduodenального отдела). В последнее десятилетие в Российской Федерации отмечается значительное снижение частоты плановых операций и увеличение числа экстренных операций по поводу перфорации язв и кровотечений, а также повышение летальности за этот срок на 30–40% [3]. В Санкт-Петербурге в 1985 г. по поводу прободных гастродуоденальных язв было госпитализировано 437, в 1990 г. — 506, в 1995 г. — 1040, а в 2000 г. — 1341 больной. При этом увеличился удельный вес пациентов пожилого и старческого возраста и больных, госпитализированных после 24 часов с момента перфорации [2].

По мнению И. И. Бачева (1991) [1], выбор метода операции при прободной язве является сложной проблемой и на вопрос, какой из существующих методов оперативного вмешательства является наиболее рациональным, до настоящего времени однозначного ответа нет. В последние годы начали применяться лапароскопические вмешательства. Остается актуальной задачей разработка показаний к каждому виду доступа и объема операции. Это особенно злободневно в связи с нынешним ростом удельного веса больных пожилого возраста, которые тяжело переносят травматичные оперативные вмешательства.

**Цель исследования.** Анализ опыта ведения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами для определения оптимальной тактики хирургического лечения.

**Материалы и методы исследования.** С января 2006 г. по июнь 2009 г. в Александровской больнице были оперированы по поводу перфорации гастродуоденальных язв 290 больных. Из них 221 (76%) мужчина и 69 (24%) женщин. По поводу перфорации язв двенадцатиперстной кишки (ДПК) оперировано 254 (88%) больных, по поводу язв желудка — 36 (12%). В сроки до 1 суток с момента перфорации поступило 253 (87,2%) больных, из них до 6 часов — 177 (61%).

Диагноз устанавливали на основании клинической картины, анамнеза, данных рент-

генографии брюшной полости и, в отдельных наблюдениях, по данным эзофагогастродуоденоскопии. Все больные оперированы в течение первых часов с момента поступления в стационар. Применяли: лапароскопический шов перфоративного отверстия — у 185 (63,8%) больных; зашивание перфоративных язв традиционным методом — у 80 (27,6%); стволовую ваготомию в сочетании с дренирующими операциями — у 12 (3,8%); резекцию желудка — у 9 (3,1%); пластику по Оппелю—Поликарпову — у 4 (1,4%).

В основной группе 185 (64%) больным выполнено зашивание перфоративного отверстия лапароскопическим доступом, в контрольной — 105 (36%) больным — «традиционным» лапаротомным доступом. Среди оперированных лапароскопически больных мужчин было 156 (84%), женщин — 29 (16%). Соотношение 5:1. Возраст пациентов колебался от 18 до 87 лет (в среднем  $35,0 \pm 4,1$  лет). Распространенность перитонита: местный — 12 (6%) больных, диффузный — 26 (14%), общий — 147 (80%). По характеру выпота: серозный — 38 (19%), серозно-фибринозный — 135 (78%), гнойный — 7 (3%).

Среди 105 (36%) больных, оперированных «традиционным» лапаротомным доступом, 80 произведена конверсия. Среди них мужчин было 65 (62%), женщин — 40 (38%). Соотношение 1,6:1. Возраст пациентов колебался от 20 до 92 лет ( $51 \pm 6,2$  лет). Распространенность перитонита: местный — 4 (3,81%) больных, диффузный — 13 (12,38%), общий — 88 (83,81%). По характеру выпота: серозный — 14 (13,3%); серозно-фибринозный — 61 (58,7%); гнойный — 30 (28,57%). Показаниями к выполнению лапароскопического зашивания перфорации являлись: отсутствие язвенного анамнеза, размер перфоративного отверстия не более 1 см, отсутствие выраженного перифокального воспаления и грубой рубцовой деформации, а также других язв гастродуоденальной зоны и сочетанных осложнений язвенной болезни. Показанием к выполнению резекций желудка при язвах ДПК были: «зеркальные и циркулярные» язвы луковицы ДПК, пенетрирующие язвы. Выполняя пилоропластику, отдавали предпочтение методам Гейнке—Микулича и Финнея у 12 (4,1%) больных.

Результаты исследования и их обсуждение. Структура выполняемых операций изменилась в сторону нарастания частоты лапароскопического шва. Длительность лапароскопического оперативного вмешательства колебалась от 30 до 120 минут, средняя продолжительность операции  $54 \pm 5,3$  минуты. Длительность операции зависела от навыков оперирующего хирурга и его ассистента, распространенности перитонита и конституциональных особенностей пациентов. На следующий день после



операции больные активизировались. Швы снимались амбулаторно на 8-е сутки. Средний срок стационарного лечения пациентов после лапароскопического шва составил  $6,5 \pm 3,2$  дня. Послеоперационные осложнения в группе больных, оперированных лапароскопическим способом, развились у 1 (0,54%) пациента и были нетяжелыми. Необходимость в выполнении повторных операций (релапароскопия) возникла у 5 больных. У 2 больных обнаружена несостоятельность швов, у 3 — прогрессирование перитонита. Наблюдался один летальный исход за счет прогрессирования перитонита. Средний срок нетрудоспособности составил 16,5 дней. Частота послеоперационных осложнений в основной группе достоверно ниже ( $\chi^2 = 43,6$ ;  $p < 0,001$ ), также значительно снижается смертность в послеоперационном периоде ( $\chi^2 = 20,4$ ;  $p < 0,001$ ).

При использовании лапаротомного доступа длительность оперативного вмешательства колебалась от 40 до 180 минут, средняя продолжительность операции —  $97 \pm 8,2$  минут. Активизация больных происходила не раньше 3-х суток после операции. Кожные швы снимали на 10-12-е сутки. Средний срок госпитализации составил  $12 \pm 5,3$  койко-дней. В группе больных, оперированных традиционным способом, средний срок нетрудоспособности составил 52 дня.

После традиционных операций различные осложнения отмечены у 32 (30,5%) больных. Умерло 13 (12,4%) больных.

Всем больным в послеоперационном периоде проводили комплексную противоязвенную терапию, включавшую применение ингибиторов протонного насоса и эрадикационную терапию кларитромицином и амоксициллином.

Таким образом, лапароскопические вмешательства при перфоративной гастродуоденальной язве имеют несомненные преимущества перед традиционными операциями. Они выражаются в меньшей травматичности этого пособия, в результате чего значительно легче протекает послеоперационный период. Частота послеоперационных осложнений снижается более, чем в 4 раза. Кроме того, сроки нетрудоспособности оперированных больных в 3 раза меньше, нежели у группы пациентов, оперированных традиционным способом.

Наличие круглосуточной эндовидеохирургической службы позволяет осуществлять оптимальный выбор оперативного пособия у пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой. Возможности видеоскопической технологии в настоящее время позволяют выполнять оперативные вмешательства, направленные на устранение одного из самых грозных осложнений язвенной болезни — перфорации.

## Выводы

1. Благодаря эффективному применению современных схем противоязвенной терапии представляется обоснованным более широкое применение лапароскопического шва перфоративных язв с целью уменьшения инвазивности операции.

2. Видеолапароскопические операции при перфоративных гастродуоденальных язвах позволяют значительно снизить травматичность вмешательства, достоверно уменьшить частоту послеоперационных осложнений, значительно снизить смертность в послеоперационном периоде, а также сократить срок пребывания больных в стационаре и период нетрудоспособности, что в совокупности дает возможность повысить качество жизни пациентов, получить выраженный социальный и экономический эффекты.

## Литература

1. Бачев И. И. Хирургическая тактика при кровоточащих язвах желудка и двенадцатиперстной кишки / И. И. Бачев // Хирургия. — 1991. — № 9. — С. 137-143.

2. Борисов А. Е. Лапароскопическое ушивание перфоративных гастродуоденальных язв. 3-й Всероссийский съезд по эндоскопической хирургии: Тезисы докладов. / А. Е. Борисов, С. Е. Митин, С. И. Пешехонов // Эндоскоп. хир. — 2000. — № 2. — С. 12-13.

3. Григорьев П. Я. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. — М., 2003. — 112 с.

4. Ефименко Н. А. Перфоративные гастродуоденальные язвы: Патогенез осложнений, их профилактика и лечение / Н. А. Ефименко, Ю. М. Стойко, А. А. Курыгин. — М., СПб., 2001. — 192 с.

5. Исаков В. А. Предложения по использованию рекомендаций второго Маастрихтского соглашения по эрадикации *Helicobacter pylori* / В. А. Исаков, П. Л. Щербаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 4. — С. 31-34.

6. Опыт применения малоинвазивных вмешательств с использованием лапароскопической техники при осложнениях язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Ю. М. Панцырев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — № 6. — С. 65-68.

7. Панцырев Ю. М. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв / Ю. М. Панцырев, А. И. Михалев, Е. Д. Федоров // Хирургия им Н. И. Пирогова. — 2003. — № 3. — С. 43-49.

Материал поступил в редакцию 01.06.2010 г.

## СОСТОЯНИЕ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ ОПУХОЛЕВОЙ ПАРЕНХИМЫ В РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

### Parenchymal basal membrane in various types of the skin basal cell carcinoma

И. Н. Чупров<sup>1</sup>, С. В. Ключарева<sup>2</sup>, В. Л. Романова<sup>2</sup>

I. N. Chuprov<sup>1</sup>, S. V. Klyucharyova<sup>2</sup>, V. L. Romanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> St.-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training, St.-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Mechnikov St.-Petersburg State Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Чупров Игорь Николаевич. igorchuprov@gmail.com

Было изучено состояние базальной мембраны опухолевой паренхимы при различных вариантах базально-клеточного рака кожи с использованием иммуногистохимических реакций с антителами к коллагену IV типа и белку межклеточной адгезии Е-кадгерину. Наиболее выраженные повреждения базальной мембраны, явившиеся морфологическими маркерами агрессивного биологического поведения, были отмечены в инфильтративном базально-клеточном раке кожи.

**Ключевые слова:** базально-клеточный рак; кожа; базальная мембрана; иммуногистохимия.

The immunohistochemical study of the main components of the parenchymal basal membrane — collagen IV and E-cadherin in different types of the skin basal cell carcinoma was carried out. Most prominent basement membrane's disruptions was dominated in aggressive infiltrative BCC (p=0,008).

**Key words:** skin; basal cell carcinoma; basal membrane; immunohistochemistry.

Базально-клеточный рак кожи (БКРК), являясь одним из самых частых новообразований, характеризуется широким спектром биологического поведения — от существующих годами и десятилетиями неинвазивных форм, до агрессивных вариантов с глубоким местным деструктурирующим ростом [2, 3, 5, 6]. В связи с этим необходим поиск морфологических маркеров, позволяющих улучшить диагностику БКРК.

Росту БКРК предшествуют количественные и качественные изменения базальной мембраны (БМ) эпидермиса [7]. Зона базальной мембраны состоит из множества молекулярных компонентов. Изменения базальной мембраны в БКРК, оцененные с помощью антител к ламинину и коллагену IV типа, в той или иной степени имеются в каждом БКРК и заключаются в разрывах, нарушении целостности, расщеплении мембраны. Особенно выражены эти изменения были в инвазивных формах — микронодулярной, инфильтративной, фиброзирующей [11].

Различные α-цепи коллагена IV типа по-разному экспрессируются в некоторых вариантах БКРК. В нодулярном БКРК отмечается снижение экспрессии α1-цепи, в инфильтративном — α5-цепи [13]. В инфильтративном БКРК отмечено снижение уровня экспрессии компонента базальной мембраны — эпиглирина и интегрина (цепи α6, β4), коллагена IV типа, что может способствовать инвазии опухоли [8].

Инфильтративный тип роста характеризуется большей выраженностью дегенеративных изменений базальной мембраны, указывающих на высокую агрессивность этого варианта [4]. Участвующие в процессе межклеточной адгезии Е- и Т-кадгерин, кальций-независимая система из нектина и афадина, относящаяся к суперсемейству иммуноглобулинов [1], характеризовались пониженной экспрессией в БКРК, отражая его инвазивные потенции [14, 15].

В инфильтративном БКРК при резком снижении уровня Е-кадгерина (эпителиального) наблюдался стабильно высокий уровень Р-кадгерина (плацентарного), что позволило сделать вывод о разном значении этих видов кадгерина в морфогенезе БКРК [10].

**Цель исследования.** Сравнительное иммуногистохимическое изучение базальной мембраны паренхимы в различных вариантах базально-клеточного рака кожи с выявлением критериев индивидуального прогноза.

**Материалы и методы исследования.** Из имевшегося в нашем распоряжении 2031 случая БКРК были отобраны разные группы опухолей в соответствии с рубрикой, приведенной в классификации опухолей кожи Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2006 года.

Иммуногистохимическая реакция проводилась в 47 случаях БКРК с различными гистотопографическими типами роста (поверх-

ностных — 4, крупнонодулярных — 20, мелконодулярных — 13, инфильтративных — 10) с использованием первичных моноклональных антител к Е-кадгерину («Novocastra», Великобритания) и коллагену IV типа («Dako», Дания). В качестве вторых антител использовали биотинилированные анти-мышинные и анти-кроличьи иммуноглобулины из универсального набора. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином. Были поставлены положительные и отрицательные контроли. Для фонового окрашивания использовался гематоксилин.

Оценка уровня экспрессии пролиферативных маркеров Е-кадгерина проводилась в процентах окрашенных ядер в гнездах опухолевых клеток. Оценка экспрессии коллагена IV типа в базальной мембране опухолевых комплексов осуществлялась морфометрическим методом и подсчитывалась в процентном отношении к площади базальной мембраны.

Количественная оценка результатов исследования проводилась с использованием системы компьютерного анализа микрофотографических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения «АСТ-1» (версия 2.12) и компьютерной программы «Видеотест-Морфология» (версия 5.0).

Статистическую обработку данных проводили на компьютере IBM PC с процессором Intel Celeron 3,2 ГГц с применением методов вариационной статистики программы Microsoft Excel XP. Для сопоставления морфологических характеристик и клинических данных в разных группах были использованы непараметрические статистические методы, включающие точный критерий Фишера, классический критерий  $\chi^2$  по Пирсону,  $U$ -критерий Манна-Уитни и метод Краскела-Уоллиса. Значимость различий между отдельными группами считали статистически достоверной при значении « $p$ » не более 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изменения базальной мембраны, оцененные с помощью антител к коллагену IV типа, в той или иной степени имелись в каждом случае БКРК.

Состояние базальной мембраны оценивалось как целостное, имеющее разрывы, отсутствующее. В поверхностном БКРК целостность базальной мембраны была сохранена. Базальная мембрана имела разрывы или полностью отсутствовала при крупнонодулярном и мелконодулярном БКРК в объеме  $11,3 \pm 1,5\%$  и  $18,7 \pm 2,7\%$  от площади всей базальной мембраны соответственно. Максимально повреждена базальная мембрана была в инфильтративном БКРК, в объеме  $43,2 \pm 5,8\%$  от всей ее площади, причем отсутствие базальной мембраны встречалось даже чаще, чем нарушение ее целостности.

Такие нарушения в строении базальной мембраны сочетались с отсутствием палисадообразных базалоидных структур по периферии гнезд опухолевых клеток, характерных для других вариантов БКРК.

Экспрессия Е-кадгерина отличалась различной выраженностью в разных гистотопографических типах роста БКРК. В поверхностном БКРК максимальная интенсивность реакции была характерна для периферических участков опухолевых гнезд в базалоидных «частоколах», встречаясь в  $73,1 \pm 6,7\%$  опухолевых клеток. Как правило, положительно окрашивались мембраны клеток. В крупнонодулярном и мелконодулярном БКРК экспрессия Е-кадгерина была менее выражена —  $51,2 \pm 4,2\%$  и  $41,3 \pm 3,4\%$  клеток соответственно. Окрашивались опухолевые клетки как по периферии опухолевого пласта, так и в центре. Реакция носила смешанный мембранно-цитоплазматический характер. Минимальная экспрессия Е-кадгерина отмечалась в инфильтративном БКРК с преимущественным цитоплазматическим типом окрашивания в  $29,1 \pm 1,9\%$  опухолевых клеток. Показатели нарушения целостности базальной мембраны при разных вариантах БКРК представлены в табл. 1.

Таким образом, в инфильтративном БКРК имелось статистически значимое преобладание мембранных изменений, оцененных по экспрессии коллагена IV типа ( $p=0,028$ ) и нарушения межклеточных связей со снижением экспрессии адгезивных молекул (Е-кадгерин),  $p=0,013$ . По своим характеристикам мелконодулярный БКРК занимает промежуточную позицию между крупнонодулярным и инфильтративным БКРК.

Таблица 1

*Экспрессия паренхимой Е-кадгерина, % позитивных клеток ( $M \pm m$ ) и частота нарушения БМ (коллаген IV), % от площади базальной мембраны ( $M \pm m$ )*

Гистотопографический вариант БКРК	Е-кадгерин	Частота нарушения БМ (коллаген IV типа)
Поверхностный	$73,1 \pm 6,7$	0
Мелконодулярный	$51,2 \pm 4,2$	$11,3 \pm 1,5$
Крупнонодулярный	$41,3 \pm 3,4$	$18,7 \pm 2,7$
Инфильтративный	$29,1 \pm 1,9$	$43,2 \pm 5,8$

При изучении экспрессии коллагена IV типа нами подтверждена тенденция к нарастанию нарушений базальной мембраны при реализации инвазивных потенций [8, 12, 13]. Кроме того, установлено, что нарушение базальной мембраны имеет не только количественный, но и качественный характер: снижение экспрессии коллагена IV типа сочетается с разрывами и отсутствием базальной мембраны, особенно в зонах глубокого инвазивного роста инфильтративного БКРК.

Нарастание агрессивности опухолевого роста с максимальной выраженностью характерно для инфильтративного БКРК и коррелирует с зонами нарушения межклеточных связей со снижением экспрессии адгезивных молекул Е-кадгерина. Аналогичные данные имеются в литературе [9, 10]. Кроме количественного снижения экспрессии, в работе установлено смещение акцента интенсивности реакции с клеточных мембран на цитоплазму.

**Заключение.** Для разных гистотопографических типов роста базально-клеточного рака кожи характерны различные изменения базальной мембраны паренхиматозных структур по показателю экспрессии антител к коллагену IV типа, заключающиеся в сохранности базальной мембраны при поверхностном типе роста, разрывах и отсутствии в крупно- и мелкоузловом вариантах, максимальном ее повреждении при инфильтративной форме. Эти показатели коррелируют с мембранной экспрессией маркера межклеточной адгезии Е-кадгерина: максимальной — в поверхностном базально-клеточном раке, сниженной — в крупно- и мелкоузловом, минимальной — в инфильтративном варианте.

#### Литература

1. Аничков Н. М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н. М. Аничков, И. М. Кветной, С. С. Коновалов. — СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004. — 224 с.
2. Дерматоонкология / под ред. Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочкова, Ю. В. Сергеева. — М.: Медицина для всех, 2005. — 872 с.
3. Дубенский В. В. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи / В. В. Дубенский, А. А. Гармонов // Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. — № 6. — С. 7–12.

4. Особенности инвазии базально-клеточного рака / Н. Г. Дойкова [и др.] // Архив патологии. — 2000. — № 3. — С. 29–33.

5. Снарская Е. С. Базалиома / Е. С. Снарская, В. А. Молочков. — М.: Медицина, 2003. — 324 с.

6. Хлебникова А. Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных форм базальноклеточного рака кожи и комплексный метод его лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.11, 14.00.15 / А. Н. Хлебникова. — М., 2007. — 37 с.

7. Bedeutung der Basalmembran für das Wachstum von Tumoren — Immunhistochemische Aspekte unter besonderer Berücksichtigung von Tumoren des Kopf / A. Nerlich [et al.] // Laryngorhinootologie. — 1994. — № 12. — P. 631–636.

8. Evaluation of basement membrane status in aggressive skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study / C. R. Cernea et al. // Ann Diagn Pathol. — 2005. — № 3. — P. 130–133.

9. Expression of beta-catenin in basal cell carcinoma / M. El-Bahrawy et al. // Br J Dermatol. — 2003. — № 5. — P. 964–970.

10. Expression of desmoglein I and plakoglobin in skin carcinomas / H. Tada [et al.] // J Cutan Pathol. — 2000. — № 1. — P. 24–29.

11. Kiriha Y. Clinicopathological and immunohistochemical study of basal cell carcinoma with reference to the features of basement membrane / Y. Kiriha, J. Haratake, A. Horie // J. Dermatol. — 1992. — № 3. — P. 161–169.

12. Panuncio A. Immunohistochemical study of nerve fibres in basal cell carcinoma / A. Panuncio, R. Vignale, G. Lopez // Eur J Dermatol. — 2003. — № 3. — P. 250–253.

13. Quatresooz P. Differential expression of alpha1 (IV) and alpha5 (IV) collagen chains in basal-cell carcinoma / P. Quatresooz, O. Martalo, G. E. Pierard // J Cutan Pathol. — 2003. — № 9. — P. 548–552.

14. Takeuchi T. Downregulation of expression of a novel cadherin molecule, T-cadherin, in basal cell carcinoma of the skin / T. Takeuchi, S. B. Liang, Y. Ohtsuki // Mol Carcinog. — 2002. — № 4. — P. 173–179.

15. The expression of nectin-1alpha in normal human skin and various skin tumours / H. Matsushima et al. // Br J Dermatol. — 2003. — № 4. — P. 755–762.

Материал поступил в редакцию 10.06.2010 г.



## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЗЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ГЕЛЯ АРЕСПОЛА

### Study of pharmacological activity of ointments, obtained on the basis of the gel Arespol

М. В. Слепнев, Н. Ю. Фролова

M. V. Slepnev, N. Yu. Frolova

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Росздрава,  
Санкт-Петербург, Россия

St.-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Слепнев Михаил Владимирович. e-mail: ILCKKLS@yandex.ru

На экспериментальной модели аллергического контактного дерматита установлено характерное антиаллергическое и противовоспалительное действие разработанных образцов гелей с 5% танина, с 5% цинка оксида и 1% димедрола, с 5% цинка оксида и 2% новокаина, что указывает на возможность применения геля Аресполя в технологии мазей аптечного изготовления указанных составов вместо традиционно используемого вазелина.

**Ключевые слова:** редкосшитые акриловые полимеры; гель Аресполя; экстемпоральные мази; дерматит.

Characteristic anti-allergic and anti-inflammatory action of the developed gels with 5% tannin; 5% zinc oxide and 1% dimedrol; 5% zinc oxide and 2% novocaine was established on the experimental model of allergic contagious dermatitis, which denotes the possibility of gel Arespol use in the compounding the above formulations instead of traditionally employed vaseline.

**Key words:** acrylic polymers; Arespol gel, extemporaneous ointments, dermatitis

В последнее десятилетие за рубежом и в нашей стране активно ведется работа по созданию новых дерматологических мазей с использованием редкосшитых акриловых полимеров (РАП) в качестве основ [1, 2, 4, 6, 7]. Большой интерес к использованию РАП в технологии мягких лекарственных форм обусловлен рядом ценных свойств их гелей: высокой вязкостью при низких концентрациях (менее 1%), значительной эмульгирующей и суспендирующей способностью, обеспечением высокой биодоступности и пролонгирующего эффекта, значительной биоадгезией, отсутствием раздражающих свойств, микробиологической устойчивостью, удобством применения, сравнительно низкой себестоимостью [6, 7]. Традиционно же используемые в нашей стране (особенно в технологии мазей аптечного изготовления) вазелинсодержащие основы, обладают рядом отрицательных свойств: нарушением тепло-, влаго- и газообмена кожи, аллергизирующим и сенсibilизирующим действием. В ряде случаев вазелин вызывает раздражение, тяжелые экземы, дерматозы. Это же в определенной степени относится и к родственным вазелину гидрофобным компонентам мазевых основ [5]. В связи с этим нами была произведена замена вазелинсодержащих мазевых основ на гель РАП в экстемпоральных мазях и, после оптимизации их составов, разработка технологии и методик качественного и количественного анализа, проведена оценка их фармакологической активности в опыте *in vivo*.

**Цель исследования.** Сравнительная оценка фармакологической эффективности разработанных гелей и оценка перспективности использования геля Ареспол в качестве основы для мазей экстемпорального изготовления.

**Материалы и методы исследования.** Гель РАП отечественной марки — «Ареспол». Лекарственные вещества: танин, цинка оксид, димедрол, новокаина гидрохлорид. Метод — фармакологический.

Результаты исследования и их обсуждение. На основе проведенного анализа рецептуры аптек г. Санкт-Петербурга, а также опроса дерматологов кожно-венерологических диспансеров были отобраны широко используемые и перспективные, по мнению специалистов, сочетания лекарственных веществ в мазях. Так, в качестве объектов исследования были выбраны следующие лекарственные вещества: танин в концентрации 5%, сочетания цинка оксида (5%) с димедролом (1%) и цинка оксида (5%) с новокаином (2%).

Следует отметить, что все мази, в состав которых входят указанные выше лекарственные вещества, изготавливаются в аптеках г. Санкт-Петербурга на основе вазелина или его сочетания с ланолином и растительными (реже — минеральными) маслами. Нами были получены коллоидно- и термически устойчивые образцы мазей на основе геля отечественного РАП — Аресполя, составы которых приведены в табл.1. Все полученные образцы характеризовались оптимальными реологическими характеристиками — экструзией и намазываемостью. О специфической фармако-

логической активности исследуемых гелей судили по выраженности их антиаллергического и противовоспалительного действия на экспериментальной модели аллергического контактного дерматита (реакции замедленного типа). Для ее воспроизведения морских свинок сенсибилизировали 5% спиртово-ацетоновым (2:1) раствором 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) по методу Залкан и Иевливой в модификации [3].

Таблица 1

*Составы (на 100 г) изготавливаемых в аптеках гидрофобных мазей и разработанных аналогов на основе гелей РАП*

Компоненты	Масса компонентов, г		
	Состав №1	Состав №2	Состав №3
Цинка оксид	5	5	-
Димедрол*	1	-	-
Новокаина гидрохлорид*	-	2	-
Танин	-	-	5
Гидрофобная или эмульсионная основа**	До 100,0 г		
или			
масло Касторовое	5	5	-
гель Ареспола	До 100,0 г		

Примечание.

Композиция состава №1 готовилась на основе 1% геля Ареспола; состава №2 — на основе 1,2% геля Ареспола; состава №3 — на основе 1 % геля Ареспола.

\* при изготовлении композиции на основе гелей РАП димедрол и новокаина гидрохлорид переводили в основание за счет добавления 1,37 мл и 2,93 мл, соответственно, 10% раствора натрия гидроксида.

\*\* вазелин; вазелин — ланолин водный (1:1); ланолин — вода — масло оливковое или подсолнечное (1:1:1).

В эксперименте использовали 32 морских свинки массой тела 300–350 г, которых разделили на 4 группы. Очаг сенсибилизации создавали на участке спины (9×2 см) животных после предварительного удаления шерстного покрова. Раствор ДНХБ в количестве 0,5 мл дробно наносили на кожу спины 1 раз в сутки в течение 6 дней. О тяжести развившегося дерматита судили по изменениям состояния кожного покрова и величины кожной складки. Местные кожные про-

явления оценивали на 1-е, 3-и и 6-е сутки после начала серийных аппликаций аллергена и обозначали в условных единицах (баллах): 0 — отсутствие реакции; 0,5 — появление изолированных красных пятен; 1 — диффузная умеренная гиперемия; 2 — четкая гиперемия и отечность; 3 — резкое покраснение и отек; 4 — образование небольших эрозий; 5 — образование геморрагической корки и обширных язв.

Начиная с 3-го дня эксперимента, на поврежденные участки кожи морских свинок опытных групп наносили исследуемые гели в равных количествах (1,5 г). Процедуру осуществляли спустя 2–3 часа после очередной аппликации ДНХБ. Манипуляцию проводили ежедневно (в период сенсибилизации и после него) до исчезновения кожных проявлений контактного дерматита. Контролем служила группа морских свинок, на кожу которых наносили мазевую основу без действующих веществ. Результаты оценки влияния гелей на протекание экспериментального аллергического дерматита представлены в таблицах 2, 3, 4. Различия измеряемых показателей между группами и внутри групп на разных сроках исследования оценивали по критерию Стьюдента.

После третьего нанесения раствора ДНХБ (на 3-и сутки эксперимента) на коже морских свинок из контрольной и всех опытных групп животных отмечалось появление изолированных красных пятен. Тяжесть кожных проявлений для животных контрольной и 3-й опытной группы составляла в среднем 0,5 балла (табл. 2). Во 2-й и 4-й группах было выявлено по 2 животных из 8 с диффузной гиперемией, при этом тяжесть кожных проявлений соответствовала 0,6 балла. После каждого последующего нанесения раствора ДНХБ тяжесть местных проявлений у животных из всех групп усугублялась и достигала максимума к 6-му дню исследования. Однако, между группами наблюдались существенные различия. Так, на 6-й день эксперимента в контрольной группе животных наблюдалось самое высокое значение показателя тяжести кожных проявлений. Указанная величина находилась в диапазоне от 4 до 5 баллов. Средний показатель в этой группе составил 4,8 балла, то есть увеличился по сравнению с показателем на 3-и сутки на 4,3 балла. Это свидетельствует о прогрессивном развитии аллергического контактного дерматита у морских свинок данной группы.

Таблица 2

*Оценка тяжести аллергического контактного дерматита, вызванного ДНХБ (n=8, P = 95%)*

№№ групп животных	Составы мазей	Дни наблюдения	Тяжесть кожных проявлений, баллы
1	Контроль (гель Ареспола)	1	0
		3	0,5±0,31
		6	4,8±0,38
2	Гель с 5% танина	1	0
		3	0,6±0,18
		6	3,0±0,63
3	Гель с 5% цинка оксида и 1% димедрола	1	0
		3	0,5±0,22
		6	3,3±0,38
4	Гель с 5% цинка оксида и 2% новокаина	1	0
		3	0,6±0,18
		6	4,0±0,63

Менее яркими проявлениями дерматита характеризовались животные опытных групп (табл. 3).

Таблица 3

Оценка тяжести кожных проявлений с 3-го по 6-й день эксперимента ( $\Delta_{3,6}$ )

№№ групп животных	( $\Delta_{3,6}$ )		
	Баллы	%	Относительный %
1	4,3	860	100
2	2,4	381	44
3	2,8	560	65
4	3,4	540	63

Показатель тяжести кожных проявлений для морских свинок, получавших гель с танином, составил от 2 до 4 баллов. Средний показатель в этой группе с 3-го по 6-й день эксперимента увеличился лишь на 2,4 балла (44 отн.%) и составил 3 балла. Использование гелей с цинка оксидом в сочетании с димедролом и новокаином сопровождалось увеличением указанного показателя на 2,8 балла (65 отн.%) и 3,4 балла (63 отн.%) соответственно. В первом случае показатель тяжести кожных проявлений составил от 3 до 4 баллов (в среднем 3,3 балла), во втором — от 3 до 5 баллов (в среднем 4 балла).

Дерматит, вызванный ДНХБ, сопровождался и другими не менее существенными изменениями кожного покрова. Анализ результатов определения толщины кожной складки показал, что спустя трое суток ( $\Delta_{1,3}$ ) этот показатель в контрольной группе животных увеличился в среднем на 1,8 мм (36%), что свидетельствует о развитии отека (табл. 4). В опытных группах №2, №3 и №4 указанная величина возросла на 2,2 мм (46%), 2,0 мм (44%) и 2,3 мм (46%) соответственно. Однако, уже после 4-кратного применения исследуемых гелей было отмечено уменьшение указанной величины. К 6-му дню эксперимента ( $\Delta_{3,6}$ ) в группе животных, получавших гель с танином, толщина кожной складки уменьшилась на 0,7 мм (10%); применение гелей с цинка оксидом в сочетании с димедролом и новокаином сопровождалось уменьшением кожной складки на 0,5 мм (8% и 7% соответственно). В то же время, в контрольной группе животных указанная величина возросла в среднем еще на 0,7 мм (10%), что свидетельствует о дальнейшем развитии отека. Суммарное увеличение толщины кожной складки с 1-го по 6-й день исследования ( $\Delta_{1,6}$ ) в контрольной группе животных составило 2,5 мм (50%), во 2-й и 3-й опытных группах — по 1,5 мм (31 и 33% соответственно), в 4-й — 1,8 мм (36%).

Таблица 4

Оценка толщины кожной складки ( $n = 8$ ,  $P = 95\%$ )

№№ групп животных	Кол-во животных	Дни наблюдения	Толщина кожной складки, мм	Изменение толщины кожной складки ( $\Delta$ )					
				$\Delta_{1,3}$		$\Delta_{3,6}$		$\Delta_{1,6}$	
				мм	%	мм	%	мм	%
1	8	1	5,0±0,63	1,8	36	0,7	10	2,5	50
		3	6,8±0,38						
		6	7,5±0,45						
2	8	1	4,8±0,74	2,2	46	-0,7	-10	1,5	31
		3	7,0 ±0,63						
		6	6,3±0,38						
3	8	1	4,5±0,45	2,0	44	-0,5	-8	1,5	33
		3	6,5±0,99						
		6	6,0±0,89						
4	8	1	5,0±0,63	2,3	46	-0,5	-7	1,8	36
		3	7,3±0,74						
		6	6,8±0,38						

Примечание. Отличия от показателя на 1-е сутки в соответствующих группах статистически достоверны.

На 8-й день эксперимента в 3 случаях из 4 наблюдалось образование корочки у животных 2-й и 3-й опытных групп; у животных 4-й группы образование корочки отмечено в 2 случаях. К 10-му дню корочки образовались у животных всех опытных групп и у 3 животных контрольной группы. На 10-12-й день эксперимента у животных опытных групп корочка отторгалась и обнаруживался полноценный кожный покров. В контрольной группе отторжение корочки наблюдалось к 11–13-му дню, при этом раны заживали вторичным натяжением.

**Заключение.** Таким образом, разработанные на основе геля Ареспол аналоги экстемпоральных мазей, при их местном применении проявляют характерное антиаллергическое и противовоспалительное действие, сопровождающееся снижением выраженности клинических признаков контактного аллергического дерматита. Это указывает на возможность применения геля Ареспол в технологии экстемпоральных мазей, указанных составов, вместо традиционно используемого вазелина.

## Литература

1. Алексеев К. В. Опыт использования редкошитых акриловых полимеров в составе новых дерматологических препаратов / К. В. Алексеев // Матер. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы косметологии». — СПб., 2000. — 80 с.
  2. Алексеев К. В. Редкошитые акриловые полимеры в фармации / К. В. Алексеев, В. Н. Ли, В. Н. Демишев // Фармация. — 1987. — № 5. — С. 15–18.
  3. Залкан П. М. Влияние синтетических моющих средств на реактивность кожи морских свинок / П. М. Залкан, Е. А. Иевлева // Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. — М.: Медицина, 1965. — 112 с.
  4. Изучение возможности получения олеогелей с местными анестетиками на основе редкошитых акриловых полимеров / Б. Л. Молдавер и др. // X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. — М., 2003. — С. 636.
  5. Тенцова А. И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А. И. Тенцова, В. М. Грецкий. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
- Материал поступил в редакцию 24.06.2010 г.

## ВЛИЯНИЕ ДОРСОПАТИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РАБОТНИКОВ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА

### *Influence dorsopatiya of agricultural workers on quality of life*

Н. Е. Комлева, В. Ф. Спирин, Т. В. Гришина, Т. А. Новикова, В. А. Меденцов, Н. А. Михайлова,  
В. О. Скворцов

N. E. Komleva, V. F. Spirin, T. V. Grishina, T. A. Novikova, V. A. Medentsov, N. A. Mikhailova,  
V. O. Skvortsov

*Научно-исследовательский институт сельской гигиены Роспотребнадзора, г. Саратов, Россия*

*Saratov Research Institute of Rural Hygiene of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection  
and Human Welfare, Russia*

Контакт: Комлева Наталия Евгеньевна natkom@hotmail.ru

Показатели качества жизни у работников сельского хозяйства с диагнозом «Дорсопатия» статистически значимо ниже по сравнению с городскими жителями. Вероятнее всего, такие социальные составляющие как условия труда и особенности быта у сельских жителей являются важными факторами в анализе качества жизни.

**Ключевые слова:** дорсопатия, качество жизни, работники сельского хозяйства.

Quality of life of agricultural workers with a diagnosis dorsopatiya statistically significantly lower compared to urban residents. Most likely, such social components, as working conditions and peculiarities of life in rural areas are important factors in the analysis of quality of life.

**Key words:** dorsopatiya, quality of life, agricultural workers.

Взаимосвязь показателей здоровья человека и социально-экономических факторов позволяет оценить качество жизни (КЖ) как комплекс физических, эмоциональных, психических и интеллектуальных характеристик человека, определяющих индивидуальную способность к функционированию в обществе [9]. Наряду с экономическими, психосоциальными и другими аспектами КЖ, выделяют медицинские [6, 7], которые подразумевают влияние заболевания и вызванных им ограничений функциональной способности на повседневную жизнедеятельность больного [5].

Таким образом, оценка состояния пациентов должна базироваться не только на традиционных биомедицинских показателях, но и включать в себя характеристику социо-медицинского статуса — активность в повседневной жизни, работоспособность, социальную активность, интеллектуальную способность, эмоциональную удовлетворенность, удовлетворение жизнью, то есть КЖ пациента [4].

Кроме того, в соответствии с новой парадигмой клинической медицины, повышение КЖ пациента является главной целью лечения пациентов при заболеваниях, не ограничивающих продолжительность жизни [3]. К таким заболеваниям относятся дорсопатии, представляющие собой группу заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, ведущим симптомом комплексом которых является боль в туловище и конечностях невисцеральной этиологии. Дорсопатия — это одна из наиболее частых при-

чин потери трудоспособности у лиц в возрасте от 30 до 45 лет [1]. При этом в 20% случаев острая боль в спине трансформируется в хроническую, вследствие чего болевой синдром приобретает дополнительную психологическую окраску, сопровождается развитием депрессии, тревожности, снижением качества жизни, что усугубляет течение заболевания, приводит к хронизации процесса и потере трудоспособности [2].

**Цель исследования.** Изучение влияния дорсопатии на качество жизни работников сельского хозяйства.

**Материалы и методы исследования.** С целью изучения КЖ у пациентов с диагнозом «Дорсопатия» нами обследовано 169 пациентов клиники профессиональных заболеваний ФГУН «Саратовский НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора». Изучение КЖ проводилось с помощью опросника SF-36, который охватывает 8 аспектов здоровья, касающихся физических ограничений и умственного состояния пациентов и включает в себя: общее состояние организма (ОС), физическое функционирование (ФФ), физическое состояние (ФС), эмоциональное состояние (ЭС), социальное функционирование (СФ), интенсивность боли (ИБ), жизненную активность (ЖА), психическое здоровье (ПЗ) [7, 10]. Каждый из этих аспектов оценивается определенным количеством вопросов и имеет разное количество уровней. После проведения статистической обработки данных по КЖ проводилась оценка клинически значимых различий с помощью шкал градации [8].



Изменения в 5–10 баллов интерпретировались как слабые, в 10–20 баллов — как умеренные, более 20 баллов — как очень большие.

На первом этапе нами были обследованы работники сельского хозяйства для изучения влияния дорсопатий на КЖ. Основную группу составили 83 человека с клиническими проявлениями заболевания, контрольную группу — 32 пациента без клинических проявлений дорсопатии. Представители обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Для определения влияния условий труда на КЖ работников сельского хозяйства участниками второго этапа исследования стали 86 человек трудоспособного возраста, у которых на момент обследования отсутствовали клини-

ческие проявления дорсопатий и симптомы острых заболеваний. Все респонденты были разделены на две группы. Первую группу составили 32 жителя сельской местности, вторую — 54 городских жителя. Представители обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

При анализе совокупных данных параметров КЖ относительное распределение значений по многим шкалам опросника было статистически достоверно низким для больных с дорсопатией по сравнению с группой контроля. При этом клинически значимые различия находились в пределах более 20 баллов, что, соответственно градации [10], интерпретируется как очень большие (рис. 1).

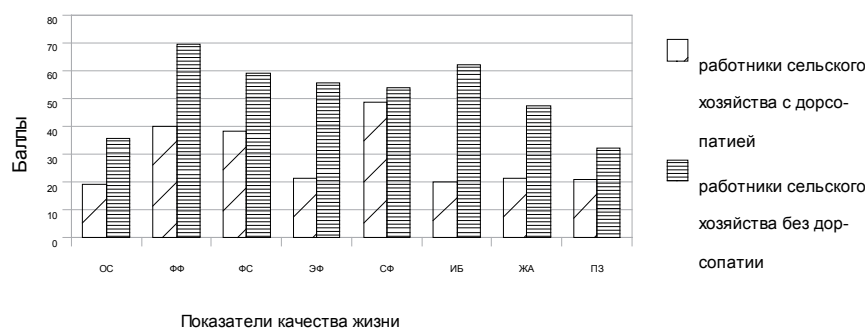


Рис. 1. Показатели качества жизни у работников сельского хозяйства с дорсопатией и у условно здоровых. Примечание: ОС, ФФ, ФС, ЭФ, ИБ, ЖА —  $p < 0,05$ .

Установлено, что у больных дорсопатией ФФ, по сравнению с группой контроля, было ниже на 29 баллов, ФС — на 21 балл, ИБ — на 42 балла, ЭФ — на 32 балла, ЖА — на 23 балла, ОС — на 16 баллов ( $p < 0,05$ ). Среди всех показателей КЖ СФ и ПЗ у пациентов с дорсопатией статистически значимо не отличались от тех же показателей КЖ пациентов группы контроля, разница составила 6 и 8 баллов соответственно.

Нами были сопоставлены показатели КЖ у жителей сельской и городской местностей (рис. 2). При этом выявлены статистически значимые различия по следующим шкалам — ФФ, ФС, ЭФ и ЖА ( $p < 0,05$ ).

Изучены характеристики КЖ у работников сельского хозяйства и городских промыш-

ленных предприятий. В I группу вошли механизаторы, которую составили мужчины; во II группу — животноводы, представители которой были женщины — доярки и телятницы; в III группу — работники городских предприятий (мужчин и женщин в данной группе было в равном соотношении). Анализ полученных данных позволил выявить статистически значимую разницу всех показателей (рис. 3), за исключением ОС и СФ при сравнении результатов группы работников городских предприятий с группами механизаторов и животноводов.

Без учёта половых различий установлена статистически значимая разница по показателям ФС и ЭФ.

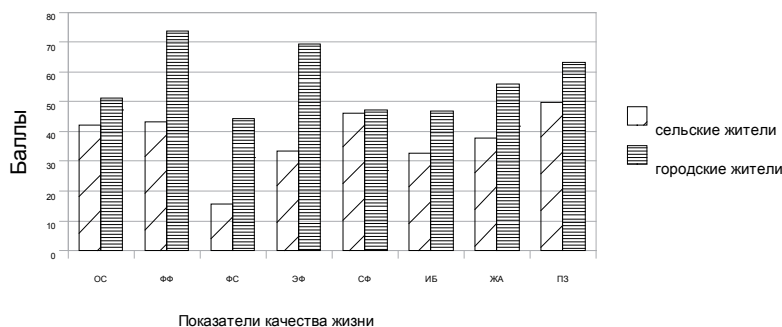


Рис. 2. Показатели качества жизни у жителей сельской и городской местностей без клинических проявлений дорсопатии.

Примечание: ФФ, ФС, ЭФ, ЖА, ПЗ —  $p < 0,05$ .

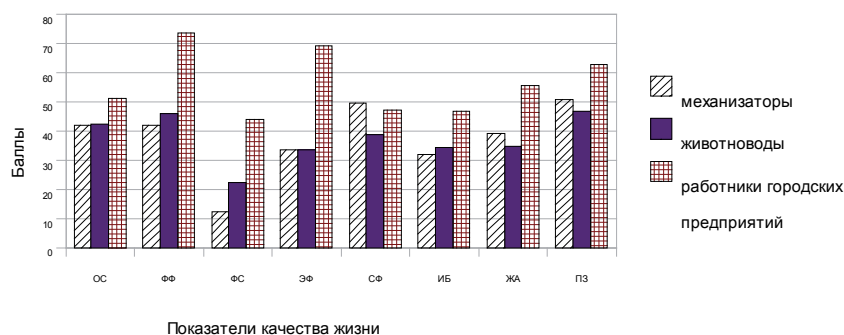


Рис. 3. Показатели качества жизни у работников основных сельскохозяйственных профессий и городских предприятий.

Примечание: ФФ, ФС, ЭФ, ИБ, ЖА, ПЗ –  $p < 0,05$ .

Характерно, что показатель ФС у пациентов группы животноводов превышает аналогичный показатель у представителей группы механизаторов, СФ у механизаторов выше по сравнению с данными у животноводов.

**Заключение.** Установлено, что такое распространенное у работников сельского хозяйства заболевание, как дорсопатия, оказывает существенное влияние на качество жизни изучаемой категории лиц. У работников сельского хозяйства с диагнозом «Дорсопатия» показатели ФФ, ФС, ЭС, ИБ и ЖА статистически значимо ниже, чем у работников сельского хозяйства без дорсопатии.

Таким образом, раннее выявление признаков данного заболевания и адекватная терапия могут способствовать повышению КЖ, а, соответственно, сохранению здоровья и трудоспособности.

При анализе показателей КЖ у работников сельского хозяйства установлено, что ФФ, ФС, ЭФ, ЖА статистически значимо ниже по сравнению с данными в группе городских жителей. Вероятнее всего, такие социальные составляющие как условия труда и особенности быта у сельских жителей являются важными факторами в оценке качества жизни.

#### Литература

1. Болевые синдромы в неврологической практике / А. М. Вейн и др.; под ред. А. М. Вейна. — М.: Медпресс, 1999. — 372 с.
2. Григорьева В. Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли / В. Н. Григорьева — Нижний Новгород:

Изд-во Нижегородской гос. Медицинской академии, 2004. — 420 с.

3. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — СПб.: Издательский дом «Нева», 2002. — 320 с.

4. Bullinger M. Health has connected quality of life and subjective health. The brief review of the status of a research for new criterions of an evaluation in medicine / M. Bullinger // Psychother.-Psychosom. Med. — 1997. — Vol. 47. — P. 76–91.

5. Meers C. Quality, connected by health, of life in clinical practice / C. Meers // J. GANNT. — 1996. — Vol. 6. — P. 29–31.

6. Meier D. Evaluation of quality of life / D. Meier // Ther. Umsch. — 1997. — Vol. 54. — P. 321–325.

7. Musschenga A.W. The relation between the concepts «Quality of life», health and good luck / A.W. Musschenga // J. Med. Philos. — 1997. — Vol. 22. — P. 11–28.

8. Osoba D., Brada M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide vs. procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme / D. Osoba, M. Brada // J. Clin. Oncol. — 2000. — V. 18. — № 7. — P. 481–491.

9. Pincus T., Griffit J. Prevalence of the self-informed depression in the patients with rheumatoid arthritis / T. Pincus, J. Griffit // Br. J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 35. — P. 879–883.

10. Staguët M. J. Quality of life assessment in clinical trials / M. J. Staguët. — Oxford university Press: Oxford. New York, Tokyo. — 1998. — 360 p.

Материал поступил в редакцию 30.06.2010 г.

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАРДИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### New view on pathogenetic mechanisms of heart symptoms in children and teenagers with gastroesophageal reflux disease

<sup>1</sup>А. М. Шабалов, <sup>1</sup>В. П. Новикова, <sup>2</sup>Д. А. Кузьмина, <sup>3</sup>М. М. Хомич, <sup>4</sup>Ю. П. Успенский, <sup>5</sup>А. Г. Можейко

<sup>1</sup>A. M. Shabalov, <sup>1</sup>V. P. Novikova, <sup>2</sup>D. A. Kuzmina, <sup>3</sup>M. M. Homich, <sup>4</sup>J. P. Uspensky, <sup>5</sup>A. G. Mozhejko

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия последипломного образования, Россия;

<sup>3</sup>Институт перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg Pediatric State Medical Academy, Russia;

<sup>2</sup>St.-Petersburg Medical Academy Postgraduated Education, Russia;

<sup>3</sup>Institute of perinatology and pediatric of Federal state establishment «Almazov federal heart, blood and endocrinology centre of ministry of Health and Social Development», St.-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>St.-Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia;

<sup>5</sup>Military medical academy named after S. M. Kirov, Russia

Контакт: Александр Михайлович Шабалов, Aleks-Shabalov2007@yandex.ru

Обследованы 104 пациента в возрасте от 6 до 17 лет с рефлюкс-эзофагитом (РЭ) на фоне хронического гастродуоденита и 55 пациентов аналогичного возраста с хроническим гастродуоденитом без РЭ. У всех детей с рефлюкс-эзофагитом выявлены дисбиотические изменения в полости рта с увеличением частоты высева условно-патогенной и патогенной микрофлоры, в том числе энтерококков с генами патогенности и грибов рода *Candida*. Выделенные лактобактерии, патогенные энтерококки, грибы рода *Candida* с высокими адгезивными свойствами являются факторами риска развития нарушений ритма сердца, в том числе предсердных экстрасистол у детей и подростков.

**Ключевые слова:** нарушения ритма сердца, рефлюкс-эзофагит, дети, дисбиоз полости рта.

104 children in the age of from 6 till 17 years, suffering a reflux-esophagitis and chronic gastroduodenitis and 55 children of the same age with chronic gastroduodenitis without a reflux-esophagitis are surveyed. Disturbance in oral cavity microbiocenosis in the form of superfluous growth of conditional-pathogenic bacteria (*Lactobacillus species Enterococcus faecium, faecalis* with genes of pathogenicity, oral *Candida albicans*) was marked at all patients with a reflux-esophagitis. Allocated pathogenic *Enterococcus*, oral *Candida* with high degree of adhesion are risk factors of progress of heart rhythm disturbance including supraventricular extrasystoles at children and teenagers.

**Key words:** heart rhythm disturbance, reflux-esophagitis, children, oral cavity microbiocenosis.

**В**ведение. В последние три десятилетия отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты заболеваний желудочно-кишечного тракта в детском возрасте, которая на данный момент превышает 100 случаев на 1000 детского населения, а в экологически неблагоприятных районах составляет до 760 на 1000. Большая часть патологии органов пищеварения у детей принадлежит к заболеваниям верхних отделов ЖКТ [1, 2].

Особый интерес к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей обусловлен ее высокой частотой, составляющей от 8,7% до

17% при других заболеваниях пищеварительной системы [3, 4].

ГЭРБ наряду с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ожирение, находится в прямой зависимости от уровня экономического развития общества. В то же время доказана роль генетических факторов (мутация гена с локализацией на хромосоме 9 сегмента 13q14) в возникновении ГЭРБ [5, 6].

Проблемами ГЭРБ у детей являются: тенденция к «омоложению», частая несвоевременная диагностика, недооценка последствий данной

патологии, например, формирование пищевода Барретта, развитие аденокарциномы пищевода и наличие целого ряда внепищеводных проявлений: дыхательных, стоматологических, оториноларингологических и кардиальных [2, 7, 8]. Известно, что около 18% больных с ГЭРБ впервые обращаются к врачу с жалобами на внепищеводные проявления данной болезни, в том числе и кардиальными [9].

Истинная частота кардиальных проявлений ГЭРБ у детей неизвестна.

У взрослых ГЭРБ служит частой причиной болей в левой половине грудной клетки, не связанных с поражением сердца и коронарных артерий, так называемых *non cardiac chest pain*, которые отмечаются в 20–61,3% случаев при данной патологии. Это позволило В. Х. Василенко еще в 1971 году описать кардиалгическую форму желудочно-пищеводного рефлюкса [10–12].

Механизмы возникновения кардиалгий при ГЭРБ до конца не установлены. По мнению ряда авторов, оно может быть связано со спастическими сокращениями пищевода в результате раздражения специфических механорецепторов рефлюксатом, растяжением стенок пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР), что приводит к ухудшению кровоснабжения мышц, с висцеро-висцеральными влияниями, а также с наличием «гиперсенситивного пищевода» [7, 9].

В отличие от стенокардитических болей, боли при ГЭРБ зависят от положения тела, связаны с приемом пищи, купируются приемом антацидных препаратов [11].

В педиатрической практике по меньшей мере 7% случаев болей в груди связаны с гастроэзофагеальным рефлюксом. Некоторые исследователи считают, что имеет место гиподиагностика болей в грудной клетке у детей, связанных с ГЭРБ [13].

У детей с ГЭРБ по сравнению с практически здоровыми детьми чаще отмечаются различные нарушения сердечного ритма и проводимости, возникновение которых связывают с инициацией эзофагокардиального рефлекса и висцеро-висцеральными влияниями [10, 12].

К сожалению, в настоящее время в педиатрии аритмическим аспектам ГЭРБ не уделяется должного внимания, а большинство исследований посвящено взрослым пациентам.

По данным ЭКГ у взрослых пациентов с ГЭРБ частота наджелудочковых экстрасистол варьировала от 2,9% до 62%, частота желудочковых экстрасистол — от 3 до 27%, синусовая тахикардия выявлялась у 46%, элевация сегмента ST — у 13,5% больных. При одновременном проведении суточного pH и ЭКГ-мониторирования показано, что у 60% взрослых пациентов изменения на ЭКГ сочетались с эпизодами ГЭР [12].

В ряде работ показана эффективность применения ингибиторов протонной помпы при нарушениях ритма и проводимости сердца,

а также при болях в левой половине грудной клетки, связанных с ГЭРБ у взрослых. Однако данные литературы по этому вопросу остаются противоречивыми [9, 14, 15].

В настоящее время в литературе обсуждается возможная связь между хроническими инфекционными заболеваниями полости рта, ассоциированными с патогенной микрофлорой полости рта (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, хламидии, *Streptococcus pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, вирусы *Cytomegalovirus*, *Herpesviruses*), и риском развития таких сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, как атеросклероз, стенокардия, инсульт, что может быть связано с опосредованным действием на организм человека патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Если при прямом пути повреждения возникают вследствие непосредственного действия микроба или его токсина на мишень в организме хозяина, то при опосредованном продукты микробной природы — модулины (экзотоксины, эндотоксины, компоненты клеточной стенки и др.), влияя на работу клеток иммунной системы, приводят к неадекватному синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ФНО), что вызывает патологический процесс в других органах и системах.

Однако по мнению других авторов, патогенетическую связь между хронической патологией полости рта и кардиоваскулярными заболеваниями нельзя считать установленной [16–19].

**Цель исследования:** оценить роль дисбиотических изменений в полости рта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как одного из возможных факторов риска развития нарушения ритма сердца у детей и подростков.

**Материалы и методы исследования.** На базе КДЦ № 2 ГУЗ «Поликлиника № 23» Санкт-Петербурга обследованы 159 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, из них 104 пациента с рефлюкс-эзофагитом (РЭ) на фоне хронического гастродуоденита — 1-я группа (I степень — 81 человек, II степень — 23 человека, согласно классификации G. Tytgat в модификации В. Ф. Приворотского и соавт., 2005 г.); во 2-ю группу вошли 55 пациентов аналогичного возраста с хроническим гастродуоденитом без РЭ.

Диагноз рефлюкс-эзофагита верифицировался эндоскопически; отсутствие рефлюкс-эзофагита и ГЭР определялось при эндоскопии, в ряде сомнительных случаев проводился суточный pH-мониторинг.

Согласно протоколу исследования всем детям проводили клинико-анамнестическое обследование по общепринятой методике; стандартное гастроэнтерологическое обследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства; ФЭГДС, тесты для идентификации *H. pylori*).

Стоматологом проводилась оценка состояния твердых и мягких тканей полости рта.



Выполнялось бактериологическое обследование микрофлоры полости рта (тест-система «La Chema» фирмы «Pliva»; Брно, Чехия); оценка адгезивной способности микрофлоры полости рта к клеткам буккального эпителия; генотипирование энтерококков из полости рта с определением наиболее изученных генов патогенности (гена желатиназы — gel E; гена сериновой протеазы — spr; гена внеклеточного поверхностного протеина — esp и гена, детерминирующей продукцию субстанции агрегации — asal) методом ПЦР (ООО НИЛ «Диагностика»).

Кардиальные проявления при рефлюкс-эзофагите изучались с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и у ряда пациентов с использованием суточного pH и ЭКГ-мониторирования пищевода.

**Результаты исследования.** Такие заболевания полости рта, как поражения мягких тканей полости рта (стоматит, гингивит), кариес

различной степени тяжести, системная и очаговая гипоплазия эмали, достоверно чаще диагностировались у детей с РЭ, чем у детей с ХГД (92,3% и 72,8%,  $p<0,05$ ). При этом на основании данных клинико-микробиологического исследования было установлено, что дисбиотические изменения в полости рта были выявлены у 100% обследованных с РЭ и у 55,6% обследованных с ХГД ( $p<0,05$ ).

При анализе количественного состава микрофлоры полости рта (табл. 1) выявлено снижение содержания основных представителей нормальной микрофлоры полости рта (*Str. salivarius*, *Str. sanguis*) у детей с РЭ в отличие от детей с ХГД. Для детей с РЭ была характерна достоверно более высокая концентрация *Str. mutans*, энтерококков, *P. propionicum*, грибов рода *Candida* в полости рта, чем в группе с ХГД. Энтерококки с измененными свойствами (наличие генов патогенности) высевались только у детей с РЭ.

Таблица 1

Количественный состав микрофлоры зубного налета у детей с рефлюкс-эзофагитом ( $M\pm m$ )

Вид микрофлоры	Количество микроорганизмов в 1 г содержимого зубного налета, lg КОЕ/г		
	норма	РЭ (n=49)	ХГД (n=54)
<i>Lactobacillus species</i>	Не более 3–4	5,45±0,49	5,42±0,44
<i>Staphylococcus aureus</i>	Не более 3–4	6,23±0,62	6,47±0,72
<i>Staphylococcus epidermidis, saprophyticus</i>	Не более 3–4	4,13±0,23	4,21±0,2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Отсутствие	2,73±0,45	2,21±0,2
<i>Streptococcus salivarius</i>	Не менее 5–7	3,0±0,35	7,39±0,24**
<i>Streptococcus sanguis</i>	Не более 5–7	3,32±0,1	5,21±0,85*
<i>Streptococcus mutans</i>	Не более 5–7	8,84±0,2	7,69±0,1*
<i>Enterococcus faecium, faecalis</i> с типичными свойствами	Не более 1–2	4,13±0,1	0,91±0,01*
<i>Enterococcus faecium, faecalis</i> с измененными свойствами	Отсутствие	2,93±0,52	0
<i>Neisseria species</i>	Не более 5–7	5,96±0,24	6,91±0,26
<i>Propionibacterium propionicum</i>	Не более 3–4	4,09±0,61	0
<i>Actinomyces species</i>	Не более 2–3	2,94±0,06	0
Грибы рода <i>Candida</i>	Не более 2–3	5,63±0,24	2,72±0,31**

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ .

Выявлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести повреждения пищевода и частотой и количеством патогенных микроорганизмов в полости рта — *S. aureus* ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ), *S. haemolyticus* ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ); условно-патогенных микроорганизмов — *Kl. ozonae* ( $r=0,74$ ,  $p<0,001$ ), *P. propionicum* ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ), *S. saprophyticus* ( $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ); бактерий, устойчивых к более низким значениям pH в полости рта — *Lactobacillus species* ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ), *Actinomyces species* ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ).

Размножение устойчивых к низким значениям pH микроорганизмов, таких как *Lactobacillus species*, *Actinomyces species*, может косвенно доказывать патогенетическую роль высокого кислого рефлюкса в дисбиотических изменениях полости рта. Наличие способности у *Lactobacillus species*, а также у кариесогенной бактерии *Str. mutans* к синтезу молочной кислоты может приводить к нарушению физико-химических свойств слюны со снижени-

ем pH и усилению неблагоприятного влияния на состояние зубной эмали и мягких тканей полости рта у детей с РЭ.

Хорошо известно об антагонистическом влиянии лактобактерий на развитие гнилостных и гноеродных бактерий, участие в синтезе ряда веществ, обладающих антибактериальной активностью (лизозим, реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин), витаминов группы В и К. С другой стороны, лактобактерии, обладающие способностью разлагать углеводы пищи с образованием молочной кислоты и сохранять активность при низких значениях pH, рассматриваются как кариесогенный фактор. Количество видов лактобактерий в полости рта при кариесе резко возрастает и зависит от величины кариозных поражений [8, 21].

Связь ГЭРБ с патологией полости рта, ассоциированной с дисбиотическими изменениями, можно описать в виде своеобразного «порочного круга» (схема).

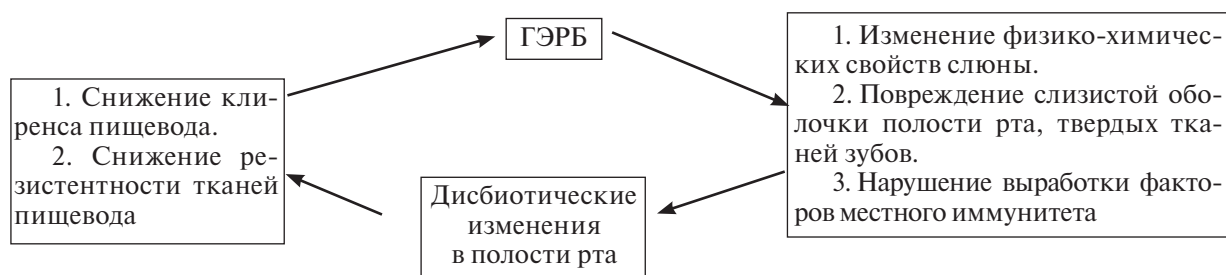


Схема. Связь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и заболеваний полости рта

Как видно из схемы, высокий гастроэзофагеальный рефлюкс способен влиять на физико-химические свойства слюны посредством снижения pH смешанной слюны ниже 7,0 в результате воздействия HCl, нарушения пищевода-слюнного рефлекса с уменьшением объема и скорости секреции слюны и увеличения относительной вязкости слюны и процентной доли осадка; повреждения слизистой оболочки полости рта, твердых тканей зубов в результате контактного действия HCl; нарушения выработки факторов местного иммунитета (лизоцим, sIgA, эпидермальный фактор роста, антимикробные пептиды — дефензины и каталепидины), что приводит к возникновению и поддержанию дисбиотических изменений в полости рта, ассоциированных с патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Дисби-

отические нарушения в полости рта, а также измененные физико-химические свойства слюны оказывают неблагоприятное влияние на клиренс и резистентность тканей пищевода, провоцируя тем самым более тяжелое течение ГЭРБ. Таким образом, замыкается своеобразный «порочный круг».

У детей с РЭ частота жалоб на утомляемость, непереносимость физических нагрузок, приступы сердцебиений, перебои в работе сердца, замирание сердца, боли в области сердца была достоверно выше (54,8%) по сравнению с группой детей с ХГД, где указанные жалобы отмечены в 15,3% случаев ( $p < 0,05$ ). Получены достоверные различия между обследованными группами по частоте кардиологических вегетозависимых жалоб на ощущение перебоев в работе сердца и боли в области сердца (табл. 2).

Таблица 2

Частота кардиологических жалоб у детей в обследованных группах

Признак	РЭ (n=104)	ХГД (n=55)
Утомляемость	41 (39,4%)	25 (45,5%)
Непереносимость физических нагрузок	8 (7,7%)	2 (3,6%)
Приступы сердцебиений	12 (11,5%)	3 (5,5%)
Перебои в работе сердца	19 (18,2%)	3 (5,5%)*
Замирание сердца	1 (0,9%)	0 (0%)
Боли в области сердца	15 (14,4%)	2 (3,6%)*

\* $p < 0,05$ .

При анализе частоты нарушения ритма и проводимости по данным ЭКГ у детей с РЭ встречаемость предсердных экстрасистол была достоверно выше (6,7%) по сравнению с группой детей с ХГД, где указанные изменения отмечены в 1,7% случаев ( $p < 0,05$ ). По частоте желудочковых экстрасистол (1,9% и 3,6%,  $p > 0,05$ ), синоатриальной блокады (0,9% и 1,8%,  $p > 0,05$ ), атриовентрикулярной блокады I и II степени

(1,8% и 5,1%,  $p > 0,05$ ), миграции водителя ритма (18,3% и 16,4%,  $p > 0,05$ ), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (33,7% и 30,9%,  $p > 0,05$ ) достоверных различий между обследованными группами получено не было.

Связь эпизодов ГЭР у детей с РЭ и нарушением ритма сердца изучена при проведении суточного pH и ЭКГ-мониторирования. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Связь эпизодов ГЭР с pH &lt; 4,0 и нарушений ритма сердца у детей с рефлюкс-эзофагитом по данным суточного pH и ЭКГ-мониторирования (n=12)

Нарушения ритма сердца	Частота, абс. (%)	Индекс симптома* (M±σ)
Одиночные наджелудочковые экстрасистолы	8 (66,7%)	68±6,36%
Групповые наджелудочковые экстрасистолы	8 (66,7%)	62±5,74%
Желудочковые экстрасистолы	4 (33,3%)	45±3,33%
Элевация сегмента ST	8 (66,6%)	78±7,23%

\*Связь возникновения нарушений ритма сердца с эпизодом ГЭР считается установленной при индексе симптома более 50% либо при их возникновении в течение 5 мин после эпизода рефлюкса с pH < 4,0.

Как видно из таблицы, установлена связь между возникновением одиночных и групповых наджелудочковых экстрасистол, элевацией сегмента ST на ЭКГ и эпизодами ГЭР у детей с РЭ. У 33,3% детей с РЭ диагностированы желудочковые экстрасистолы, которые возникали в течение 5 минут после эпизода ГЭР с pH<4,0.

Анализ роли дисбиотических изменений в полости рта как фактора риска нарушения ритма сердца у детей с рефлюкс-эзофагитом был проведен при помощи расчета абсолютного и относительного риска, а также использования таблиц сопряженности для сравнения групп по бинарному признаку.

Среди детей с РЭ и избыточным ростом *Lactobacillus species* в полости рта доля нарушений ритма сердца составила 50%. При выявлении избыточного роста данных бактерий в полости

рта при РЭ относительный риск развития НРС увеличен в 1,9 раза (RR=1,9) (табл. 4).

Среди детей с РЭ и определением энтерококков в полости рта доля нарушений ритма сердца составила 80%. Относительный риск НРС при их высеве из полости рта увеличен в 2,1 раза (RR=2,19) (табл. 5).

Среди детей с РЭ и определением в полости рта энтерококков с патогенными свойствами доля нарушений ритма сердца составила 66,7%. Относительный риск НРС при их высеве из полости рта увеличен в 1,3 раза (RR=1,3) (табл. 6).

Среди детей с РЭ и наличием дисбиотических изменений в полости рта, ассоциированных с *Candida albicans*, доля нарушений ритма сердца составила 43,5%. При выявлении *Candida albicans* в полости рта при РЭ относительный риск развития НРС увеличен в 1,2 раза (RR=1,2) (табл. 7).

Таблица 4

Оценка влияния повышенного уровня обсемененности полости рта лактобактериями на частоту развития нарушений ритма сердца у детей с РЭ

Показатель	РЭ+НРС		РЭ без НРС		Итого		RR и 95% доверительный интервал
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Повышение содержания <i>Lactobacillus spp.</i>	13	50,0	13	50,0	26	100,0	1,9 [1,7;2,1] p<0,05
Нормальное содержание <i>Lactobacillus spp.</i>	6	26,1	17	73,9	23	100,0	
Всего	19	38,8	30	61,2	49	100,0	
$\chi^2=10,52$ ; p<0,01							

Таблица 5

Оценка влияния энтерококков, выделенных из полости рта, на частоту развития нарушений ритма сердца у детей с РЭ

Показатель	РЭ+НРС		РЭ без НРС		Итого		RR и 95% доверительный интервал
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Наличие энтерококков	8	80,0	2	20,0	10	100,0	2,1 [1,9;2,3] p<0,05
Отсутствие энтерококков	16	36,4	28	63,6	44	100,0	
Всего	24	44,4	30	55,6	54	100,0	
$\chi^2=7,2$ ; p<0,01							

Таблица 6

Оценка влияния энтерококков с патогенными свойствами на частоту развития нарушений ритма сердца у детей с РЭ

Показатель	РЭ+НРС		РЭ без НРС		Итого		RR и 95% доверительный интервал
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Пат. энтерококки +	6	66,7	3	33,3	9	100,0	1,3 [1,1;1,5] p<0,05
Пат. энтерококки –	17	50,0	17	50,0	34	100,0	
Всего	23	53,5	20	46,5	43	100,0	
$\chi^2=6,8$ ; p<0,05							

Таблица 7

Оценка влияния грибов рода *Candida*, выделенных из полости рта, на частоту развития нарушений ритма сердца у детей с РЭ

Показатель	РЭ+НРС		РЭ без НРС		Итого		RR и 95% доверительный интервал
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Наличие грибов рода <i>Candida</i>	10	43,5	13	56,5	23	100,0	1,2 [1,1;1,4] p<0,05
Отсутствие грибов рода <i>Candida</i>	9	34,6	17	65,4	26	100,0	
Всего	19	38,8	30	61,2	49	100,0	
$\chi^2=6,49$ ; p<0,05							

**Заключение.** У всех детей с рефлюкс-эзофагитом наблюдаются дисбиотические изменения в полости рта с увеличением частоты высева условно-патогенной и патогенной микрофлоры, в том числе энтерококков с генами патогенности и грибов рода *Candida*. Выделенные лактобактерии, патогенные энтерококки, грибы рода *Candida* с высокими адгезивными свойствами являются факторами риска развития нарушений ритма сердца, в том числе предсердных экстрасистол у детей и подростков.

Ликвидация дисбиотических изменений в полости рта и восстановление микробиоценоза в данном биотопе посредством стоматологической санации, использованием специальных лечебных зольных солевых паст, применения антибактериальных препаратов, пребиотиков и пробиотиков, а также иммуномодулирующих средств может быть важным патогенетическим методом лечения рефлюкс-эзофагита, а также методом профилактики нарушений ритма сердца у детей и подростков.

Связь хронической патологии полости рта и дисбиотических изменений в данном биотопе с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также кардиальных проявлений ГЭРБ требует дальнейшего изучения.

#### Литература

1. Бельмер С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин. — М.: ИД Медпрактика-М, 2003. — С. 71–74.
2. Щербаков П. Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей — актуальная проблема гастроэнтерологии / П. Л. Щербаков // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2002. — № 1. — С. 62–67.
3. Приворотский В. Ф. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение): пособие для врачей / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — С. 6–41.
4. Сарычева Е. Г. Роль нарушений клапанных механизмов в патологии желудочно-кишечного тракта у детей: автореф. дисс... д-ра мед. наук / Е. Г. Сарычева. — СПб., 2001.
5. Лазебник Л. Б. Изжога и ГЭРБ: проблемы и решение / Л. Б. Лазебник // Тер. архив. — 2008. — № 2. — С. 5–11.
6. Gurski R. R. Extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease / R. R. Gurski // Pneumol. — 2006. — Vol. 32, № 2. — P. 150–160.
7. Mapping of gene severe pediatric gastroesophageal reflux disease to chromosome 13q14 / F. Hu, P. A. Preston, J. C. Post et al. // J. A. M. A. — 2000. — Vol. 284. — P. 325–334.
8. Nord H. J. Extraesophageal symptom: what role for the PPI? / H. J. Nord // Am. J. Med. — 2004. — Sep. 6, Suppl. 5A. — S. 56–62.
9. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин. — М., 2005. — С. 4–11.
10. Еремина Е. Ю. Некоторые особенности кардиальных проявлений ГЭРБ / Е. Ю. Еремина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2008. — № 2–3. — С. 73.
11. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике клинициста / М. А. Осадчук, С. Ф. Усик, А. Г. Чиж, Т. Е. Липатова. — Саратов, 2004. — С. 94–136.
12. Результаты одновременного суточного pH и ЭКГ-мониторирования у больных с кардиалгией / А. П. Погромов, А. Ю. Шилов, А. Л. Стремоухов, М. А. Дымщиц // Клиническая медицина. — 2001. — № 5. — С. 20–24.
13. Селбст М. Секреты неотложной педиатрии / М. Селбст; пер. с англ.; под общ. ред. проф. Н. П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 56.
14. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis / F. Cremonini, J. Wise, P. Moayyedi, N. J. Talley // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1226–1232.
15. Meurman J. H. Oral and dental manifestation of GERD / J. H. Meurman et al. // Oral Surg. — 1994. — Vol. 74. — P. 583–589.
16. Грудянов А. И. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова // Стоматология. — 2007. — № 5. — С. 76–78.
17. Каргальцева Н. М. Ротовая полость — важный биотоп организма человека / Н. М. Каргальцева // Институт стоматологии. — 2001. — Март. — С. 20–21.
18. Тец В. В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека / В. В. Тец // Стоматология. — 2008. — № 3. — С. 76–80.
19. Янковский Д. С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека / Д. С. Янковский // Здоровье женщины. — 2003. — № 4. — С. 154.
20. Баранов А. А. Детские болезни / А. А. Баранов. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — С. 521–530.
21. Мартынова Е. А. Полость рта как локальная экологическая система / Е. А. Мартынова // Стоматология. — 2008. — № 3. — С. 68–75.
22. Семенюк Л. А. Использование трансабдоминального ультразвукового исследования в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Л. А. Семенюк // Рос. педиатрический журнал. — 2007. — № 3. — С. 21–24.
23. Jaspersen D. Extraesophageal manifestation in GERD / D. Jaspersen // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2006. — Vol. 52, № 3. — P. 269–274.
24. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastroesophageal reflux disease groups / M. Shapiro, C. Green, E. M. Faybush et al. // Aliment Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, № 2. — P. 321–329.



## КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У ДЕТЕЙ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ КАРИЕСА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

### Bone metabolism at children with diabetes mellitus and decompensated caries

<sup>1</sup>Д. А. Кузьмина, <sup>2</sup>В. П. Новикова, <sup>2</sup>О. В. Гузеева, <sup>1</sup>О. Л. Пихур, <sup>2</sup>Д. А. Тыртова, <sup>1</sup>Т. К. Евсеева

<sup>1</sup>D. A. Kuzmina, <sup>2</sup>V. P. Novikova, <sup>2</sup>O. V. Guzeeva, <sup>1</sup>O. L. Pihur, <sup>2</sup>D. A. Tyrtova, <sup>1</sup>I. K. Evseeva

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg Medical Academy Postgraduated Education, Russia;

<sup>2</sup>St.-Petersburg Pediatric State Medical Academy, Russia

Контакт: Диана Алексеевна Кузьмина: dianaspb2005@rambler.ru

Оценены показатели костного метаболизма у больных с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета. Выявлены снижение минеральной плотности костей и изменение биохимических маркеров минерального обмена. При проведении лечебно-профилактических мероприятий у стоматологических больных с сахарным диабетом требуется комплексный подход

**Ключевые слова:** сахарный диабет, декомпенсированная форма кариеса, метаболизм костной ткани.

Parameters of a bone metabolism at children with diabetes mellitus and decompensated caries are estimated. Decrease in mineral density of bones and variation of biochemical markers of a mineral exchange is revealed. At carrying out of treatment-and-prophylactic actions at stomatologic patients with accompanying diabetes mellitus the complex approach is required.

**Key words:** diabetes mellitus, decompensated caries, bone metabolism.

**Введение.** В настоящее время сахарный диабет (СД) является медицинской проблемой, актуальность которой неуклонно возрастает [1]. Это обусловлено прогрессивным увеличением количества больных СД и увеличением продолжительности жизни пациентов с диабетом. По данным ВОЗ, сахарный диабет приобрел характер эпидемии, так как за последние 20 лет количество страдающих этим заболеванием увеличилось в 5 раз, а к 2025 году прогнозируется, что общее число больных достигнет 300 миллионов. В России на сегодняшний день зарегистрировано около 1,7 миллионов больных сахарным диабетом.

Исследования многих авторов показали, что СД способствует возникновению и развитию многих заболеваний и осложнений: ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, гангрены нижних конечностей, нефропатии, слепоты и др. [2, 3]. Изучение проблемы метаболического синдрома человека в настоящее время является одной из важных тем для проведения широкого спектра исследований с привлечением разных специалистов. В данной работе рассматриваются вопросы костного метаболизма у больных с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета.

**Цель исследования:** определить биохимические маркеры костного метаболизма у стоматологических больных с декомпенсированной

формой кариеса при наличии сопутствующей соматической патологии — сахарного диабета.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены 95 детей в возрасте 12–15 лет, постоянно проживающих в Санкт-Петербурге: у 45 человек диагностирована декомпенсированная форма кариеса на фоне сахарного диабета, у 20 — декомпенсированная форма при отсутствии сахарного диабета; 20 детей с компенсированной формой кариеса без соматической патологии составили контрольную группу.

Для достижения поставленной цели использовались следующие методы исследования:

- 1) клинические: осмотр врача-стоматолога, педиатра, эндокринолога, генетика;
- 2) инструментальные: проведение костной денситометрии поясничного отдела позвоночника ( $L_{II}-L_{IV}$ ). Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на остеоденситометре Hologic QDR-4500 оценивали общее содержание минерала в кости и минеральную плотность кости;
- 3) биохимические — определение маркеров минерального обмена:
  - а) уровни ионизированного кальция ( $Ca^{2+}$ ), фосфора (P);
  - б) активность общей щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина (ОК),  $\beta$ -CrossLaps (СКТ — «С»-концевые теропептиды), паратиреоидного гормона (ПТГ) [4, 5].
- 4) статистический анализ выполнен с использованием методов математической статис-

тики [6], реализованных в пакетах Statistics ver.6.0 и SPSS ver.13.0.

**Результаты и их обсуждение.** При стоматологическом обследовании установлено, что распространенность кариеса зубов составляла 86,0%, что согласуется с данными литературы. У обследованных выявлены воспалительные заболевания тканей пародонта: 46,2% — гингивит, 37,8% — пародонтит средней степени тяжести. В 32,0% наблюдений обнаружены некариозные поражения твердых тканей зубов в виде системной и очаговой гипоплазии эмали.

Очаговая гипоплазия эмали в 66,7% случаев сочетается с остеопенией осевого скелета, а системная гипоплазия эмали сопряжена с остеопенией осевого скелета в 75,0% случаев.

В процессе исследования выявлены особенности минерализации костной ткани у детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета. Проведен расчет средних возрастных значений минеральной плотности кости и общего содержания минерала в поясничном отделе позвоночника у детей с декомпенсированной формой кариеса (табл. 1).

Таблица 1

*Средние значения общего содержания минерала в поясничном отделе позвоночника ( $L_{II}-L_{IV}$ ) и минеральной плотности кости у обследованных лиц*

Денситометрический параметр	Группа			Результаты дисперсионного анализа	
	контрольная группа (n=20)	декомпенсированная форма кариеса (без СД) (n=20)	декомпенсированная форма кариеса (на фоне СД) (n=45)	F	p
Общее содержание минерала в кости (BMC), г	28,46±7,85	27,82±9,87	27,60±12,83	0,08	0,91
Минеральная плотность кости (BMD), г/см <sup>2</sup>	0,94±0,11	0,88±0,17	0,80±0,16*; **	9,58	0,0001

*Примечание:* данные представлены в виде  $M \pm s$ ; параметрический дисперсионный анализ — по методу Фишера (F); парное сравнение групп — критерий Стьюдента.

\* $p < 0,05$  при сравнении с показателями у обследованных контрольной группы; \*\*  $p < 0,05$  при сравнении с показателями у обследованных с декомпенсированной формой кариеса зубов без СД.

У детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне СД зарегистрированы наименьшие показатели BMD по сравнению с декомпенсированной формой без сахарного диабета ( $p=0,008$ ) и интактными зубными рядами ( $p=0,0000$ ). Достоверных различий показателей BMC в сравниваемых группах не получено, однако отмечена тенденция к более низким значениям при наличии сахарного диабета.

Проведенный анализ средних уровней кальция и фосфора сыворотки крови у детей выявил статистически значимые связи между данными показателями и клиническим течением кариозной болезни на фоне сахарного диабета. Распределение ряда исследованных биохимических показателей в группах сравнения представлено в табл. 2.

Таблица 2

*Биохимические параметры метаболизма костной ткани у обследованных лиц*

Биохимический параметр	Группа			Результаты дисперсионного анализа	
	контрольная группа (n=20)	декомпенсированная форма кариеса (без СД) (n=20)	декомпенсированная форма кариеса (на фоне СД) (n=45)	F/H	p
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л <sup>#</sup>	1,06±0,06	1,10±0,05	1,15±0,08*; **	6,28	0,002
P, ммоль/л <sup>#</sup>	1,61±0,15	1,50±0,21*	1,55±0,25*	3,08	0,04
ЩФ, ммоль/л <sup>##</sup>	496 [405; 598]	412,5 [335; 600]	356 [333; 544]*	6,46	0,03
ПТГ, пг/мл <sup>#</sup>	31,13±15,65	32,12±18,84	35,68±23,74	0,81	0,45

<sup>#</sup>Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением ( $M \pm s$ ); параметрический дисперсионный анализ — по методу Фишера (F); парное сравнение групп — критерий Стьюдента; <sup>##</sup>данные представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [25%; 75%]); непараметрический дисперсионный анализ — по методу Краскела—Уоллиса (H); парное сравнение групп — критерий Манна—Уитни.

\*  $p < 0,017$  при сравнении с показателями у обследованных контрольной группы; \*\*  $p < 0,017$  при сравнении с показателями у обследованных с декомпенсированной формой кариеса без сахарного диабета.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание тот факт, что у детей с декомпенсированной формой кариеса, на фоне СД, уровень ионизированного кальция достоверно выше (1,15±0,08 ммоль/л), чем в группе без СД (1,10±0,05 ммоль/л) и контрольной группе (1,06±0,06 ммоль/л),  $p=0,01$ .

Выявлены достоверные различия содержания фосфора в сыворотке крови детей с деком-

пенсированной формой кариеса обеих групп по сравнению с контрольной группой (1,50±0,21, 1,50±0,21 и 1,61±0,15 ммоль/л соответственно,  $p=0,004$ ). Однако между декомпенсированной формой без сахарного диабета и декомпенсированной формой на фоне СД таких различий не отмечено ( $p=0,17$  и  $p=0,22$  соответственно).

Уровень ЩФ, являющейся маркером остеосинтеза, у детей с декомпенсированной фор-

мой кариеса на фоне СД был достоверно ниже по сравнению с детьми, не имеющими данной патологии и контрольной группой ( $p=0,03$ ). Для выявления причины подобных изменений нами исследован уровень ПТГ в сыворотке крови обследованных детей. Однако достоверных различий между средними показателями содержания ПТГ у детей обеих групп и контролем не обнаружено.

Наименьший уровень остеокальцина (ОК) наблюдался у детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне СД, по сравнению с группой без данной патологии ( $55,72 \pm 18,22$  и  $64,21 \pm 33,10$  нг/мл,  $p=0,0000$ ) и контрольной группой —  $88,29 \pm 33,10$  нг/мл.

Анализ уровней концентрации ОК выявил статистически значимую отрицательную корреляционную взаимосвязь между клиническим течением кариеса на фоне данной патологии и уровнем ОК ( $r=-0,41$ ,  $p=0,0000$ ).

Бесспорно, в уточнении генеза кариозной болезни диагностическую значимость имеет оценка не только процессов остеосинтеза, но и процессов резорбции кости. В качестве маркеров резорбции у детей с кариесом исследованы концентрации  $\beta$ -CrossLaps крови.

Проведен анализ показателей резорбции костной ткани  $\beta$ -CrossLaps крови в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета. С высокой степенью достоверности установлено, что у детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета показатель  $\beta$ -CrossLaps крови ( $1,77 \pm 1,04$  нг/мл,  $p=0,01$ ) выше, чем аналогичный показатель у детей с декомпенсированной формой, не имеющих данной патологии ( $1,28 \pm 0,75$  нг/мл,  $p=0,0000$ ) и в контрольной группе ( $0,94 \pm 0,41$  нг/мл).

**Заключение.** У детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета наблюдаются снижение минеральной плотности костей и изменение биохимических показателей минерального обмена, что свидетельствует о системном характере поражения костной ткани у этих пациентов. Профилактика и лечение стоматологических больных [7] с данной сопутствующей патологией требует комплексного подхода.

#### Литература

1. Гайденоко Г. В. Метаболический синдром — гендерные различия / Г. В. Гайденоко, Л. Ф. Градусова // Мат-лы V международной научной конференции «Проблемы здорового образа жизни» / под ред. М. П. Захарченко, Ю. А. Щербука. — СПб., 2009. — С. 369–371.
2. Анализ полиморфизма генов APOC3, APOE и TCF7L2 у детей с метаболическим синдромом и в контрольной группе детей Северо-Западного региона России / О. С. Готов, Д. Е. Вавилова, И. А. Махрова и др. // Мат-лы V международной научной конференции «Проблемы здорового образа жизни» / под ред. М. П. Захарченко, Ю. А. Щербука. — СПб., 2009. — С. 193–195.
3. Стоматологическая заболеваемость населения России / под ред. Э. М. Кузьминой. — М., 1999. — 227 с.
4. Зайчик А. Ш. Общая патофизиология с основами иммунопатологии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 656 с.
5. Зайчик А. Ш. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. — 688 с.
6. Вайнберг Д. Статистика / Д. Вайнберг, Д. Шумекер. — М., 1979. — 390 с.
7. Вагнер В. Д. Профилактическая направленность деятельности врача-стоматолога общей (семейной) практики / В. Д. Вагнер, Б. Ц. Нимаев // Институт стоматологии. — 2006. — № 2 (31). — С. 10.

УДК

© Т. С. Рябова, И. А. Ракитянская, 2010

## ЗНАЧЕНИЕ ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ IgA-НЕФРОПАТИЕЙ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА

### Significance of lymphoid infiltration of renal tissue in the development of morphological changes in patients with IgA-nephropathy according to age

Т. С. Рябова, И. А. Ракитянская

T. S. Ryabova, I. A. Rakityanskaya

Больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Hospital of Holy Martyr George, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Рябова Т. С. tita74@mail.ru

Старение организма связано с прогрессирующим снижением функции иммунной системы и развитием супрессии иммунного ответа. На этом фоне у лиц пожилого возраста повышается частота инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. В нашем исследовании было проанализировано влияние субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата в почечной ткани у больных IgA-нефропатией с учетом возраста (1-я группа — до 59 лет, 2-я группа — после 60 лет). В работе показано, что в старшей возрастной группе отмечается достоверное снижение количества TdT<sup>+</sup>-клеток в составе инфильтрата клубочка, что указывает на нарушение регенераторных процессов, прогрессирующих с возрастом больного. Также выявлено ускорение процесса апоптоза мононуклеаров лим-

фоидного инфильтрата во 2-й группе больных. Особенности субпопуляционного состава у больных старшей возрастной группы свидетельствуют об истощении зрелого ростка лимфопоэза и развитии иммуносупрессии у пожилых пациентов. Показано достоверное влияние лимфоидного инфильтрата на морфологические изменения почечной ткани у больных IgA-нефропатией с учетом возраста.

**Ключевые слова:** IgA-нефропатия, лимфоидный инфильтрат, морфологические изменения, возраст.

Ageing is associated with progressive decline in immune system function and development of suppression of immune response. It is shown that this background in the elderly increases the frequency of infectious, autoimmune diseases and cancer. In our study analyzed the effect of subpopulation composition of lymphoid infiltration in renal tissue in patients with IgA-nephropathy according to age (1 gr. — up to 59 years, 2 gr. — after 60 years of age). The paper shows that in the older age group there was a significant decrease in the number of TdT + -cell infiltrate in the glomeruli, which indicates that a violation of regenerative processes, progressing from the patient's age. Also shown acceleration of apoptosis of mononuclear cells of lymphoid infiltration in Group II patients. The features of subpopulations of patients with older age groups, indicating the depletion of mature germ lymphopoiesis and the development of immunosuppression in patients in old age. Shown significant influence of lymphoid infiltration on the morphological changes of kidney tissue in patients with IgA-nephropathy according to age.

**Key words:** IgA-nephropathy, lymphoid infiltration, pathological changes, aged.

**В**ведение. В процессе старения организма человека развиваются возрастные изменения адаптивной иммунной системы и дисфункция врожденного иммунного ответа, ухудшается способность реагировать на инфекционные патогены [10]. Последние исследования говорят о том, что старение связано с увеличением продукции провоспалительных цитокинов макрофагами и фибробластами, так как повышенная концентрация их в крови ответственна за большинство возрастных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит иммуновоспалительная реакция [8]. На основании этого был введен термин «inflamm-ageing» и выдвинута гипотеза, о том, что постоянная антигенная стимуляция в совокупности с продукцией провоспалительных цитокинов может вызывать развитие воспалительных заболеваний. Развивающийся на этом фоне дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами играет роль индикатора в развитии снижения функций иммунной системы и смертности в пожилом возрасте [17]. Также у пациентов старше 60 лет выявлено снижение фагоцитарной активности и уменьшение экспрессии Toll-like рецепторов на антиген-презентирующих клетках, увеличение количества CD56-NK-клеток с низкой цитолитической активностью [14]. Лимфоидный инфильтрат играет огромное значение в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита, независимо от морфологической формы. Наиболее объективное представление о взаимоотношениях между почечной тканью, пролиферативный процесс, которой подвергается регулированию, и мононуклеарами лимфоидного инфильтрата, могут дать иммуноморфологические методы исследования, позволяющие визуально оценивать эти соотношения непосредственно в почечной ткани больного. Состав лимфоидного инфильтрата весьма вариателен, что свидетельствует о заинтересованности лимфоцитов в механизмах повреждения почечной ткани [1–3]. Первые исследования, посвященные изучению роли лимфоидного инфильтрата почечной ткани в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии стали проводиться в конце 80-х годов XX века. В наиболее ранних работах по изучению инфильтрата

у больных IgA-N показано повышенное содержание T-suppressor/cytotoxic лимфоцитов (ОКТ8+ -клетки) в сочетании с незначительным повышением числа T-helper/inducer лимфоцитов (Leu 3A+ клеток) и моноцитов [15]. Более выраженная Т-лимфоидная инфильтрация в ткани была выявлена у больных с нарушением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) во время проведения биопсии при сравнении с больными с нормальной СКФ. Авторы работы показали, что при ухудшении функции почек у больных увеличивается не только количество ОКТ8+клеток в составе инфильтрата, но и Leu 3A+-клеток и моноцитов. В более поздних работах было показано, что при прогрессировании IgA-N повышается местная и системная активация Т-клеток с помощью ко-стимуляторных сигналов, посредством связывания рецептора CD28 с родственными лигандами (CD80/CD86), которые локализованы в антиген-презентирующих клетках (APC). Эта активация приводит к накоплению Т-клеток (CD45RO+), моноцитов (CD14+), макрофагов (CD68+), экспрессии CD86 в клубочке, перигломерулярной зоне и в перитубулярном интерстиции [18]. При этом авторы выявили положительную корреляцию между экспрессией CD86 и количеством CD45RO, CD14 и CD68 позитивных клеток, а количество CD86+-клеток (в основном моноциты/макрофаги) и процентное содержание клеток канальцев, экспрессирующих CD80, коррелирует с функцией почек у больных. Выявленная экспрессия ICAM-1 на эндотелиальных клетках сосудов почки у больных IgA-нефропатией ассоциируется с количеством интерстициальных мононуклеаров и коррелирует с присутствием в интерстиции CD45+, CD14+ и CD3+ [4]. При снижении функции почек у больных значительно повышается количество CD14+ и CD3+клеток и экспрессия ICAM-1+ в интерстиции, что рассматривается, как маркер тубулоинтерстициального поражения при IgA-нефропатии [5, 6].

**Целью данного исследования** явилось изучение патогенетической роли субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата почечной ткани у больных IgA-N с учетом возраста.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 117 больных IgA-N от 19 до 74



лет, средний возраст составил  $36,37 \pm 1,56$  года. Женщин было 29%, мужчин — 71%. Диагноз был подтвержден при проведении световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов ткани почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. У всех больных проводилось исследование состава лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции. Абсолютное количество клеток в составе инфильтрата рассчитывалось на каждый клубочек, аналогично в пяти полях зрения в интерстиции. Определяли абсолютное количество клеток с помощью моноклональных антител с маркерами CD3, CD4, CD8, CD71, CD25, CD19/ $\lambda$ , CD19/ $\kappa$ , CD38, TdT+-клетки, APO-FAS/CD95, HLA-DR-DP-DQ/CD8 с Fitc-меткой («Dako» Германия). Оценка степени пролиферации мононуклеаров в составе лимфоидного инфильтрата клубочка и интерстиция изучалась с помощью моноклонального антитела (анти-бромдеоксиуридин) («Dako» Германия) с использованием пероксидазной метки.

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до проведения морфологического исследования и постановки диагноза составила  $37,20 \pm 8,8$  месяцев. В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1-я группа — 98 пациентов в возрасте до 59 лет (средний возраст  $36,92 \pm 1,96$  года); 2-я группа — 19 пациентов старше 60 лет (средний возраст  $68,80 \pm 1,44$  года).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA (версия 6). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

**Результаты исследования.** Первоначально был проанализирован субпопуляционный состав лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции у больных IgA-N в разных возрастных группах (таблица).

Таблица 1

*Субпопуляционный состав лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции в разных возрастных группах больных IgA-N*

Состав инфильтрата	1-я группа		2-я группа	
	клубочек (1)	интерстиций (2)	клубочек (3)	интерстиций (4)
TDT	$0,86 \pm 0,05$	$4,30 \pm 0,75$ $p(1-2)=0,003$	$0,35 \pm 0,07$ $p(1-3)=0,04$	$1,22 \pm 0,66$ $p(3-4)=0,03; p(2-4)=0,01$
CD3	$2,87 \pm 0,45$	$8,50 \pm 1,46$ $p(1-2)=0,03$	$1,20 \pm 0,28$ $p(1-3)=0,04$	$5,71 \pm 1,21$ $p(3-4)=0,02$
CD4	$4,95 \pm 0,60$	$5,3 \pm 1,4$	$6,62 \pm 0,35$	$17,3 \pm 1,2$ $p(3-4)=0,04; p(2-4)=0,01$
CD8	$2,39 \pm 0,58$	$3,7 \pm 1,3$	$4,37 \pm 0,28$ $p(1-3)=0,04$	$7,64 \pm 0,9$ $p(2-4)=0,04; p(2-4)=0,05$
HLA-DR-DP-DQ/CD8	$3,9 \pm 0,70$	$9,25 \pm 1,74$	$1,0 \pm 0,57$ $p(1-3)=0,03$	$8,37 \pm 1,13$ $p(3-4)=0,003$
CD25	$1,0 \pm 0,66$	$5,56 \pm 1,69$ $p(1-3)=0,03$	$1,4 \pm 0,92$	$7,89 \pm 1,61$ $p(3-4)=0,002$
CD71	$0,6 \pm 0,35$	$1,4 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,48$ $p(1-3)=0,02$	$6,9 \pm 1,7$ $p(3-4)=0,03; p(2-4)=0,01$
CD38	$0,30 \pm 0,02$	$4,08 \pm 1,78$ $p(1-3)=0,004$	$0,11 \pm 0,01$	$2,44 \pm 0,80$ $p(3-4)=0,01$
CD19/ $\lambda$	$27,7 \pm 2,86$	$31,5 \pm 4,3$	$12,72 \pm 1,05$ $p(1-3)=0,004$	$16,45 \pm 2,4$ $p(2-4)=0,01$
CD19/ $\kappa$	$24,5 \pm 1,76$	$36,7 \pm 3,90$ $p(1-2)=0,03$	$14,63 \pm 1,90$ $p(1-3)=0,03$	$20,64 \pm 2,7$ $p(3-4)=0,03; p(2-4)=0,01$
APO-FAS/CD95	$1,68 \pm 0,05$	$6,17 \pm 1,23$ $p(1-2)=0,04$	$6,50 \pm 0,73$ $p(1-3)=0,001$	$9,66 \pm 1,14$ $p(2-4)=0,01$
BrdU (Sфаза)	$2,63 \pm 0,50$	$3,75 \pm 0,91$	$1,50 \pm 0,34$ <b><math>p(1-3)=0,04</math></b>	$2,0 \pm 0,02$ <b><math>p(2-4)=0,04</math></b>

Как видно из представленной таблицы, в составе инфильтрата в клубочке и в интерстиции присутствуют все исследуемые субпопуляции лимфоцитов. При сравнительном анализе состава лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции в разных возрастных группах выявлено достоверное увеличение содержания в интерстиции клеток фенотипа CD3, CD38, CD4, CD25, CD71, CD19/ $\kappa$ , TdT+, APO-FAS/

CD95. Лимфоидный инфильтрат в интерстиции более богат по количественному составу мононуклеаров, чем в клубочке. Таким образом, интерстициальное пространство является наиболее активной частью нефрона. Далее был проведен анализ субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации в клубочке у больных IgA-N с учетом возраста больного. Субпопуляционный состав лимфоидного ин-

фильтрата в клубочке различался в зависимости от возраста больного. В старшей возрастной группе отмечается снижение количества TdT<sup>+</sup>-клеток, что указывает на нарушение регенераторных процессов, прогрессирующих с возрастом больного. Содержание клеток фенотипа CD3 и HLA-DR-DP-DQ/CD8 также достоверно уменьшено в составе инфильтрата в старшей возрастной группе, что свидетельствует об изменениях субпопуляционного состава зрелых иммунокомпетентных клеток в сторону их истощения у больных старше 60 лет. CD19/λ и CD19/κ являются клетками В-ряда, синтезирующими легкие цепи κ и λ при попадании инфекционного антигена в почечную ткань и развитии противовирусного местного иммунного ответа. Также у больных старшей возрастной группы выявлено ускорение процесса апоптоза мононуклеаров лимфоидного инфильтрата в клубочке. Повышение количества клеток фенотипа CD8 в составе лимфоидного инфильтрата клубочка у больных 2-й группы свидетельствует о развитии супрессии иммунного ответа, которая усугубляется на фоне инфекционного поражения ткани почки. Увеличение содержания клеток CD71 в составе инфильтрата свидетельствует о повреждающем воздействии на структуру базальной мембраны, на подавление процессов репаративной регенерации, что подтверждается уменьшением количества TdT<sup>+</sup>-клеток в инфильтрате клубочка у больных 2-й группы, параллельно этим изменениям выявлено снижение пролиферативной активности мононуклеаров в составе инфильтрата. Характер изменения состава лимфоидного инфильтрата в интерстиции аналогичен изменениям в клубочке. Здесь также отмечалось увеличение количества клеток CD4, CD8, CD71 и снижение количества TdT<sup>+</sup>-клеток и клеток CD19/λ и CD19/κ у больных 2-й группы. Также в этой группе наблюдаются снижение пролиферативной активности мононуклеаров в составе лимфоидного инфильтрата и ускорение процессов апоптоза мононуклеаров.

После сравнительного анализа был проведен корреляционный анализ влияния субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата в почечной ткани больных IgA-N на морфологическую картину заболевания в разных возрастных группах. В результате проведенного корреляционного анализа в 1-й группе показано следующее:

- 1) на развитие глобального склероза клубочков влияет количество клеток CD3 ( $\tau = -0,317$   $p = 0,044$ ) в интерстициальном пространстве;
- 2) выраженность сегментарного склероза клубочков зависит от пролиферативной активности мононуклеаров инфильтрата ( $r = -0,660$   $p = 0,038$ ) и от количества TdT<sup>+</sup>-клеток, как в зоне клубочка ( $\tau = 0,347$   $p = 0,020$ ), так и в интерстициальном пространстве ( $\tau = -0,313$   $p = 0,036$ );

- 3) на выраженность дистрофии эпителия канальцев влияние оказывает количество пролиферирующих мононуклеаров ( $r = 0,830$   $p = 0,003$ ;  $\tau = 0,735$   $p = 0,003$ ) и число клеток в составе инфильтрата клубочка CD4 ( $\tau = -0,531$   $p = 0,005$ ) и CD19/λ ( $\tau = 0,325$   $p = 0,033$ ). В интерстиции на развитие дистрофии эпителия влияет содержание TdT<sup>+</sup>-клеток ( $\tau = 0,365$   $p = 0,017$ ) и CD19/κ ( $\tau = 0,336$   $p = 0,034$ ) в инфильтрате;
- 4) развитие склеротических изменений стромы зависит от количества клеток в инфильтрате клубочка CD4 ( $\tau = -0,531$   $p = 0,005$ ) и TdT<sup>+</sup>-клеток ( $\tau = 0,709$   $p = 0,0001$ ). В интерстиции влияет наличие клеток CD71 ( $\tau = 0,471$   $p = 0,010$ ) в инфильтрате;
- 5) выраженность пролиферации мезангиальных клеток зависит от пролиферирующей активности мононуклеаров ( $\tau = 0,553$   $p = 0,012$ ) в составе инфильтрата интерстиция;
- 6) на формирование фуксинофильных отложений в клубочке влияет количество клеток в составе инфильтрата CD4 ( $\tau = 0,352$   $p = 0,029$ ), ранних TdT<sup>+</sup>-клеток ( $\tau = -0,450$   $p = 0,004$ ), мононуклеаров в стадии апоптоза ( $\tau = 0,369$   $p = 0,019$ ), пролиферирующая активность мононуклеаров ( $\tau = 0,560$   $p = 0,024$ ). В интерстиции на формирование отложений влияют клетки CD8 ( $\tau = -0,390$   $p = 0,016$ ) в инфильтрате;
- 7) степень гипертрофии артерий и артериол клубочка зависит от состава лимфоидного инфильтрата (CD4-  $r = -0,529$   $p = 0,029$ ;  $\tau = -0,392$   $p = 0,010$  и CD19/κ-  $\tau = -0,335$   $p = 0,033$ ), мононуклеаров в стадии апоптоза APO-FAS-1/CD95 ( $\tau = -0,345$   $p = 0,024$ ) и пролиферации мононуклеаров ( $\tau = -0,495$   $p = 0,046$ ) в составе инфильтрата.

В результате проведенного корреляционного анализа во 2-й группе было показано следующее:

- 1) на развитие глобального склероза клубочков влияют клетки CD3 ( $\tau = -0,315$   $p = 0,004$ ) в инфильтрате интерстиция;
- 2) выраженность сегментарного склероза клубочков зависит от пролиферативной активности мононуклеаров ( $r = -0,592$   $p = 0,005$ ) в составе инфильтрата и от TdT<sup>+</sup>-клеток, как в зоне клубочка ( $\tau = 0,337$   $p = 0,004$ ), так и в интерстициальном пространстве ( $\tau = -0,328$   $p = 0,004$ );
- 3) на степень выраженности дистрофии эпителия канальцев влияют клетки CD19/λ в клубочке ( $\tau = 0,365$   $p = 0,003$ ). В интерстиции влияет содержание TdT<sup>+</sup>-клеток ( $\tau = 0,410$   $p = 0,001$ ) и CD19/κ ( $\tau = 0,306$   $p = 0,001$ );
- 4) развитие склеротических изменений стромы зависит от количества в инфильтрате клубочка TdT<sup>+</sup>-клеток ( $\tau = 0,657$   $p = 0,001$ ). В интерстиции влияет наличие клеток CD71 ( $\tau = 0,329$   $p = 0,031$ ) в инфильтрате;
- 5) на формирование фуксинофильных отложений в клубочке влияет количество TdT<sup>+</sup>-клеток ( $\tau = -0,475$   $p = 0,002$ ), мононуклеаров в стадии апоптоза ( $\tau = 0,384$   $p = 0,009$ ) и про-

лиферирующих мононуклеаров ( $\tau=0,468$   $p=0,001$ ) в инфильтрате. В интерстиции влияет присутствие клеток CD8 ( $\tau=-0,353$   $p=0,015$ ) в инфильтрате;

- б) степень гипертрофии артерий и артериол клубочка зависит от числа мононуклеаров в стадии апоптоза APO-FAS-1/CD95 ( $\tau=-0,340$   $p=0,018$ ) и пролиферативной активности мононуклеаров ( $\tau=-0,414$   $p=0,003$ ).

**Обсуждение результатов.** Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли лимфоидного инфильтрата в развитии морфологических изменений почечной ткани у больных IgA-N. В основе механизма воздействия мононуклеаров на ткань почки лежит главная функция лимфоцитов – контроль и осуществление физиологической регенерации ткани. В условиях повреждения почечной ткани нарушается физиологический процесс пролиферации не только самого лимфоцита, но и клеток нефрона, где образуется лимфоидный инфильтрат. Это положение вытекает из представлений о бифункциональной роли лимфоцитов, посредством которой обеспечивается процесс пролиферации, дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации [2].

В составе лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции у больных обеих групп выявлены все исследуемые фенотипы клеток, однако наиболее богат по своему составу инфильтрат в интерстиции. Это подтверждается в работе Н. L. Li и соавт. [13], которые выявили увеличение содержания Т-лимфоцитов и моноцитов в пять раз, а количество CD25 клеток на 20% в интерстиции у больных IgA-N.

В процессе старения преобладает снижение Т-клеточных функций. Для пожилых характерно развитие супрессии иммунного ответа за счет снижения абсолютного числа общих Т-клеток (CD3+), CD4+ и CD8+ субпопуляций и функциональной активности, увеличения NK-клеток с сохранившимися цитотоксическими функциями, уменьшения В-клеток, снижения продукции цитокинов, нарушения апоптоза [16]. Одной из основных характеристик иммунной системы в процессе старения является прогрессивное, возраст-зависимое снижение CD8+субпопуляции мононуклеаров у пожилых больных, которая ответственна за защиту от новых антигенов (вирусные, опухолевые, бактериальные и др.) и может быть следствием как инволюции тимуса, так и хронической антигенной стимуляции. Истощение с возрастом CD28-Т-клеток, находящихся в фазе репликативного старения, характеризуется снижением пролиферативной активности и развитием специфичности к отдельным инфекциям, в частности к цитомегаловирусу (CMV), что приводит к выраженной экспансии CMV-специфического CD8+Т-клеточного клона в пожилом возрасте [16].

В нашем исследовании получено уменьшение количества клеток CD3, HLA-DR-DP-DQ/CD8, CD19/λ и CD19/κ в составе инфильтрата во 2-й

группе, что подтверждает положение о развитии иммуносупрессии у больных в пожилом возрасте. На развитие глобального склероза клубочков в обеих группах оказывают влияние CD3 в интерстиции. Это связано с тем, что количество этих клеток в зоне интерстиция не отличается в обеих группах.

Иммуносупрессия подтверждается снижением пролиферативной активности мононуклеаров инфильтрата у больных старше 60 лет. Если у больных до 60 лет пролиферация мононуклеаров инфильтрата влияет на степень сегментарного склероза клубочков и дистрофии эпителия канальцев, выраженность фуксинофильных отложений и развитие гипертрофии артерий и артериол клубочка, то во 2-й группе только дистрофия эпителия канальцев не зависит от пролиферативной активности мононуклеаров инфильтрата.

Развитие депрессии в системе раннего лимфопоза подтверждается снижением количества ранних недифференцированных TdT+-клеток во 2-й группе, что указывает на нарушение регенераторных процессов ткани, прогрессирующих у больного после 60 лет. Однако, развитие сегментарного склероза клубочков, выраженность дистрофии эпителия канальцев, развитие склероза стромы и образование фуксинофильных отложений зависит от присутствия в составе инфильтрата количества TdT+-клеток, как в зоне клубочка, так и в интерстиции и не изменяется после 60 лет. Выявленные корреляционные зависимости не отличались в обеих возрастных группах. Вероятно, это связано с универсальностью механизмов развития и прогрессирования склеротических процессов почечной ткани в любом возрасте, так как нарушение регенераторных процессов за счет уменьшения поступления в ткань TdT+-клеток в совокупности со снижением пролиферативной активности мононуклеаров приводит к развитию склероза почечной ткани. Ранее показано увеличение числа В-клеток (CD20) в инфильтрате интерстиция в большей степени, чем в зоне клубочка при развитии тубулоинтерстициальных повреждений при IgA-N, однако связь между морфологическими изменениями ткани и количеством CD20+В-клеток в составе инфильтрата интерстиция не выявлена [9]. При старении организма выявлены изменения в субпопуляциях В-лимфоцитов – уменьшение числа CD5+, CD40+, CD27+ В-лимфоцитов после 60 лет. Эти данные в совокупности с увеличением числа NK клеток в процессе старения, свидетельствуют о развитии снижения гуморального иммунного ответа с нарушением продукции антител и развитием повышенной чувствительности больного старшего возраста к инфекционному поражению ткани почки [7]. При исследовании влияния В-клеток (CD19/λ и CD19/κ) показано, что степень дистрофии эпителия канальцев и выраженность гипертрофии артерий и артериол клубочка зависит от количества этих клеток в составе инфильтрата как клубочка, так и интерстиция в 1-й группе больных, в то время, как после 60 лет их



влияние сохраняется только на развитие дистрофии эпителия канальцев. Это подтверждает положение о возрастных особенностях субпопуляций В-клеток.

В проведенном исследовании выявлено ускорение процесса апоптоза мононуклеаров лимфоидного инфильтрата в клубочке у больных 2-й группы. У лиц пожилого возраста увеличивается чувствительность мононуклеаров крови к TNF- $\alpha$ -индуцированному апоптозу [12]. Повышение чувствительности naïve и CD8+T-клеток у пожилых больных к TNF- $\alpha$ -индуцированному апоптозу обусловлено активацией caspase-8 и caspase-3 по сравнению с молодыми людьми. Однако, связи между чувствительностью/резистентностью CD4+ или CD8+ T-клеток к CD95-опосредованному апоптозу и экспрессии CD95 не выявлено, это говорит о том, увеличение CD95-опосредованного апоптоза T-клеток играет определенную роль в снижении их количества в пожилом возрасте [11]. Полученные нами результаты согласуются с данными этих работ и свидетельствуют о том, что у больных 2-й группы повышается чувствительность мононуклеаров в составе инфильтрата к индуцированному апоптозу. Это подтверждается влиянием апоптоза клеток на формирование фуксинофильных отложений и развитие гипертрофии артерий и артериол клубочка не зависимо от возраста больного.

Следовательно, наличие лимфоидного инфильтрата в почечной ткани определяет морфологические изменения, а различия субпопуляционного состава инфильтрата у лиц разных возрастных групп выявляют особенности этих влияний.

#### Выводы.

1. Выявлено развитие иммуносупрессии во 2-й группе больных, проявляющееся уменьшением количества клеток CD3, HLA-DR-DP-DQ/CD8, CD19/ $\lambda$  и CD19/ $\mu$  в составе инфильтрата и снижением пролиферативной активности мононуклеаров;

2. Влияние пролиферативной активности мононуклеаров инфильтрата на морфологические изменения ослабевает у больных после 60 лет;

3. На развитие склеротических и фиброзных изменений в почечной ткани влияет количество TDT+ -клеток не зависимо от возраста больного;

4. На развитие глобального склероза клубочков в обеих группах оказывают влияние CD3 в составе инфильтрата интерстиция;

5. У больных 2-й группы выявлено повышение чувствительности мононуклеаров в составе инфильтрата к индуцированному апоптозу, что подтверждается влиянием апоптоза клеток на формирование фуксинофильных отложений и развитие гипертрофии артерий и артериол клубочка.

#### Литература

1. Ракитянская И. А., Рябов С. И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. — 1997. — Т. 1. — С. 45–52.
2. Рябов С. И. Нефрология. — СПб.: СпецЛит, 2000. — С. 37–69.

3. The role of interstitial infiltrates in IgA nephropathy: a study with monoclonal antibodies / E. Alexopoulos, D. Seron, R. B. Hartley et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1989. — Vol. 4. — P. 187–195.

4. Leukocyte infiltration and intercellular adhesion molecule-1-mediated cell interactions in immunoglobulin A nephropathy / P. Arrizabalaga, M. Solé, L. Quintó et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1998. — Vol. 122, № 9. — P. 817–822.

5. Renal expression of intercellular adhesion molecule-1 in immunoglobulin A nephropathy: tubulointerstitial injury and prognosis / P. Arrizabalaga, M. Solé, R. Abellana et al. // Virchows Arch. — 2001. — Vol. 439, № 1. — P. 27–34.

6. Tubular and interstitial expression of ICAM-1 as a marker of renal injury in IgA nephropathy / P. Arrizabalaga, M. Solé, R. Abellana et al. // Am. J. Nephrol. — 2003. — Vol. 23, № 3. — P. 121–128.

7. B cells in the aged: CD27, CD5, and CD40 expression / G. Colonna-Romano, M. Bulati, A. Aquino et al. // Mech. Ageing Dev. — 2003. — Vol. 124, № 4. — P. 389–393.

8. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity / M. De Martinis, C. Franceschi, D. Monti, L. Ginaldi // FEBS Lett. — 2005. — Vol. 579. — P. 2035–2039.

9. The Contribution of B Cells to Renal Interstitial Inflammation / F. Heller, M. T. Lindenmeyer, C. D. Cohen et al. // Am. J. Pathol. — 2007. — Vol. 170, № 2. — P. 457–468.

10. The aging innate immune system / C. R. Gomez, E. D. Boehmer, E. J. Kovacs // Curr. Opin. Immunol. — 2005. — Vol. 17. — P. 457–462.

11. Gupta S., Gollapudi S. CD95-mediated apoptosis in naïve, central and effector memory subsets of CD4+ and CD8+ T cells in aged humans // Exp Gerontol. — 2008. — Vol. 43, № 4. — P. 266–274.

12. Gupta S., Gollapudi S. TNF-alpha-induced apoptosis in human naïve and memory CD8+ T cells in aged humans // Exp. Gerontol. — 2006. — Vol. 41, № 1. — P. 69–77.

13. Mononuclear cell activation and decreased renal function in IgA nephropathy with crescents / H. L. Li, W. W. Hancock, D. H. Hooke et al. // Kidney Int. — 1990. — Vol. 37, № 6. — P. 1552–1556.

14. Innate immunity in aging: impact on macrophage function / J. Plowden, M. Renshaw-Hoelscher, C. Engleman et al. // Aging Cell. — 2004. — Vol. 3. — P. 161–167.

15. Characterization of interstitial infiltrating cells in Berger's disease / E. Sabadini, A. Castiglione, G. Colasanti et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1988. — Vol. 12, № 4. — P. 307–15.

16. The immune system in extreme longevity / P. Sansoni, R. Vescovini, F. Fagnoni et al. // Exp Gerontol. 2008. Vol. 43, № 2. — P. 61–65.

17. Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study / A. H. van den Biggelaar, T. W. Huizinga, A. J. de Craen et al. // Exp Gerontol. — 2004. — Vol. 39. — P. 1407–1414.

18. Clinical significance of costimulatory molecules CD80/CD86 expression in IgA nephropathy / Q. Wu, K. Jinde, M. Endoh, H. Sakai // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, № 3. — P. 888–896.

Материал поступил в редакцию ????.2010 г.





# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ

## EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, CLINIC AND PREVENTION OF INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES

УДК 616.1-07:616.9

© Коллектив авторов, 2010

### КЛИНИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА

#### Clinical and microbiological features of blood flow infections

Н. М. Каргальцева<sup>1</sup>, А. Т. Бурбелло<sup>1</sup>, В. И. Кочеровец<sup>2</sup>, А. С. Федоренко<sup>1</sup>  
N. M. Kargaltseva,<sup>1</sup> A. T. Burbello,<sup>1</sup> V. I. Kocherovets,<sup>2</sup> A. S. Fedorenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Московская медицинская Академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>1</sup> St.-Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia;

<sup>2</sup> I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Russia

Контакт: Каргальцева Наталья Михайловна. kargaltseva@mail.ru

Инфекцию кровотока (ИК) связывают с пребыванием микроорганизмов в крови и наличием клинических симптомов у больных. Известно, что лихорадка является ведущим симптомом инфекционного заболевания. Получение гемокультуры является подтверждением инфекции в крови. Авторы сопоставили клинические симптомы инфекции в крови с результатами микробиологического исследования крови. Было опрошено 204 пациента по специально разработанной анкете. Кровь всех пациентов была исследована микроскопическим и культуральными методами. Ведущими клиническими симптомами у больных с инфекцией кровотока были: повышенная температура тела и озноб (63,2%), поражения кожи гнойничкового характера (72,1%), заболевания верхних дыхательных путей (63,7%) и нестабильный стул в виде диареи и запора (53,9%). Кровь всех пациентов забирали в антикоагулянт для получения лейкоцитарного слоя, который использовали для получения мазков и посева крови. Мазки окрашивали по Граму. Культивирование крови осуществляли в аэробных и анаэробных условиях. Микроорганизмы были обнаружены в 97,8% мазков крови в виде микоморфологий (17,4%) и ассоциаций морфологических форм (82,6%). Микроорганизмы были выделены в 55,2% в виде монокультуры (64,3%) и ассоциаций возбудителей (35,7%).

Выявлена взаимосвязь между определенными клиническими проявлениями заболевания инфекцией кровотока и наличием различных микроорганизмов в крови путем определения клинически важных симптомов инфекции кровотока, обнаружения и выделения микроорганизмов из крови ускоренными и экспрессными методами.

**Ключевые слова:** клинические симптомы; мазок крови; гемокультура; лейкоцитарный слой.

Bloodstream infection (BI) is connected with the presence of both the microorganisms in blood and the clinical symptoms in patients. It is known that high temperature is a leading clinical symptom of infectious disease. Obtained hemoculture confirms the presence of microorganisms in blood. The authors compared the clinical symptoms of bloodstream infection with the results of microbiological blood tests. There were 204 patients interviewed according to a special questionnaire. All patients, blood was analysed by microscopic and cultivation tests. The leading clinical symptoms of patients with BI were: high temperature and chill (63,2%), skin abscesses (72,1%), diseases of upper respiratory tract (63,7%) and unstable stool (diarrhea or constipation) (53,9%). Blood was collected in anticoagulant to have buffy-coat layer which was used for the blood smears and blood culture.

The blood smears for microscopic examination were painted using Gram method.

Blood cultures were kept in aerobic and anaerobic conditions. The microorganisms were discovered in 97,8% of the blood smears as monomorphologies (17,4%) and associations of morphological forms (82,6%). The microorganisms were isolated in 55,2% of blood samples as monomorphologies (64,3%) and associations of morphological forms (35,7%).

It was revealed logical connection between certain clinical manifestations of bloodstream infection and the presence of various microorganisms in blood by detecting the clinically important symptoms of bloodstream infection along with discovering and isolating blood microorganisms by rapid and express methods.

**Key words:** clinical symptoms; blood smear; hemoculture; buffy coat.

**П**роблема взаимоотношений микроба и организма больного должна рассматриваться с общих позиций развития инфекционного процесса. Нахождение микроорганизмов в крови (инфекция кровотока — ИК) сопровождается различными клиническими проявлениями. Самым ярким клиническим симптомом этих состояний является повышение температуры тела или озноб, на основании которых клиницист предполагает инфекцию в крови. Одним из ведущих патогенозов развития эндогенного характера ИК является транслокация микроорганизмов (м/о) из желудочно-кишечного тракта в кровяное русло. Известно, что декомпенсированная форма дисбактериоза сопровождается неспецифической бактериемией в 100% случаев [1]. Среди возбудителей лихорадок инфекционной этиологии у взрослых бактерий составляют 80%, вирусы — 20% и грибы — до 12% [5]. В практической работе чаще имеет место бактериемия и фунгемия [4, 6].

**Цель исследования.** Сопоставление результатов микробиологического исследования крови и клинических проявлений выявленной инфекции кровотока.

**Материалы и методы исследования.** По разработанной нами анкете было опрошено 204 пациента с предполагаемой инфекцией в крови. Опрос начинался с вопроса о наличии повышенной температуры тела и озноба как главных причин обращения амбулаторных пациентов за медицинской помощью. Вопросы анкеты касались всех систем организма: ротовой полости, желудочно-кишечного тракта (включая характеристику стула), верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. Кроме того, учитывались перенесенные удары, ушибы, травмы, укусы животных, появление прыщей и фурункулов, наличие сахарного диабета и увеличенных лимфатических узлов, заболевания щитовидной железы, последние медицинские манипуляции, перенесенные заболевания, подверженность респираторным заболеваниям, курение. Большинство пациентов составляли люди трудоспособного возраста (от 30 до 60 лет), женщин было 137 (67,2%), мужчин — 67 (32,8%).

Всем пациентам было выполнено микробиологическое исследование крови, которое включало в себя микроскопическое и культуральное исследования. Мазки крови для микроскопии готовили из лейкоцитарного слоя пробы периферической крови согласно методическим рекомендациям «Принципы бактериологического исследования крови больных инфекционным эндокардитом» (МЗ РСФСР, Ленинград, 1990) [3]. Посев крови (лейкоцитарный слой пробы крови) осуществляли согласно запатентованной методике [2]. Для забора 4,5 мл крови применяли вакуумную «шприц-пробирку» фирмы «Sarstedt», содержащую 0,5 мл лимоннокислого натрия. Данную пробу крови использовали одновременно для обоих видов исследования. Для микроскопии готовили 2 препарата и окрашивали классическим методом по Граму

для просмотра в световом микроскопе. Культуральное исследование крови осуществляли путем прямого посева идентичного микроскопии материала на обогащенный гемагар в чашки Петри с термостатированием в аэробных и анаэробных газовых режимах.

Результаты микроскопического исследования получали через 1–2 часа от момента поступления материала в лабораторию, культурально — через 5–7 дней от момента забора крови.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Главными причинами обращения 129 амбулаторных пациентов (63,2% случаев) за медицинской помощью были повышенная температура тела и озноб. Большинство пациентов жаловались на повышение температуры и озноб одновременно, однако ряд пациентов жаловались только на температуру или озноб (9,3% и 14,2% соответственно). Среди других жалоб были: хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) — 63,7%; нестабильность стула (диарея или запор) — 53,9%; высыпания на коже гнойничкового характера — 72,1%. Расстройство стула у мужчин чаще проявлялось в виде диареи (61,3%), у женщин — в виде запора (74,7%).

При сравнении частоты появления жалоб у пациентов оказалось, что хронические заболевания ВДП и гнойничковые высыпания на коже чаще вызывали повышение температуры тела, чем озноб (84,2%). Нестабильный стул чаще сопровождался чувством озноба (58,6%).

Гнойничковые высыпания на коже возможны при любом нарушении характера стула: диарея или запор, однако, по нашим данным, при запоре гнойники появляются чаще, чем при диарее (табл. 1).

Таблица 1

*Частота нарушений стула и гнойничковые высыпания на коже*

Характер стула	Наличие гнойничков		Отсутствие гнойничков	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Диарея (n=39)	24	61,5	15	38,5
Запор (n=71)	53	74,6	18	25,4

Следующей задачей нашего исследования было сопоставить частоту клинических проявлений ИК с обнаружением и выделением возбудителей. Микроскопическое исследование крови было выполнено у всех анкетированных пациентов.

Было исследовано 323 препарата мазков периферической крови, из которых в 316 (97,8%) были обнаружены микроорганизмы в виде мономорфологий или ассоциаций. Из обнаруженных морфологических форм 70,24% относились к бактериям, 29,76% — к грибам. Грамположительных бактериальных форм было 83,2% (чаще кокковой формы, чем палочковой — 80,74% и 19,26%, соответственно), грамотрицательных — 16,8% (число палочек значительно превышало число кокковых форм — 88,07% и 11,93%, соответственно). Из обнаруженных грибов дрожжевые клетки составляли 74,9% (табл. 2).

Таблица 2

*Морфологические формы микроорганизмов, обнаруженные при микроскопии в зависимости от жалоб пациента*

Жалобы	Бактерии								Грибы	
	грам (+) кокки		грам (+) палочки		грам (-) кокки		грам (-) палочки			
	абс.	%	абс.	%	Аабс.	%	Аабс.	%	абс.	%
Озноб (n=115 форм)	58	50,7	14	12,2	2	1,7	11	9,6	30	26,1
Субфебрилитет (n=115 форм)	53	46,1	14	12,2	2	1,7	12	10,4	34	29,6
Заболевания ВДП (n=50 форм)	24	48,0	5	10,0	2	4,0	5	10,0	14	28,0
Неустойчивый стул (n=24 формы)	12	5,0	2	8,3	1	4,2	-	-	9	37,5
Гнойнички (n=119 форм)	53	44,5	13	10,9	-	-	15	12,6	38	31,9

Из 316 мазков с положительными находками в 82,6% случаев были обнаружены ассоциации микроорганизмов разных морфологических форм. Число ассоциантов было от двух до семи в одном мазке крови (табл. 3), чаще обнаруживались бактериально-грибковые ассоциации, чем бактериально-бактериальные (80,5% и 19,5%, соответственно).

Таблица 3

*Моно- и полиморфные ассоциации, обнаруженные при микроскопии (n=316)*

Число ассоциаций	Моно	Ассоциации и число ассоциантов					
		2	3	4	5	6	7
Абс. число	55	78	76	64	3	10	2
%	17,4	24,7	24,1	20,2	9,8	3,2	0,6

При диагностике ИК гемокультура была получена в 55,19% случаев. У пациентов с ознобом м/о выделялись чаще, чем с повышенной температурой (62,5% и 53,1%, соответственно). В 62,5% случаев гемокультуры были получены у пациентов с хроническими заболеваниями ВДП и неустойчивым стулом (чаще при диарее, чем при запоре — 66,7% и 60,0%, соответственно). У пациентов с жалобами на гнойничковые поражения кожи гемокультура была получена в 63,3% случаев. Из 244 выделенных штаммов м/о 97,5% относились к бактериям и 2,5% — к грибам. Из бактериальных форм число грамположительных значительно превышало число выделенных грамотрицательных м/о (86,5% и 13,5%, соответственно). Среди грамположительных выделенных возбудителей (табл. 4) преобладали микроорганизмы кокковой формы (54,8%), а среди грамотрицательных — палочковой (96,8%).

Таблица 4

*Морфологические формы микроорганизмов, выделенных из крови при различных клинических проявлениях ИК*

Жалобы	Бактерии								Грибы	
	грам (+) кокки		грам (+) палочки		грам (-) кокки		грам (-) палочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Озноб (n=35 форм)	15	42,8	14	40,0	-	-	4	11,4	2	5,7
Субфебрилитет (n=32 формы)	16	50,0	12	37,5	-	-	4	12,5	-	-
Заболевания ВДП (n=16 форм)	3	18,7	6	37,5	-	-	6	37,5	1	6,2
Неустойчивый стул (n=7 форм)	3	42,8	2	28,6	-	-	1	14,3	1	14,3
Гнойнички (n=32 формы)	13	40,6	13	40,6	-	-	3	9,4	3	9,4

Грамположительная флора являлась ведущим возбудителем ИК. Выделенные штаммы м/о относились к аэробным и анаэробным бактериям и грибам. Гемокультуру грибов, в ос-

новном, получали у пациентов с нестабильным стулом (14,3%). Грамположительные кокки выделяли из крови у пациентов как с жалобой на субфебрилитет (50,0%), так и у пациентов с оз-

нобом, неустойчивым стулом и гнойничковыми поражениями кожи (42,8%, 42,8% и 40,6%, соответственно). При заболеваниях ВДП грамположительные и грамотрицательные палочки присутствовали в гемокультурах с одинаковой частотой — 37,5% (табл. 4). Из выделенных возбудителей аэробные м/о составляли 70,1%, анаэробные — 27,4%, грибы — 2,5% случаев.

Из 168 полученных гемокультур моновозбудитель был выделен в 64,3% случаев, ассоциации м/о — в 35,7%. Среди выделенных ассоциаций преобладали гемокультуры с двумя возбудителями (28,6%). Бактериальные ассоциации встречались значительно чаще, чем бактериально-грибковые (91,7% и 8,3%, соответственно). Вероятно, это объясняется сложностью получения гемокультуры грибов при посеве крови.

#### Выводы

1. При инфекции кровотока пациенты жаловались на озноб, повышение температуры, хронические заболевания верхних дыхательных путей, гнойничковые высыпания на коже и нарушения стула.

2. При микроскопии лейкоцитарного слоя крови микроорганизмы были обнаружены в 97,8% случаев, тогда как гемокультура была выделена лишь в 55,2% случаев. При микроскопии было обнаружено до 7 ассоциантов, тогда как в гемокультуре — не более 3.

3. У пациентов с клиническими проявлениями в виде озноба, повышения температуры или неустойчивого стула при микроскопии мазка преобладали грамположительные кокки и грибы, а при гнойничковом поражении кожи — грамотрицательные палочки. В ге-

мокультуре преобладала аэробная флора над анаэробной, чаще выявляли бактериально-бактериальные, чем бактериально-грибковые ассоциации микроорганизмов.

#### Литература

1. Дисбактериозы — актуальная проблема медицины / А. А. Воробьев, Н. А. Абрамов, В. М. Бондаренко, Б. А. Шендеров // Вестн. РАМН. — 1997. — № 3. — С. 4–7.

2. Пат. 2098486 РФ. Способ диагностики бактериемии / Н. М. Каргальцева; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. — № 95\10928\13 от 21.06.95, Бюл. № 34. — 5 с.

3. Принципы бактериологического исследования крови больных инфекционным эндокардитом. Методические рекомендации / В. И. Кочеровец, Н. М. Каргальцева, В.С. Гуревич, Б.Б. Бондаренко. — Ленинград, 1990. — 23 с.

4. Beekmann S. E. Determining the clinical significance of coagulase-negative Staphylococci isolated from blood cultures / S. E. Beekmann, D. J. Diekema, G.V. Doern // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2005. — Vol. 26. № 6. — P. 559–566.

5. Fever in liver transplant recipient: changing spectrum of etiologic agents / F. Y. Chang, N. Singh, T. Gayowski, M.M. Wagener, J. R. Marino // Cl. Inf. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 59–65.

6. Nosocomial bacteremia: clinical significance of a single bloodculture positive for coagulase-negative staphylococci / B. Favre, S. Hugonnet, L. Correa, H. Sax, P. Rohner, D. Pittet // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2005. — Vol. 26.-№ 8. — P. 697–702.

Материал поступил в редакцию 06.07.2010 г.

УДК [616.314.17.18-008.1-06:616-002.5]:085.37(045)

© Коллектив авторов, 2010

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИНИМЕНТА ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

### Cycloferon liniment efficiency study in the complex therapy of oral cavity inflammatory diseases in tuberculous patients

Е.А. Александрова, А.В. Лепилин, Н.Е. Казиминова, А.А. Шульдяков

Aleksandrova E. A., Lepilin A. V., Kazimirova N. E., Shuldyakov A. A.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Russia

Контакт: Александрова Елена Александровна. aleksandrova1970@mail.ru

С целью определения клинико-патогенетической эффективности линимента циклоферона в комплексной терапии пародонтита у больных с очаговым туберкулезом легких проведено обследование и лечение 40 больных.

Установлено, что использование в комплексном лечении больных пародонтитом и очаговым туберкулезом легких линимента циклоферона позволяет уменьшить инфекционную нагрузку в пародонтальных карманах и выраженность местного воспаления, нормализовать процессы липопероксидации, что обеспечивает ускорение процессов выздоровления, снижение частоты рецидивов пародонтита.

**Ключевые слова:** пародонтит; туберкулез; Циклоферон.



For the purpose to determine the clinic-pathogenetic efficacy of Cycloferon liniment in the combined therapy of periodontitis of patients with focal tuberculosis medical examination and treatment of 40 patients is carried out.

It is established, that use of liniment Cycloferon in the combined treatment of patients with focal tuberculosis allows to accelerate process of normalization of parameters lipid peroxidation and antioxidant potential of blood, to decrease infection load (herpes simplex virus I, candida albicans, staphylococcus aureus) in parodontal recess and evidence of local inflammation with reduction of activity of the factor tumours necrosis and interleukin 1b, what provides acceleration of recuperation processes, lowering of frequency of parodontitis backsets.

**Key words:** periodontitis; tuberculosis; Cycloferon.

**В** современной стоматологии болезни пародонта являются одной из важнейших проблем в связи с их широкой распространенностью, комплексным характером поражения с вовлечением в патологический процесс, помимо собственно тканей пародонта, других органов и систем, а также нарушениями в различных звеньях гомеостаза организма человека [2, 3, 5]. В связи с тем, что в настоящее время отмечается снижение качества популяционного здоровья населения, в том числе и за счет его выраженной полиморбидности, особое значение приобретают исследования, посвященные изучению взаимоотношения влияния коморбидных заболеваний. К таким коморбидным состояниям можно отнести развитие патологии пародонта у больных туберкулезом органов дыхания. Особую актуальность данная проблема приобретает в условиях современного эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу, характеризующегося неуклонным нарастанием количества больных туберкулезом при увеличении пациентов с прогрессирующим характером развития заболевания [1, 8]. Длительность приема противотуберкулезных средств в совокупности с полипрагмазией могут усугублять имеющиеся дезадаптационные сдвиги у фтизиатрических больных [1], что способствует прогрессированию патологии пародонта.

Описываемые коморбидные состояния предъявляют повышенные требования к лечению пациентов. В настоящее время в комплексной терапии больных пародонтитом рекомендуется использование иммуномодулирующих препаратов, включая линимент циклоферона – ЛЦ [3, 7]. Инъекционная форма циклоферона с успехом использовалась в терапии отдельных форм туберкулеза [4, 6]. Таким образом, закономерен интерес к возможностям применения ЛЦ при пародонтите у больных туберкулезом, с учетом его местных и системных потенций.

**Цель исследования.** Совершенствование терапии пародонтита на фоне очагового туберкулеза на основании исследований эффективности линимента циклоферона в комплексной терапии больных пародонтитом с туберкулезом.

**Материалы и методы исследования.** Всего обследовано 40 больных пародонтитом и впер-

вые выявленным очаговым туберкулезом, которые были разделены на две основные группы: в 1-й группе (20 человек) к проводимому лечению добавлен ЛЦ, во 2-й группе (20 человек) терапия пародонтита осуществлялась общепринятыми методами. Курс ЛЦ составил 14 дней по 2 аппликации препарата в день на десны. Дизайн исследования: открытое рандомизированное.

**Критерии включения** в исследование: больные хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести, мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с впервые выявленным очаговым туберкулезом через 2–2,5 месяца от начала специфической терапии противотуберкулезными препаратами по III режиму, подписавшие протокол информированного согласия о целях и характере работы.

**Критерии исключения:** другие формы пародонтита и другие клинические формы туберкулеза, острые инфекционные заболевания, хронические вирусные гепатиты, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, онкологические заболевания любой локализации, хронический алкоголизм, беременность, период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, индивидуальная непереносимость препарата (для больных, в терапии которых применялся ЛЦ).

При постановке диагноза «пародонтит, средней/легкой степени тяжести» использовали классификацию, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1983) с дополнениями Президиума секции пародонтологии Академии стоматологии (2001) [1, 2]. При постановке диагноза, оценке тяжести заболевания и эффективности лечебных мероприятий учитывались индексные параметры и результаты проб: индекс гигиены полости рта (Greene J., Vermillion J., 1969), индекс кровоточивости (Muhleman H., Son S., 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (С. Parma, 1960), пародонтальный индекс (А. Russel, 1967). Существенных различий по тяжести патологии, возрасту, полу, частоте сопутствующих заболеваний и индексным стоматологическим показателям (табл. 1) до начала терапии между 1-й и 2-й группами не было.

Таблица 1

*Индексные показатели у больных с пародонтитом на фоне очагового туберкулеза в динамике болезни ( $M \pm m$ )*

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	до лечения	15–16-й день	до лечения	15–16-й день
Индекс гигиены	3,80±0,10	2,1±0,09*	3,83±0,13	2,71±0,11
Индекс Мюллмана	2,03±0,11	1,21±0,12*	2,06±0,1	1,45±0,1
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс	39,4±1,1	27,0±1,14*	38,9±1,21	31,4±1,08
Пародонтальный Индекс	2,26±0,13	0,96±0,04*	2,25±0,12	1,23±0,02

Примечание.

\* различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Диагноз «Очаговый туберкулез легких» выставлялся в соответствии с классификацией, принятой на VII Российском съезде фтизиатров и закрепленной приказом МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109. Диагноз устанавливался на основании стандартного объема клинико-лабораторных и рентгенологических методов обследования в соответствии с приказом № 109. По клиническим проявлениям туберкулеза, объему поражения, фазе процесса существенных различий между группами больных не наблюдалось.

Показатели интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) в жидкости пародонтальных карманов (ЖПК) оценивали с помощью иммуноферментной тест-системы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Уровень малонового диальдегида (МДА) исследовали методом Гончаренко М.С. и Латиновой А.М. (1985), активность супероксиддисмутазы (СОД) — по методике Fried R. (1975). Частоту встречаемости микробных инфектов (HSV-I, CMV, *C. albicans*,

*C. trachomatis*) в ЖПК исследовали по данным детекции микроорганизмов методом полимеразной цепной реакции.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4.0» («Microsoft Corp») и «Statistika 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке клинико-лабораторных показателей в двух сравниваемых группах до начала лечения установлено, что по всем показателям группы были сопоставимы (табл. 1–3). В динамике заболевания (табл. 1) через две недели от начала терапии у больных пародонтитом на фоне очагового туберкулеза констатируется, что в 1-й группе (циклоферон) индексы кровоточивости, гигиены полости рта, папиллярно-маргинально-альвеолярный и пародонтальный были достоверно ближе к нормальным показателям, чем в группе сравнения (2-я группа).

Таблица 2

*Параметры липопероксидации и цитокинов в ЖПК у больных пародонтитом на фоне очагового туберкулеза в динамике болезни в зависимости от метода терапии ( $M \pm m$ )*

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)		Здоровые лица (n=15)
	до лечения	15–16 день	до лечения	15–16 день	
МДА, нмоль/мл	3,45±0,06*	3,04±0,04^	3,47±0,08*	3,19±0,04*	2,82±0,12
СОД, усл. ед.	231,2±6,7*	273,5±5,2^	235,2±10,1*	252,3±4,3	310,5±20,5
Ср. молекулы, опт. ед.	0,39±0,01*	0,32±0,01*^	0,38±0,02*	0,35±0,01*	0,26±0,01
IL-1 $\beta$ , мг/мл	2,66±0,08*	1,51±0,07*^	2,64±0,07*	1,77±0,03*	1,13±0,06
TNF- $\alpha$ , мг/мл	3,44±0,07*	1,6±0,05*^	3,42±0,07*	1,84±0,04*	1,27±0,07

Примечание.

\* различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с группой контроля;

^ различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении 1-й и 2-й групп

Таблица 3

*Микробный пейзаж пародонтальных карманов рта у больных пародонтитом и очаговым туберкулезом легких в зависимости от метода терапии в динамике лечения (процент выявляемости методом ПЦР)*

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	15–16-й день	До лечения	15–16-й день
Cytomegalovirus	35	15	40	20
Herpes sympl. virus I	80	25	75	35
Candida albicans	50	15	45	25
Chlamydia Trachomatis	35	10	35	25

Побочных явлений при применении ЛЦ у пациентов 1-й группы не зафиксировано, переносимость препарата была хорошей.

Диспансерное наблюдение позволило установить, что обострение пародонтита отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 15%, во 2-й — в 40% случаев.

Следовательно, использование ЛЦ в комплексном лечении больных пародонтитом на фоне очагового туберкулеза, при практически отсутствующих побочных эффектах препарата, способствует динамичному исчезновению основных клинических симптомов заболевания, снижает число обострений пародонтита.

При анализе показателей эндотоксикоза (СрМ), липопероксидации (МДА) и антиоксидантного потенциала (СОД) через две недели от начала терапии (табл. 2) у больных с очаговым туберкулезом определено, что на фоне использования ЛЦ в 1-й группе данные показатели были существенно ближе к норме, чем во 2-й группе с традиционными методами лечения.

Включение в комплексную терапию пародонтита ЛЦ позволило быстрее купировать процессы местного воспаления (табл. 2), что нашло отражение в более динамичной нормализации уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) в ЖПК.

Значимым эффектом назначения ЛЦ было более выражено уменьшение инфекционной нагрузки в ЖПК: в 1-й группе через две недели от начала лечения частота выделения herpes simplex virus I составила 25%, Cytomegalovirus — 15%, Candida albicans — 15%, Chlamydia trachomatis — 10%, во 2-й группе, соответственно, — 35%, 20%, 25% и 25% (табл. 3).

С учетом полученных результатов можно высказать предположение, что ЛЦ, обладая иммуномодулирующим и модифицирующим действием на течение местного воспаления при пародонтите, позволяет уменьшить инфекционную нагрузку в пародонтальных карманах, за счет этого стабилизировать процессы липопероксидации и снизить явления эндотоксикоза.

#### Выводы

1. У больных пародонтитом на фоне очагового туберкулеза в комплексе терапевтических мероприятий целесообразно использовать линимент циклоферона курсом 14 дней по две аппликации в день, что позволяет снизить час-

тоту обострений заболевания пародонта, ускорить процесс выздоровления.

2. Позитивные клинические эффекты линимента циклоферона при пародонтите на фоне очагового туберкулеза связаны со снижением активности местного воспаления за счет уменьшения уровня провоспалительных цитокинов, инфекционной нагрузки в жидкости пародонтальных карманов, редуцированием эндогенной интоксикации.

#### Литература

1. Васильева Л. С. Клинические варианты течения туберкулеза легких как проявление адаптационных реакций организма в условиях различных эпидемиологических периодов / Л. С. Васильева, Т.П. Филиппова // Сибирский медицинский журнал. — 2006. — № 6. — С. 35–41.

2. Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. — Киев: Здоровье, 2000. — 464 с.

3. Зайцева Е. М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона / Е. М. Зайцева // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2007. — 25 с.

4. Использование циклоферона и интерферона человеческого гамма — препарата ингарон в комплексном лечении больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекций / И. Йола и др. // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. — 2006. — № 3. — С. 150–154.

5. Курякина Н. В. Заболевания пародонта / Н. В. Курякина, Т. Ф. Кутепова. — Н. Новгород, 2000. — 158 с.

6. Романцов М. Г. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко. — СПб. — 1998. — 35 с.

7. Соболева Л. А. Оптимизация терапии больных пародонтитом / Л. А. Соболева, А. В. Лепилин, А. А. Шульдяков // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2004. — № 1. — С. 130–133.

8. Шилова М. В. Туберкулез в России / М. В. Шилова. — Воронеж: ВГПУ, 2007. — 150 с.

Материал поступил в редакцию 14.04.2010 г.

## К ВОПРОСУ О СОСТОЯНИИ АМИНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА И ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С У ДЕТЕЙ

### Amino acid spectrum and nitrogen oxide state in blood serum of children with chronic virus hepatitis C

Ш. А. Халикова, М. Н. Даминова

Sh. A. Khalikova, M. N. Daminova

Ташкентский педиатрический медицинский институт Министерства здравоохранения,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Tashkent Pediatric Medical Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Контакт: Халикова Шахиста Абдурахманбековна tashpmi@rambler.ru

Проведенные исследования показали, что у больных с хроническим вирусным гепатитом С аминокислотный спектр и конечные продукты оксида азота (NO) в сыворотке крови существенно отличаются в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Достоверное повышение содержания аргинина и конечных продуктов оксида азота (NO) в сыворотке крови больных может играть значительную роль в патогенезе, тяжести течения ХВГС и вероятном неблагоприятном прогнозе.

**Ключевые слова:** гепатит С; аминокислотный спектр; оксид азота.

Studies have shown that patients with HCV amino acid spectrum and the end products of nitric oxide (NO) in serum differ significantly depending on the severity of the disease. So reliable elevation of argenin and NO content in blood serum of patients may have a great importance in pathogenesis and severity course of acute and chronic viral hepatitis C.

**Key words:** hepatitis C, the spectrum of amino acids, nitric oxide.

**В**ирус гепатита С (HCV) является причиной 20% всех случаев острого гепатита, и 50–85% случаев хронического гепатита, 40% всех наблюдений терминального цирроза печени и 60% – гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время 30% операций по трансплантации печени проводятся в связи с HCV-инфекцией [1, 3].

В последние годы в Республике Узбекистан отмечено значительное снижение заболеваемости острыми вирусными гепатитами. Вместе с тем, продолжает формироваться категория больных хроническими вирусными гепатитами, что способствует распространению инфекции. Наибольшую тревогу вызывает инфекция, вызванная вирусом гепатита С. В связи с этим, изучение различных, в том числе патогенетических, аспектов вирусного гепатита С, является актуальной проблемой современной медицины.

В последние годы большое внимание уделяется изучению влияния оксида азота (NO) на метаболические процессы в печени при вирусных гепатитах [2].

Это обусловлено широким спектром дозозависимого действия NO на внутриклеточный гомеостаз, биорегуляторные процессы [5]. NO участвует в большинстве метаболических процессов, протекающих в печени. Гепатоциты способны продуцировать NO из L-аргинина, то есть оксид азота постоянно образуется в ор-

ганизме млекопитающих из аминокислоты L-аргинина, который под влиянием NO-синтазы (NOS) превращается в NO– и цитрулин [6]. Часть цитрулина, поступающая в печень, преобразуется в мочевины, а другая его часть, поступающая в почки, вновь превращается в L-аргинин. На грызунах впервые было показано, что клетки паренхиматозного типа могут экспрессировать iNOS (индуцибельная NOS). Повреждение печени инициирует синтез iNOS по разным механизмам. Индуцированный в печени синтез NO существенным образом влияет на функции гепатоцитов, повышая устойчивость этих клеток к сепсису и процедуре ишемии-реперфузии. К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли NO в регуляции функциональной активности гепатоцитов. Эндогенно продуцируемый NO в гепатоцитах может ингибировать белковый синтез, оказывает ингибирующее воздействие на метаболизм углеводов в печени, способен влиять на активность гемсодержащих белков типа цитохрома P–450 [6].

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли NO в регуляции функциональной активности гепатоцитов. Субстратом образования оксида азота является аминокислота L-аргинин, а конечным продуктом деятельности оксида азота – нитриты и нитраты. Следова-



тельно, необходимо изучение продуктов NO и L-аргинина для установления их роли в механизмах повреждения системы монооксигеназы, повреждения гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС).

**Цель исследования.** Изучение уровня аминокислотного спектра и оксида азота сыворотки крови детей больных ХВГС.

Для этого были поставлены следующие задачи: изучить аминокислотный спектр сыворотки крови по уровню L-аргинина у детей, больных ХВГС; исследовать уровень конечных продуктов оксида азота в сыворотке крови при ХВГС у детей.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 33 больных с хроническим вирусным гепатитом С, в возрасте от 3 до 14 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста и пола.

Диагноз ХВГС установлен на основании анамнеза, клинического обследования, ряда биохимических и инструментальных исследований. Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения маркеров ВГС методом иммуно-ферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР диагностики).

Аминокислотный состав (L-аргинин) сыворотки крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе DuPont (США), на колонке 250/8/4 Nucleosil 5C18 [7] в институте биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан.

Определение нитритов в сыворотке крови является непрямым методом определения NO [4]. Реакцию на нитрит анион проводили с использованием реагента Грисса (раствор сульфаниламида и N 1-нафтил-этилендиамина в 2,5% ортофосфорной кислоте).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Большинство больных ХВГС поступали в стационар с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, подавленное настроение, раздражительность, рассеянность, нарушение сна, сниженный аппетит, вплоть до анорексии, тошноту, рвоту, боли в правом подреберье, носовые кровотечения, кровоточивость десен, боли в животе, сухость кожи, иктеричность кожи и склер, лихорадку, артралгии. Нарушения стула отмечались в виде как запоров, так и диареи. Внепеченочные знаки были представлены усилением капиллярного рисунка на щеках, пальмарной эритемой, наличием венозных коллатералей. Объективно отмечались гепатомегалия (преимущественно увеличена левая доля, консистенция средней плотности или плотная, поверхность печени гладкая), спленомегалия. У 74% больных печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см и более, селезенка на 2–3 см, в 62% случаев она была плотной консистенции. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружено увеличение

печени, паренхима уплотнена с повышенной эхогенностью, у больных с явлениями холестаза желчный пузырь увеличен, стенки пузыря отёчны, в содержимом пузыря включения.

По результатам наших исследований у больных ХВГС общее содержание аминокислот составляло 60,67 мг/%, при норме 24,49 мг/%. По мере ухудшения общего состояния, нарастания симптомов интоксикации, желтухи и сокращения размеров печени и селезенки, ухудшения функциональных проб, содержание аминокислот быстро нарастало. Отмечалось преимущественное увеличение содержания при ХВГС аргинина ( $1153,15 \pm 28,36$  нмоль/л, у здоровых  $567,46 \pm 2,44$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), гистидина ( $2724,3 \pm 67,06$  нмоль/л, у здоровых детей  $1974,48 \pm 2,45$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), триптофана ( $7231,2 \pm 178,0$  нмоль/л), контрольная группа  $1027,47 \pm 2,46$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), фенилаланина ( $321,15 \pm 7,88$  нмоль/л) при норме  $61,47 \pm 2,44$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ) и в меньшей степени – треонина ( $173,75 \pm 4,23$  нмоль/л, у здоровых детей  $169,46 \pm 2,44$  ( $p > 0,05$ ), лейцина ( $2738 \pm 67,45$  нмоль/л, у здоровых детей  $1565,53 \pm 2,90$  нмоль/л  $p < 0,001$ ), изолейцина ( $2539,8 \pm 62,53$  нмоль/л, у здоровых детей  $1564,18 \pm 2,61$  ( $p < 0,001$ ), лизина ( $801,3 \pm 19,69$  нмоль/л, у здоровых  $779,50 \pm 2,43$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), глицина ( $485,3 \pm 11,92$  нмоль/л, у здоровых  $339,5 \pm 2,27$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), цистеина ( $211,34 \pm 5,22$  нмоль/л) у здоровых  $179,47 \pm 2,45$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), и тирозина ( $758,34 \pm 18,71$  нмоль/л) у здоровых  $738,2 \pm 2,37$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ). Отмечалось снижение уровня валина ( $267 \pm 6,60$  нмоль/л, у здоровых  $620 \pm 2,64$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Содержание аланина ( $2488 \pm 61,25$  нмоль/л, у здоровых  $2433,48 \pm 2,46$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), глутамата ( $426 \pm 10,54$  нмоль/л, у здоровых  $425 \pm 2,45$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), серина ( $364,8 \pm 8,96$  нмоль/л, у здоровых  $363,5 \pm 2,49$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), пролина ( $2468,9 \pm 60,76$  нмоль/л, у здоровых  $2414,47 \pm 2,45$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), аспартата ( $431,5 \pm 10,64$  нмоль/л) у здоровых  $429,46 \pm 2,44$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ) и метионина ( $778,3 \pm 19,20$  нмоль/л, у здоровых  $775,44 \pm 2,43$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), было в пределах нормы.

Следует сказать, что более низкие значения аргинина в ткани печени могут привести к замедлению и уменьшению образования оксида азота для глутаматергических реакций печени. Увеличение количества аргинина в сыворотке крови свидетельствует об увеличении синтеза оксида азота в гепатоцитах печени больных.

В сыворотке крови наблюдается заметное увеличение уровня конечных продуктов оксида азота при ХВГС у детей ( $1,918 \pm 0,10$  мкмоль/л), содержание конечных продуктов оксида азота в сыворотке крови контрольной группы составляет  $0,9089 \pm 0,0012$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ . Эти результаты согласуются с данными уровня аргинина, что свидетельствует об увеличении синтеза оксида азота в гепатоцитах печени больных.

Нарастание конечных продуктов оксида азота в организме больных с ХВГС является важным

фактором в механизмах повреждения монооксигеназной системы. Чтобы доказать это нами проведены исследования по изучению корреляционной связи между показателями NO и результатами аминокислотного анализа крови больных с ХВГС.

Установлена чёткая зависимость между нарушениями в обмене NO и результатами аминокислотного анализа.

Проведен математический анализ взаимосвязей между результатами аминокислотного анализа, а также NO сыворотки крови при ХВГС. Были определены средние статистические значения признаков, критерий t-Стюдента и составлены корреляционные пары. С помощью корреляционного анализа выявлен ряд связей между показателями аминокислот и NO, характеризующими хронический вирусный гепатит С.

При анализе результатов наших исследований NO и аминокислотного анализа у больных детей с ХВГС была выявлена прямая высокая корреляция со следующими аминокислотами в сыворотке крови: триптофан ( $r=+0,272$ ), пролин ( $r=+0,220$ ), гистидин ( $r=+0,204$ ), изолейцин ( $r=+0,199$ ), аргинин ( $r=+0,174$ ), лизин ( $r=+0,152$ ), фенилаланин ( $r=+0,033$ ), тирозин ( $r=+0,030$ ), треонин ( $r=+0,051$ ), цистеин ( $r=+0,010$ ).

#### Выводы:

1. Увеличение количества аргинина в сыворотке крови свидетельствует об увеличении синтеза оксида азота в гепатоцитах печени больных при ХВГС у детей.

2. Хронизация ВГС прямо коррелирует с высоким содержанием конечных продуктов оксида азота в сыворотке крови.

#### Литература

1. Абдукадырова М. А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С / М. А. Абдукадырова // Иммунология. — 2002. — Т. 234. — № 1 — С. 47–50.
2. Виноградов Н. А. Изменение синтеза оксида азота, содержания адренокортикотропного гормона и кортизола в крови при вирусном гепатите В / Н. А. Виноградов // Клиническая медицина. — 2001. — № 11. — С. 47–51.
3. Ивашкин В. Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В. Т. Ивашкин, О. М. Дранкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 4. — С. 16–21.
4. Рома М. Я. Модификация экспресс-метода определения нитритов / М. Я. Рома, Е. С. Яковлева, Я. Лутсо // Вопросы онкологии. — 1991. — Т. 37. — № 4. — С. 71–72.
5. Cooper C. Nitric oxide and iron proteins / C. Cooper // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — Vol. 1411. — P. 290–309.
6. Debier C. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to off spring / C. Debier, Y. Larondelle // Br. J. Nutr. — 2005. — Vol. 93, № 2. — P. 153–174.
7. Steven A. Amino Acid Analysis Utilizing. Phenylisothiocyanate Derivatives / A. Steven, J. Cohen Daviel // Analyt. Biochem. — 1998. — Vol. 17, № 1. — P. 1–16.

Материал поступил в редакцию 14.01.2010 г.



### СИЛОВАЯ ТРЕНИРОВКА ПО МЕТОДИКЕ СТАН КАК СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГИБКОСТИ И СНИЖЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

**Strong training by STEN method as a way to restore flexibility and reduce pain syndrome in patients with lumbosacral osteochondrosis in different ages**

Д. А. Бурмистров<sup>1</sup>, Г. С. Демин<sup>2</sup>, О. И. Харди́ков<sup>3</sup>

D. A. Burmistrov,<sup>1</sup> G. S. Demin,<sup>2</sup> O. I. Khardikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Ген», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> St.-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences Federal State, Russia

<sup>2</sup> «GENE», Ltd., St.-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> St.-Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

Контакт: Бурмистров Дмитрий Алексеевич. bur350@yandex.ru

Разработанная программа СТАН способствует росту силовых качеств, восстановлению гибкости, снижению болевого синдрома при остеохондрозе, повышению уровня физической работоспособности, что позволяет человеку практически без ограничений осуществлять профессионально-прикладную и иную деятельность, тем самым повышая качество жизни.

**Ключевые слова:** остеохондроз позвоночника; болевой синдром; силовая тренировка; гибкость; качество жизни.

The program STAN promotes an increase of strength qualities, recovery of flexibility, elimination of pain syndrome and increase of physical capacity. Using this program allows the person to carry out whole amount of different activities, improving quality of life.

**Key words:** spinal osteochondrosis; pain syndrome; power training; flexibility; quality of life.

**О**стеохондроз — распространенное дистрофическое заболевание позвоночника, характеризующееся преимущественным поражением межпозвонковых дисков, чаще всего в поясничном отделе [1]. Вследствие дегидратации диски уменьшаются в размерах и становятся менее прочными, а позвонки в результате сужения дисков — более подвижными, что приводит к нарушениям в нервной и костно-мышечной системе. Одним из основных признаков остеохондроза позвоночника являются функциональные блокады позвоночно-двигательных сегментов [5], которые проявляют себя скованностью, ограничением подвижности, тупой или острой болью в соответствующей области [1].

В основе ликвидации клинических проявлений остеохондроза позвоночника и достижения стойкой ремиссии лежит устранение функциональных блокад позвоночно-двигательного сегмента.

Мышцы, находящиеся в укороченном состоянии, существенно ограничивают движения тела, при их напряжении и растяжении возникает постепенно нарастающая боль. Вследствие продолжительного пребывания в сокращенном состоянии суживаются мелкие кровеносные сосуды, обеспечивающие мышцы питательными веществами и выводящие продукты распада. Мышечные судороги возникают именно вследствие накопления продуктов распада и плохого питания клеток. Мышцы

становятся чувствительными и болезненными. Мышца, находящаяся в состоянии длительного сокращения, вначале утомляется, а затем повреждается [3]. Активизация и восстановление функции мышечной ткани при остеохондрозе подразумевает, в том числе, восстановление антропометрической длины мышц [1].

Ригидность и ноющая боль в спине устраняются, прежде всего, растяжением напряженных мышц спины, вызывающих боль. Растяжение удлиняет и расслабляет мышцы путем снятия натяжения [3, 7]. Выполнение атлетических упражнений позволяет быстрее приблизиться к предельной амплитуде. Повышение гибкости при занятиях с отягощениями возможно только в случае полноамплитудных движений.

Силовая тренировка предполагает восстановление функционального состояния организма и значительный рост физических качеств и, как следствие, повышение работоспособности лиц разных возрастных групп, имеющих проблемы, связанные с остеохондрозом позвоночника. Силовая тренировка — один из лучших способов борьбы со стрессом. Одна из важнейших стратегий при силовой тренировке — сбалансированное развитие мускулатуры с целью предотвращения ортопедических проблем [8].

Восстановление работоспособности человека с болью в нижней части спины зависит от состояния мышц нижних конечностей [8]. Мышцы ног являются амортизаторами всего туловища, и без восстановления их эластичности невозможно восстановление амортизации таза и расслабление мышц позвоночника. При дистрофических изменениях в позвоночно-двигательных сегментах низа спины двуглавая мышца бедра становится короче (симптом Ласега), и без восстановления ее длины не будет восстановлена амортизация всей спины [1].

Упражнения с отягощениями способствуют восстановлению функций опорно-двигательного аппарата людей среднего и пожилого возраста при дегенеративно-дистрофических процессах в позвоночнике, что способствует устранению или заметному снижению болевого синдрома в спине. Физические нагрузки приводят к уменьшению возрастных потерь минеральных веществ, увеличению количества мышечной ткани. Адаптация к нагрузкам силового характера дает возможность практически без ограничений решать профессиональные и бытовые двигательные задачи.

Недостаточность научных данных о рациональном использовании средств силовой тренировки при профилактике остеохондроза позвоночника у людей разного возраста является следствием недостаточной, до недавнего времени, материально-технической базы, необходимой при разработке оздоровительных методик. Разработка данного направления при современном развитии физкультурной базы может внести существенный вклад в решение названной проблемы.

Для восстановления гибкости и развития силовых качеств мышц поясницы и нижних

конечностей в рамках тренировочной методики СТАН использовали такие базовые (много-суставные) атлетические упражнения, как гиперэкстензия на тренажере под углом 45° и жим ногами. Упражнения оптимальны для воздействия на мышцы нижней части тела в условиях декомпрессии позвоночника.

Базовые упражнения для нижней части тела активно воздействуют на ягодичные мышцы, стабилизирующие таз и обеспечивающие стабильное положение спины, тем самым способствуя снижению болей в области поясницы [7]. Работающие мышцы нижней части тела активно участвуют в прокачке венозной крови. При этом устраняется застой крови в брюшной полости и полости малого таза — причина развития многих заболеваний. Высокие энергетические запросы мышц стимулируют основной обмен, а активная мышечная работа благотворно влияет на деятельность нервной системы [4].

Суставы поясничного отдела позвоночника действуют в тесной взаимосвязи с бедренным суставом. При ригидности и тугоподвижности бедренного сустава усилия и нагрузка, возникающие при движениях туловища, передаются на поясничные позвонки. По сравнению с поясничными суставами, бедренный сустав, являясь крупным и более сильным, ослабляется и разрушается реже. Поэтому для уменьшения напряжения на поясничные суставы необходимо развивать гибкость бедренного сустава и силу управляющих им групп мышц. Увеличение подвижности бедренного сустава снимает со спины изрядную часть напряжения [3].

Недостаточная эластичность мышц задней поверхности бедер повышает вероятность растяжения мышц поясницы, особенно при выполнении упражнений, в которых наблюдается сгибание в тазобедренных суставах при прямых ногах [10]. Использование названных атлетических упражнений в тренировочных программах СТАН позволит не только развить силовые качества и восстановить эластические свойства мышц, участвующих в движении, но и эффективно воздействовать на глубокие мышцы бедренного сустава. Этими мышцами совершаются движения с малой амплитудой. Их роль — непрерывно сохранять ориентацию таза по отношению к нижним конечностям. Недостаточная эластичность глубоких латеральных вращающих мышц бедра может привести к затрагиванию седалищного нерва [10].

**Цель исследования:** изучение возможности применения тренировочной методики СТАН для лиц, страдающих остеохондрозом поясничного отдела позвоночника.

**Материалы и методы исследования.** Исследовательскую работу проводили на базе фитнес-клуба «SPORTPLAZA» (г. Мурманск), сети фитнес-клубов «Планета Фитнес» (г. Санкт-Петербург), сети спортивных клубов «OLYMPIC» (г. Санкт-Петербург) в период с 1990 по 2010 гг.

Всего в указанный период в тренировочном процессе приняло участие 455 человек с боле-



вым синдромом в нижней части спины, являющимся следствием остеохондроза позвоночника. Из них в данном исследовании приняли участие 211 мужчин и женщин в возрасте 45–65 лет с диагнозом «Остеохондроз поясничного отдела позвоночника», отмечающих у себя хроническую боль в нижней части спины (104 человека — основная группа, 107 человек — контрольная). На момент начала эксперимента все его участники не имели значительного опыта занятий с отягощениями.

Учебно-тренировочные занятия участников основной группы проводились индивидуально под нашим руководством. Использовалась разработанная нами методическая программа СТАН для лиц, страдающих остеохондрозом позвоночника. Программа занятий предполагает использование атлетических упражнений с периодичностью тренировок 3 раза в неделю. Программа предусматривает рост силовых качеств, восстановление гибкости, коррекцию осанки и массы тела, повышение уровня физической работоспособности. Использовались традиционные и специальные атлетические упражнения общего, регионального и локального воздействия, выполняемые со свободными отягощениями и на силовых тренажерах [2].

Участники контрольной группы тренировались самостоятельно, используя инструкции дежурного тренера атлетического зала, а также материалы по силовому тренингу, изложенные в литературе.

Для решения поставленных задач использовали следующие методы исследования: ортопедические тесты, гониометрия позвоночника, тестирование уровня развития силовых качеств, тест интенсивности боли, анкетирование, методы математической статистики.

Тестирование всех исследуемых показателей в обеих группах проводили трижды — через 1, 4 и 12 месяцев после начала занятий.

**Ортопедические тесты.** Метод Томайера — определение расстояния от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне вперед, без сгибания коленей. В норме это расстояние не должно превышать 5 см.

**Модифицированный тест Шобера:** в положении стоя прямо, по средней линии спины, отмечается точка на воображаемой линии, соединяющей верхние ости подвздошных костей. Затем отмечается вторая точка на 10 см выше первой. После чего выполняется максимальный наклон вперед, без сгибания коленей, и в этом положении измеряют расстояние между двумя точками. В норме это расстояние становится больше 15 см.

**Гониометрия позвоночника.** Выполняется в следующей последовательности: объем движений в направлении сгибание-разгибание в поясничном отделе в норме равен 65°; объем боковых движений в поясничном отделе — 40°.

**Тестирование уровня развития силовых качеств.** Гиперэкстензия. Определялся вес отягощения, с которым занимающийся мог выпол-

нить 15 повторений. Жим ногами. Определялся вес отягощения, с которым занимающийся мог выполнить 10 повторений.

**Тест интенсивности боли.** Использовался тест интенсивности болевых ощущений в позвоночнике, предложенный Попелянским А. Я. [6].

Болевые ощущения в позвоночнике, имеющиеся в покое и усиливающиеся, либо появляющиеся лишь при движениях, можно проанализировать количественно. Такой подход позволит обнаружить либо доказать наметившуюся даже незначительную тенденцию в течении заболевания. Цифровые критерии отталкиваются от интенсивности боли и ее зависимости от вертебрального кинезиса [6].

**Анкетирование.** Проводилось с целью определения уровня качества жизни участников эксперимента. Использовался опросник SF-36 health status survey [9]. Определялась динамика изменений количественных показателей самооценки качества жизни лиц в результате использования разработанных нами спортивно-оздоровительных технологий атлетической направленности.

Опросник состоит из 11 разделов, результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее качество жизни. Исходя из цели и задач работы, рассматривались четыре показателя из восьми:

- общее состояние здоровья (General Health, GH) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
- физическое функционирование (Physical Functioning, PF) — отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.);
- физическое-ролевое функционирование (Role-Physical, RP) — влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности);
- физическая боль (Bodily Pain, BP) — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома [9].

**Статистические методы исследования.** Математическая обработка полученных результатов исследования проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica v.6.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA). Различия между исследуемыми группами или разными измерениями в одной группе определяли с использованием гетероскедастического и парного t-критерия Стьюдента, соответственно. Значение  $p < 0,05$  было принято как статистически значимое.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Первичное обследование (через один месяц после начала тренировок) не выявило статистически значимых различий между экспериментальной и контрольной группами по всем исследуемым параметрам (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследуемых групп через 1 месяц после начала тренировок ( $n=211$ ),  $M \pm t$ 

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа	p
Ортопедические тесты			
Метод Томайера, см	3,3±0,6	3,4±0,5	p>0,05
Метод Шобера, см	14,3±0,2	13,9±0,1	p>0,05
Силовые тесты (с отягощением)			
Гиперэкстензия (15 повторений), кг	6,1±0,6	7,1±0,6	p>0,05
Жим ногами (10 повторений), кг	65,4±4,7	74,7±3,8	p>0,05
Гониометрия позвоночника			
Объем движений сгибание-разгибание в поясничном отделе, град	52,2±1,9	56,8±2,2	p>0,05
Объем боковых движений, град			
– в поясничном отделе слева	29,9±1,0	29,5±1,0	p>0,05
– в поясничном отделе справа	29,6±1,2	28,4±1,0	p>0,05
Опросник качества жизни (SF-36)			
Общее состояние здоровья (GH)	48,7±1,3	49,3±1,9	p>0,05
Физическое функционирование (PF)	56,8±2,1	61,5±2,3	p>0,05
Физическо-ролевое функционирование (RP)	26,9±1,8	29,3±2,2	p>0,05
Физическая боль (BP)	39,1±1,0	38,5±2,0	p>0,05
Болевые ощущения			
Тест интенсивности боли	6,6±0,2	6,9±0,2	p>0,05

Уже через 4 месяца после начала тренировок в экспериментальной группе наблюдалось значительное увеличение ( $p<0,0001$ ) показателей, связанных с силовыми тестами и качеством жизни. Также в значительной степени снизилась средняя интенсивность боевого синдрома – с 6,9 до 4,2 баллов, тогда как в контрольной группе она осталась приблизительно на прежнем уровне (6,5 баллов про-

тив 6,6 в начале тренировок). Было выявлено достоверное улучшение показателей гониометрических тестов и метода Шобера в экспериментальной группе, по сравнению с контрольной (табл. 2).

Через 12 месяцев после начала тренировок показатели в экспериментальной группе всех без исключения параметров были значительно лучше по сравнению с контролем (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительная характеристика обследуемых групп через 4 месяца после начала тренировок ( $n=211$ ),  $M \pm t$ 

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Ортопедические тесты		
Метод Томайера, см	2,5±0,4	2,0±0,4
Метод Шобера, см	14,2±0,2	14,6±0,2*
Силовые тесты (с отягощением)		
Гиперэкстензия (15 повторений), кг	12,7±0,8	17,5±0,8**
Жим ногами (10 повторений), кг	101,9±6,8	140,7±6,9**
Гониометрия позвоночника		
Объем движений сгибание-разгибание в поясничном отделе, град	53,6±1,9	66,4±1,9**
Объем боковых движений, град		
– в поясничном отделе слева	31,9±0,9	34,3±0,9*
– в поясничном отделе справа	31,9±0,8	34,2±0,8*
Опросник качества жизни (SF-36)		
Общее состояние здоровья (GH)	60,2±1,4	72,4±1,4**
Физическое функционирование (PF)	64,8±0,7	84,8±0,7**
Физическо-ролевое функционирование (RP)	45,8±3,0	64,2±3,2**
Физическая боль (BP)	48,1±2,1	59,0±2,2**
Болевые ощущения		
Тест интенсивности боли	6,5±0,2	4,2±0,2**

Примечание. \* –  $p<0,05$ ; \*\* $p<0,0001$

Таблица 3

Сравнительная характеристика обследуемых групп через 12 месяцев после начала тренировки ( $n=211$ ),  $M \pm t$

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Ортопедические тесты		
Метод Томайера, см	2,1±0,2	0,8±0,2*
Метод Шобера, см	14,3±0,1	15,8±0,1**
Силовые тесты (с отягощением)		
Гиперэкстензия (15 повторений), кг	17,0±1,0	27,7±1,0**
Жим ногами (10 повторений), кг	134,6±9,3	195,8±9,4**
Гониометрия позвоночника		
Объем движений сгибание-разгибание в поясничном отделе, град	55,3±1,9	78,3±1,9**
Объем боковых движений, град:		
– в поясничном отделе слева	32,0±0,7	38,9±0,7**
– в поясничном отделе справа	31,9±0,7	39,0±0,7**
Опросник качества жизни (SF-36)		
Общее состояние здоровья (GH)	62,7±1,2	87,5±1,2**
Физическое функционирование (PF)	72,2±0,8	94,0±0,8**
Физическо-ролевое функционирование (RP)	46,7±2,0	90,9±2,0**
Физическая боль (BP)	48,3±1,8	85,1±1,8**
Болевые ощущения		
Тест интенсивности боли	6,3±0,1	0,4±0,1**

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,0001$ .

**Заключение.** Результаты проведенного исследования указывают на то, что разработанный программный комплекс упражнений СТАН обладает несомненными преимуществами, по сравнению со стандартными тренировками в условиях тренажерного зала, для снижения болевого синдрома в спине, вплоть до его полной элиминации, улучшения гибкости поясничного отдела позвоночника и значительно повышает показатели качества жизни человека. Программу занятий атлетическими упражнениями по методике СТАН можно рекомендовать для использования в фитнес-клубах, атлетических залах и врачебно-спортивных диспансерах.

#### Литература

1. Бубновский С. М. Руководство по кинезиотерапии дорсопатий и грыж позвоночника / С. М. Бубновский. – М.: «МАКС Пресс», 2002. – 100 с.
2. Бурмистров Д. А. Силовая тренировка при болевом синдроме в спине: Учебно-методическое пособие / Д. А. Бурмистров, В. С. Степанов. – СПб.: СПбГАФК им. П.Ф. Лесгафта, 2003. – 63 с.
3. Гупта М.К. 69 уникальных лечебных поз и упражнений от болей в позвоночнике, спине и

шее: Естественный путь к здоровью / М. К. Гупта. – М.: АСТ: Астрель, 2007. – 127 с.

4. Ингерлейб М. Б. Анатомия Физических упражнений / М. Б. Ингерлейб. – Ростов н/Д: Феникс, 2009. – 187 с.

5. Милукова И. В. Оздоровительная гимнастика для позвоночника / И. В. Милукова, Т. А. Евдокимова. – М.: АСТ; СПб.: Сова, 2007. – 156 с.

6. Попелянский А. Я. Клиническая пропедевтика мануальной медицины / А. Я. Попелянский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 136 с.

7. Laliberte R. The men's health guide to peak conditioning / R. Laliberte, S.C. George. – USA: Rodale Inc, 1997. – 384 p.

8. Sandler D. Weight training fundamentals / D. Sandler. – USA: Human Kinetics Publishers, 2003. – 152 p.

9. SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, Mass, 1993. – 126 p.

10. Vella M. Anatomy for strength and fitness training / M. Vella. – London: New Holland Publishers (UK) Ltd, 2006. – 144 p.

Материал поступил в редакцию 08.06.2010 г.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЛИТЕЛЬНЫХ ПОСТОЯННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

### The effectiveness of rehabilitation measures with long-standing physical training in outpatient recovery in patients after myocardial infarction

М. Н. Гзогян<sup>1</sup>, Н. И. Тарасов<sup>1</sup>, Л. К. Исаков<sup>1</sup>, Д. С. Кривоносов<sup>1</sup>, Т. В. Кузнецова<sup>1</sup>, А. П. Ярковская<sup>1</sup>,  
А. Т. Тепляков<sup>2</sup>

M. N. Gzogyan,<sup>1</sup> N. I. Tarasov,<sup>1</sup> L. K. Isakov,<sup>1</sup> D. S. Krivonosov,<sup>1</sup> T. V. Kuznetsova,<sup>1</sup> A. P. Yarkovskaya,<sup>1</sup>  
A. T. Teplyakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск, Россия

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>State institution Scientific-Research Institute of Cardiology of the Tomsk scientific center of Siberia filial of the Russian Academy of Medical Sciences (SI SRIC TSCSF RAMS), Tomsk, Russia

Контакт: Гзогян Маргарита Николаевна. MargoV@inbox.ru

В амбулаторных условиях реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, постоянные контролируемые физические тренировки, выполняемые на фоне поддерживающей базовой антиишемической терапии, высокоэффективны и безопасны: достоверно снижают частоту, тяжесть, функциональный класс стенокардии и хронической сердечной недостаточности; увеличивают физическую толерантность и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** реабилитация; инфаркт миокарда; контролируемые физические тренировки; амбулаторный этап.

In the outpatient rehabilitation of patients, MI constant controlled physical training run on the background of the supporting base ischemic therapy are highly effective and safe: significantly reduced the frequency weight, angina and FC; increase exercise tolerance and quality of life.

**Key words:** rehabilitation; myocardial infarction; controlled physical training; outpatient.

**А**мбулаторный этап реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), занимает одно из важных мест, так как тактика, выработанная в данном периоде, определяет ближайший и отдаленный трудовой прогноз пациента. Именно на амбулаторном этапе окончательно выявляется эффект мероприятий, проводимых на двух предшествующих этапах (стационарном и санаторном).

Проблема амбулаторного этапа реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, относится к числу самых неизученных. Реабилитация на амбулаторном этапе с использованием физических тренировок (ФТ) в достаточном объеме практически не выполняется у абсолютного большинства таких пациентов. В основе этого лежит отсутствие регламентирующих документов по проведению физических восстановительных мероприятий в рамках амбулаторного этапа реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда. В последние годы разработан ряд протоколов физических тренировок пациентов, перенесших ИМ: протоколы для велотренировок, протоколы для тредмил-тестов, отдельные рекомендации по ходьбе и

гимнастическим упражнениям. Но, несмотря на это, проблема амбулаторного этапа физической реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда, все еще остается актуальной.

**Цель исследования.** Изучение эффективности физических тренировок на амбулаторном этапе реабилитации у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

**Материалы и методы исследования.** Были проанализированы 59 пациентов (100%), перенесших Q-образующий ИМ, ассоциированный с умеренной (I-II функционального класса) и выраженной (III функционального класса) хронической сердечной недостаточностью (ХСН), прошедших стационарный и санаторный этапы реабилитации.

Амбулаторная реабилитация пациентов после перенесенного ИМ проходила до 12 месяцев и, помимо антиишемической медикаментозной терапии, включала в себя программу ускоренной физической реабилитации, лечебную физкультуру, тест шестиминутной ходьбы, дозированную ходьбу, соблюдение диеты и физические тренировки на велотренажере в постоянном режиме. Физические тренировки выполнялись на всех



этапах реабилитации (стационарный, санаторный, амбулаторный).

У всех пациентов, вошедших в исследование, проводили подробный сбор анамнеза, тщательный объективный осмотр, в течение 12 месяцев оценивали клиническое состояние пациентов, переносимость физических нагрузок, наличие или отсутствие «новых» коронарных событий, клинические и гемодинамические проявления сердечной недостаточности, частоту госпитализаций по поводу обострений ишемической болезни сердца (ИБС), смертельных исходов.

Контрольные исследования включали в себя:

1. Объективный осмотр, оценка особенностей течения ИМ и динамики клинико-функциональных показателей.

2. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в покое.

3. Вэлзэргометрия (ВЭМ) на компьютеризированной системе «TORNEO — RUMBA». Пробу проводили на 8-10-й день от развития ИМ (стационарный этап) и далее во время проспективного наблюдения (санаторный и амбулаторный этапы) после отмены (за 1,5–2,5 сут.) коронароактивных препаратов. При необходимости больной мог пользоваться таблетками нитроглицерина. Пробу выполняли в положении больного сидя в седле, со скоростью педалирования 60 оборотов в 1 минуту, со ступенчатой, непрерывно возрастающей нагрузкой, начиная с 25 Вт, с последующим ежеминутным увеличением нагрузки на 10 Вт до достижения критериев прекращения пробы. Велотренировки (ВТ) проводились под контролем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Прирост ЧСС составлял 31–76% от пороговой величины. В последние 5 минут ВТ пациент постепенно снижал частоту педалирования до полной остановки.

4. Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ). Каждому пациенту предлагалось в течение 6 минут ходить в максимально быстром и комфортном для него темпе по размеченному с интервалами в 1–2 м коридору и стараться преодолеть максимальную дистанцию. Больной самостоятельно выбирал темп ходьбы, который не вызывал у него одышки, утомляемости, стенокардии и сердцебиения. При необходимости пациент мог останавливаться, присаживаться для отдыха. Время, затраченное на отдых (в том числе при быстрой ходьбе), входило в общие 6 минут теста. По истечении 6 минут проводился повторный контроль ЧСС и АД. При необходимости проводился ЭКГ-контроль. Оценивали расстояние, которое пациент мог преодолеть за 6 минут и, соответственно этому расстоянию, определяли функциональный класс (ФК) ХСН: если пациент преодолевал расстояние от 426–550 м; то его относили в группу I ФК ХСН; от 301–425 м — II ФК ХСН; от 150–300 м — III ФК ХСН; менее 150 м — IV ФК ХСН. В итоге получали информацию о функциональных возмож-

ностях и определяли динамику состояния наблюдаемых пациентов.

5. ЭХО-кардиографическое исследование (ЭХО-КГ).

6. Суточное мониторирование ЭКГ.

7. Оценка липидограммы в сыворотке крови. Исследование липидограммы проводили всем больным на 2–3-и сутки стационарного периода, через 3, 6 и 12 месяцев проспективного наблюдения в биохимической лаборатории с использованием набора реактивов «Ольвекс» (г. Санкт-Петербург) на полуавтоматическом анализаторе RA-50 («Bayet», Германия) для количественного определения холестерина в сыворотке крови ферментативным методом по общепринятой методике.

8. Оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику.

Тренировки, проводимые на велотренажере в постоянном режиме, начинались на следующий день после исходной пробы с физической нагрузкой и проводились 5–6 раз в неделю в течение 3-х недель в утренние часы, не ранее, чем через 2 часа после еды.

Физические тренировки продолжались по 16 мин. с постоянным рабочим уровнем и средней физической нагрузкой.

В дни, когда физические тренировки не проводились (выходные дни), 2 раза в неделю (суббота, воскресенье), пациенты производили самостоятельные тренировки в виде естественной ходьбы по ровной поверхности со скоростью шагов, соответствующей тренирующей мощности при ВЭМ.

Статистические расчеты производились на персональном компьютере IBM Pentium-4 с использованием программного пакета медицинской статистики Biostat. Для оценки показателей до и после лечения применялись параметрические (Стюдента) и непараметрические критерии (Уилкоксона — в случаях неправильного распределения данных). Статистический анализ различий между группами больных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой различий между группами с помощью LSD-теста, критериев Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна. Корреляцию между переменными выявляли путем построения корреляционных матриц с расчетом коэффициентов Спирмена и Пирсона. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Через 12 месяцев амбулаторного наблюдения анализ полученных результатов показал, что был получен достоверный антиишемический эффект контролируемых физических тренировок в постоянном режиме. В таблице 1 представлены данные антиишемических и основных гемодинамических показателей в процессе 12-месячного амбулаторного этапа реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда и выполняющих постоянные контролируемые физические тренировки.

Таблица 1

*Влияние физических тренировок в постоянном режиме на проявления коронарной недостаточности и гемодинамические показатели при реабилитации на амбулаторном этапе больных ИМ*

Показатель	Постоянные ФТ (n=59)		
	до лечения	Через 12 мес	Δ%
Частота приступов стенокардии, в неделю	8,1±0,6	2,0±0,1	-75,3**
Потребность в НТГ, в неделю	11±1,1	4,2±0,2	-62**
ФК стенокардии	2,8±0,3	2,2±0,3	-21,4*
L, м	356±18	409±18	+14,8*
АД, ммрт.ст.:			
САД	139±9	114±9	-17,9*
ДАД	87,3±5,0	72±1,0	-17,5*
ЧСС уд/мин	69±2,1	62±1,5	-10,1*
ФК ХСН	2,3±0,2	1,7±0,1	-26,08*
КДР ЛЖ, см	5,8±1,0	4,6±1,1	-20,6*
КСР ЛЖ, см	4,6±0,9	4,3±0,5	-17,3*
КДО ЛЖ, мл	169,1±8,0	156±2,0	-7,7
КСО ЛЖ, мл	70,8±3,9	60,4±4,3	-14,7*
ФВЛЖ, %	57,0±1,3	69,0±2,0	+21,05*
ИММ ЛЖ, г/см <sub>2</sub>	289,6±17,6	260,0±7,2	-10,2*
ВИВР, мс	88,3±3,1	81,1±1,0	-8,2
Е/А	0,8±0,02	1,0±0,01	+25*

Примечание.

L — дистанция 6-минутной ходьбы;

\*—  $p<0,05$ ;

\*\*—  $p<0,01$  в сравнении с данными до лечения

Недельная частота и тяжесть стенокардии (рис. 1, рис. 2) у наблюдаемых пациентов в неделю уменьшились ( $p<0,01$ ) на 75,3% (с 8,1±0,6 до 2,0±0,1 эпизодов), потребность в нитроглицерине снизилась ( $p<0,01$ ) на 62,0% (с 11,0±1,1 до 4,2±0,2). Систолisches АД (САД) снизилось на 17,9% (с 139±9,0 до 114±9,0 мм рт. ст.), диастолическое АД (ДАД) также снизилось на 17,5% (с 87,3±5,0 до 72,0±1,0 мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений снизилась на 10,1% (с 69±2,1 до 62±1,5 ударов в минуту). Также положительные изменения претерпевала и внутрисердечная гемодинамика, в связи с чем фракция выброса (ФВ) возросла ( $p<0,05$ ) на 21,05% (с 57,0±1,3 до 69,0±2,0%); конечный систолический объем (КСО) левого желудочка (ЛЖ) снизился на 14,7% (с 70,8±3,9 до 60,4±4,3 мл), в то время как конечный диастолический объем (КДО) снизился только на 7,7% (с 169,1±8,0 до 156,0±2,0 мл); конечно-диастолический раз-

мер (КДР) снизился на 20,6% (с 5,8±1,0 до 4,6±1,1 см), а индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ имел тенденцию к снижению на 10,2%. Этому соответствовал достоверный ( $p<0,05$ ) регресс тяжести ФК ХСН на 26,08%.

Физическая толерантность, по данным теста 6-минутной ходьбы, имела тенденцию к возрастанию ( $p<0,05$ ) на 14,8% (с 356,0±18,0 до 409,0±18,0 м). По данным пороговой велоэргометрии, общая продолжительность физической нагрузки, ее пороговая мощность и общая работа под влиянием постоянных ФТ в целом по группе достоверно ( $p<0,01$ ) возросли в пределах 63,8%, 48,8% и 61,5% соответственно (табл. 2).

Показатели качества жизни (КЖ) через 12 месяцев амбулаторного наблюдения достоверно улучшились ( $p<0,01$ ) с 25,0±0,3 до 11,8±0,2 (рис. 3).

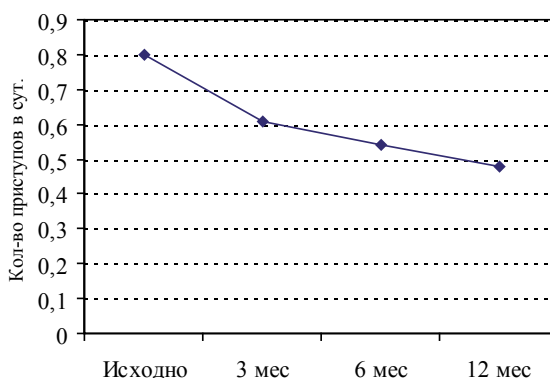


Рис. 1. Регресс стенокардии на фоне постоянных контролируемых физических тренировок

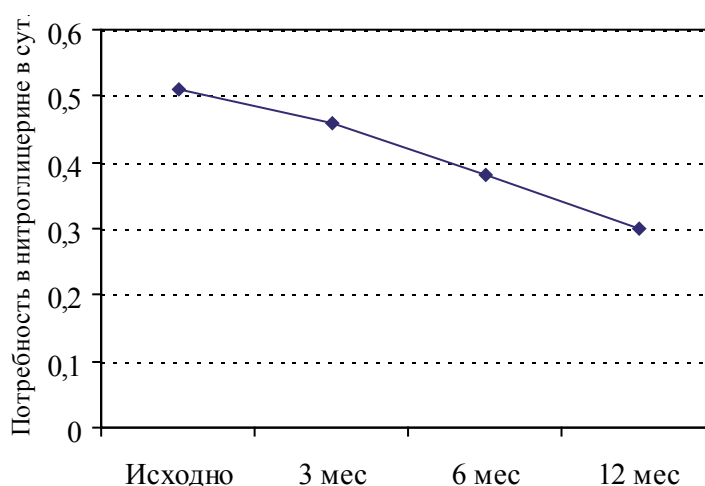


Рис. 2. Снижение суточной потребности таблеток нитроглицерина на фоне постоянных контролируемых физических тренировок

Таблица 2

*Показатели физической толерантности в процессе 12-месячной амбулаторной реабилитации больных ИМ*

Этап исследования	Продолжительность велоэргометрии, сек	Пороговая мощность нагрузки, Вт	Общая работа, Вт * мин
Постоянные ФТ (n=59)			
До лечения	261,4±28,3	86,0±11,0	270±34,8
Через 12 мес	428,2±11,7	128,0±9,3	436,0±34,8
Δ%	+63,8*	+48,8*	+61,5*

Примечание: \* –  $p < 0,001$

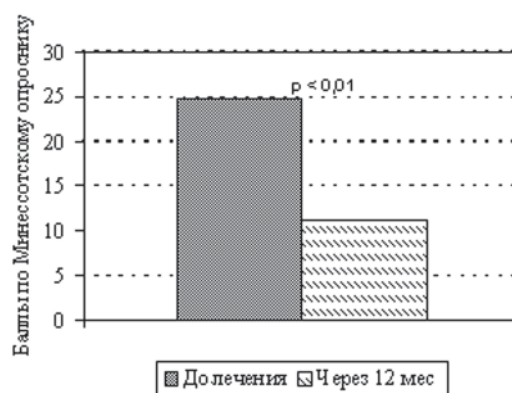


Рис.3. Динамика показателя качества жизни в процессе 12-месячной амбулаторной реабилитации больных ИМ на фоне постоянных контролируемых физических тренировок (согласно Миннесотскому опроснику)

Полученные результаты показали, что в амбулаторных условиях реабилитации больных ИМ, ассоциированным с I-III ФК ХСН, постоянные контролируемые физические тренировки, выполняемые на фоне поддерживающей базовой терапии, высокоэффективны и безопасны: проявляют явное антиишемическое влияние; достоверно снижают частоту, тяжесть,

ФК стенокардии и ФК ХСН; увеличивают физическую толерантность и качество жизни.

Кроме того, как видно из таблицы 3, через 12 месяцев амбулаторной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, с использованием постоянных контролируемых физических тренировок уровень общего холестерина (ОХ) уменьшился на 5,4%.

Таблица 3

*Динамика показателей липидного спектра крови в процессе 12-месячной амбулаторной реабилитации больных ИМ на фоне постоянных контролируемых физических тренировок*

Показатель	Группы обследованных		
	Группа Б (n=20)		
	исходно	12 мес.	Δ%
ОХ, ммоль/л	5,5±0,2	5,2±0,1	–5,4
ТГ, ммоль/л	2,4±0,4	1,8±0,2	–25,0
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,06	1,0±0,06	+11,2
ЛПНП, ммоль/л	96,0±3,9	86,1±3,9	–10,3
ИА	4,3±0,2	3,9±0,1	–9,3

Примечание: достоверность различия до и после лечения  $p < 0,05$ .

Уровень триглицеридов (ТГ) уменьшился на 25,0%; показатель липопотеидов высокой плотности (ЛПВП) увеличился на 11,2%; уровень липопотеидов низкой плотности (ЛПНП) уменьшился на 10,3%; показатель индекса атерогенности (ИА) уменьшился на 9,3%.

Таким образом, результаты наблюдения свидетельствуют о том, что 12-месячная амбулаторная физическая реабилитация на фоне комплексной антиишемической терапии не оказывала отрицательного влияния на показатели липидного профиля в крови у больных, перенесших ИМ. Наряду с этим, достоверно снизился уровень триглицеридов, что является дополнительным положительным эффектом у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Давно доказано, что при наблюдении больных ИБС необходимо оценивать такой показатель, как масса тела, так как снижение массы тела позволяет уменьшить число инфарктов миокарда почти в 2 раза. В данном исследовании у наблюдаемой группы больных масса тела оценивалась по индексу массы тела (ИМТ) – индекс Кетле.

$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}.$

$\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2 < 30 \text{ кг/м}^2$  – масса тела избыточная

$\text{ИМТ} > 30 < 40 \text{ кг/м}^2$  – ожирение

$\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$  – выраженное ожирение

Через 12 месяцев наблюдения отмечалось достоверное уменьшение показателя ИМТ на 33,5% (табл. 4).

Таблица 4

*Динамика показателя индекса массы тела на фоне 12-месячной амбулаторной реабилитации больных ИМ на фоне постоянных контролируемых физических тренировок*

ИМТ исходно	ИМТ через 12 мес.	Δ%
38,2±3,1	25,4±1,8	–33,5

Примечание: достоверность различия до и после лечения –  $p < 0,05$

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о том, что использованные на амбулаторном этапе реабилитации посто-

янные контролируемые физические нагрузки хорошо переносились больными и обладали выраженным положительным эффектом, принципиально улучшали качество жизни, клиническое состояние пациентов и уменьшали частоту прогрессии ХСН и случаи госпитализации. В наблюдаемой группе серьезных нежелательных побочных эффектов не наблюдалось, что, возможно, (обострение или прогрессирование ишемической дисфункции ЛЖ) предотвращалось еще и за счет индивидуально подобранной базовой антиишемической терапии. Кроме того, настоящее исследование доказало стабильность ФВ ЛЖ и безопасность физических тренировок в отношении нагрузки на сердце. При физических тренировках ФВ ЛЖ у больных с ХСН оставалась стабильной, что подтверждается отсутствием осложнений за время наблюдаемого периода.

**Заключение.** Полученные результаты показали, что в амбулаторных условиях реабилитации больных, перенесших ИМ постоянные контролируемые физические тренировки, выполняемые на фоне поддерживающей базовой антиишемической терапии, высокоэффективны и безопасны: достоверно снижают частоту, тяжесть, ФК стенокардии и ФК ХСН; увеличивают физическую толерантность и качество жизни. Поэтому у больных, перенесших инфаркт миокарда, рекомендуется продолжить проведение постоянных контролируемых физических тренировок на амбулаторном этапе реабилитации, которые должны являться составной частью комплексного восстановительного лечения данной категории пациентов. Выбор режима физических нагрузок должен базироваться на тщательном индивидуальном обследовании пациентов до начала тренировок, научно обоснованном контроле за состоянием больных в период физических тренировок и соблюдении разработанных рекомендаций по комплексной реабилитации больных ИМ.

#### Литература

1. Аронов Д. М. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца / Д.М. Аронов, М. Г. Бубнова, Г. В. Погосова // Сердце. – Т. 4, № 2. – С. 103-107.
2. Гасилин В. С. Поликлинический этап реабилитации больных инфарктом миокарда /



В. С. Гасилин, Н. М. Куликова. — М.: Медицина, 1984. — 176 с.

3. Николаева Л. Ф. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца / Л. Ф. Николаева, Д. М. Аронов. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.

4. Статико-динамическитренировки в стационарной реабилитации больных с острой коронарной патологией / А. Н. Сумин и др. // Кардиология. — 2000. — № 3. — С. 16–21.

5. Тарасов Н. И. Значение ранних нагрузочных тестов для прогноза и сроков госпитализации больных инфарктом миокарда / Н. И. Тарасов, О. Л. Барбараш, В. Н. Каретникова // Российский кардиологический журнал. — 1998. — № 1. — С. 3–10.

6. Чернявская Т. К. Изучение эффективности и безопасности применения дозированных физических тренировок в комплексной терапии пациентов с ХСН III-IV ФК / Т. К. Чернявская, О.Н. Волгина // Журнал Сердечная недостаточность. — Т. 5, № 5. — С. 244–248.

7. Aronow W. S. Effect of beta blockers alone, of angiotensin — converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin — converting

enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction / W. S. Aronow, C. Ahn, I. Kronzon // Am J Cardiol. — 2001. — Vol. 88, Issue 11. — P. 1298-1300.

8. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure / K. Meyer [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 1017-1022.

9. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] Study / P. H. Stone [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 80. — P. 1395-1401.

10. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors, angiotensin 2 antagonists and beta-blockers in patients with heart failure / R. Tsuyuki et al. // Can J Cardiol. — 1997. — Vol. 13. — P. 1166-1174.

Материал поступил в редакцию 11.06.2010 г.



# МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ, ПСИХОТЕРАПИЯ

## MEDICAL PSYCHOLOGY, PSYCHIATRY, PSYCHOTHERAPY

УДК 616.895.6

© Коллектив авторов, 2010

### ПРИМЕНЕНИЕ АРТ-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

#### Art therapy in treatment of non-psychotic affective distresses

В. Г. Белов, Ю. А. Парфенов, А. А. Дергунов, М. С. Орловский

V. G. Belov, Yu. A. Parfenov, A. A. Dergunov, M. S. Orlovsky

*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия*

*Military Medical Academy named after S.M.Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation,  
St.-Petersburg, Russia*

Контакт: Белов Василий Георгиевич. my-internet@mail.ru

Приведены данные исследования по оценке психотерапевтической эффективности метода арт-терапии у пациентов с депрессивными состояниями непсихотического круга, сопряженными с соматической патологией различной степени тяжести и психопатологической структуры.

**Ключевые слова:** арт-терапия; аффективное расстройство; психотерапия; соматизированная депрессия.

Presented data on examination to evaluate psychotherapeutic effectiveness of the art-therapy method for patients with depressive conditions of non-psychotic range, coupled with somatic pathology of a different degree and psychopathologic structure.

**Key words:** art-therapy; affective disorder; psychotherapy; somatic depression.

**В** настоящее время длительные соматизированные (ларвированные) депрессии, являясь «воего рода вызовом как психиатрии, так и психологии», остаются объектом непрекращающихся дискуссий, а их лечение — одной из наиболее актуальных проблем современной отечественной и зарубежной психиатрии [1–4].

Значительный интерес исследователей к этой проблеме возникает не только благодаря их широкой распространённости среди депрессивных состояний — до 30% — 35% [5] и высокому уровню психосоциальных нарушений у больных, страдающих длительными соматизированными депрессиями, но и обуславливается сложностью и нерешённостью многих спорных вопросов, связанных с их коррекцией и профилактикой. Несмотря на множество разработанных схем применения фармакологических препаратов, нет однозначной оценки действия биологической терапии на клинические проявления тех или иных симптомов при соматизированной депрессии [5, 6]. В связи с этим очевидна необходимость расширения арсенала терапевтических методов коррекции соматизированной депрессии небиологической терапией — психотерапией. В рамках представленного исследования, с целью коррекции аффек-

тивной патологии использован метод арт-терапии, который интегрирует в себе медицинское и гуманитарное знание и способствует повышению эффективности проводимой терапии.

**Цель исследования.** Изучение динамики соматизированных аффективных нарушений у больных, получавших арт-терапию, при обострениях и в периоды формирования ремиссий.

**Материалы и методы исследования.** Методически работа была спланирована как открытое применение арт-терапии при лечении соматизированной депрессии.

Были выделены следующие критерии включения больных в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Соответствие диагностическим критериям МКБ-10 для различных форм соматизированной депрессии.
3. Оценка депрессии по шкале Гамильтона (HDRS) [7].

Исследование проводили в режиме монопсихотерапии. Был предусмотрен wash-out-период, во время которого пациентам отменяли все психотропные препараты как минимум за 48 ч до проведения стартового психиатрического и неврологического обследования.

В случаях острого возбуждения или тяжелой бессонницы допускали назначение бензодиазепиновых препаратов. Длительность курса психотерапии у всех пациентов составила 12 недель.

Выбор тем и техник арт-терапии определялся, исходя из оценки потребностей группы, а также общих задач коррекции и профилактики

аффективных допсихотических расстройств. Процесс групповой арт-терапии включал следующие три основных этапа: (1) этап исходной диагностики и формирования терапевтических и групповых отношений; (2) основной этап, ориентированный на реконструкцию личности и гармонизацию системы отношений пациентов; (3) завершающий этап (табл. 1) [8].

Таблица 1

*Характеристика групповой арт-терапии, применяемой при коррекции аффективных нарушений в исследуемой выборке*

Этапы	Цели этапа
1 этап	Проведение предварительных собеседований и подготовка пациентов к участию в групповых занятиях; выяснение анамнеза и коморбидной патологии, формирование мотивации к арт-терапевтической работе; начало работы в группе, знакомство участников группы.
2 этап	Психологическое самораскрытие участников (индивидуальных потребностей, чувств и проблем) в творческой деятельности и обсуждениях; проработка внутриличностных конфликтов, изменение у пациентов представлений о себе и других; получение ими нового опыта и освоение новых навыков.
3 этап	Подведение итогов групповой работы, закрепление полученного опыта и навыков, а также планирование участниками группы конкретных шагов по применению полученного опыта в повседневной жизни.

Для объективизации клинических данных было предусмотрено повторное применение психометрической шкалы HDRS. Оценку проводили на разных этапах терапии: до курса арт-терапии оценивали фоновое состояние пациента (1-я контрольная точка), через 4 недели от начала лечения регистрировали первичный эффект (2-я контрольная точка); заключительную оценку проводили спустя 12 недель при завершении исследования (3-я контрольная точка). Критерием хорошего терапевтического эффекта считалось снижение рейтинга баллов по шкале HDRS более чем на 30%. Эти пациенты составили группу респондеров. Остальные пациенты были отнесены к нонреспондерам.

В исследование были включены 29 пациентов (15 женщин, 14 мужчин), проходящих лечение в отделении дневного стационара ПНД №6 г. Санкт-Петербург. Все больные соответствовали критериям МКБ-10 для блока соматоформные расстройства — соматизированная депрессия (табл. 2). Средний возраст пациентов составил  $31,4 \pm 6,8$  года. Продолжительность заболевания — в диапазоне от 5 месяцев до 16 лет, средняя продолжительность — 3,9 года. Средняя оценка по шкале Гамильтона на момент включения в исследование была  $17,2 \pm 1,9$  балла, что свидетельствует о неглубоком уровне депрессии у исследуемых.

Таблица 2

*Психические расстройства в изученной выборке*

Нозологическая единица	Количество наблюдений
Вегетативная депрессия	6
Апатическая депрессия	2
Катестетическая (соматизированная) дистимия	10
Витальная циклотимическая депрессия	11

Результаты исследования и их обсуждение. Заключили исследование и были включены в анализ эффективности все 29 пациентов. Случаев отказа от психотерапии и невозможности проведения лечения арт-терапией из-за прекращения биологической терапии или по другим причинам зарегистрировано не было.

При использовании показателя редукции суммарного рейтинга баллов шкалы Гамильтона к окончанию курса терапии в общей группе больных, получавших арт-терапию, были выделены две группы: 16 (55%) больных были включены в группу №1 респондеров, 13 (45%) пациентов — в группу №2 нонреспондеров.

Снижение рейтинга баллов по шкале HDRS в процессе терапии преобладало в группе респондеров с наличием тревожно-депрессивной симптоматики в структуре актуального обострения. Данный показатель при итоговом тестировании в 1 группе составил 2,8 балла.

В клинической картине у группы нонреспондеров преобладали такие симптомы, как сниженное настроение с чувством витальной тоски, ангедонические жалобы, утрата работоспособности, нарушения сна с ранними пробуждениями, чувство внутреннего напряжения, чувство неопределенного беспокойства.

Как и у больных из группы респондеров, у этих пациентов уже на первой неделе наблюдали значительную редукцию тревоги, хотя ее начальный уровень в этой группе был несколько ниже —  $3,56 \pm 1,3$  балла, однако в дальнейшем тревожные проявления опять усиливались и к моменту завершения исследования составляли  $3,2 \pm 1,1$  (рис. 1).

Уже спустя 4 недели терапии отмечена тенденция к большей эффективности арт-терапии в группе пациентов с наличием депрессивной симптоматики. На первом этапе терапии статистически значимы различия между группами регистрировали по подшкалам, характеризующим депрессию-тревогу и соматические нарушения (рис. 2).



Рис. 1. Динамика рейтинга баллов тревожности шкалы HDRS в процессе арт-терапии группы респондеров

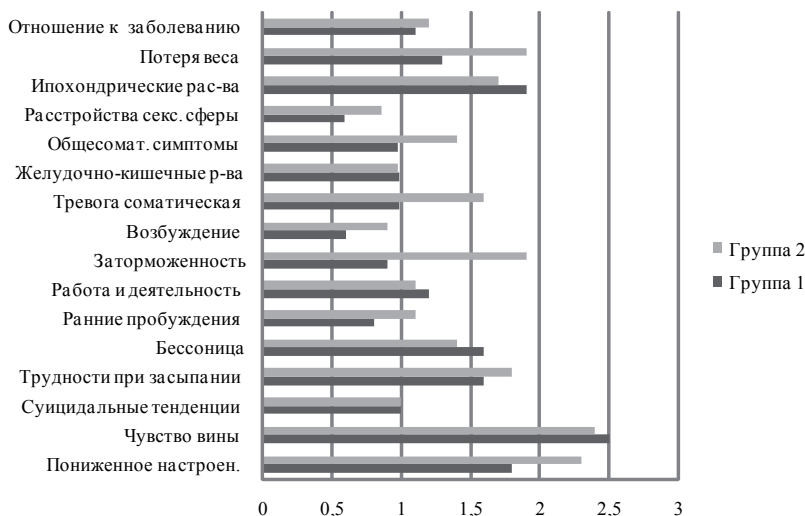


Рис. 2. Редукция рейтинга баллов в течении 4 недель арт-терапии по подшкалам HDRS

Показательно, что при стартовом обследовании выраженность психопатологической симптоматики в 1-й группе была несколько больше, чем во 2-й, но статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Таким образом, общая выраженность психопатологических проявлений не является определяющей в чувствительности к арт-терапии.

Вслед за снижением уровня тревоги, более плавно редуцировались и другие симптомы депрессии — достаточно быстро (ко 2 — 3-й неделе лечения) купировались нарушения сна, больные становились двигателью более активными, выравнивалось настроение, но сохранялись жалобы на ангедонию, сниженную работоспособность, плохую концентрацию внимания, общесоматические расстройства, расстройства сексуальной сферы и потерю веса. Эта симптоматика оказалась более резистентной к проводимой терапии и редуцировалась лишь к 4 — 6-й неделе лечения — больные начинали строить реальные

планы на будущее, более оптимистично оценивали свои перспективы, включались в повседневную жизнь, семейные дела. Показатели позитивной динамики редукции рейтинга баллов по шкале Гамильтона демонстрирует статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение выраженности депрессивных проявлений (табл. 3).

На основании представленных данных можно сделать предположение, что столь быстрая редукция соматических проявлений связана в первую очередь с регистрацией вторичных, обусловленных тревогой симптомов, определяющихся выраженностью депрессивных нарушений.

Редукция депрессивных проявлений в группе нонреспондеров происходила медленнее, хотя исходный балл по шкале Гамильтона был несколько выше, чем у респондеров —  $18,1 \pm 1,9$  балла. К моменту завершения исследования редукция депрессивной симптоматики в данной группе составила 62,4% от исходного уровня, средний балл по шкале Гамильтона —  $11,3 \pm 1,5$  балла (см. табл. 3).

Таблица 3

Результаты показателей по методике HDRS в лонгитуде

Контрольная точка №	1-я группа; $m \pm n$	2-я группа; $m \pm n$	p
1	$17,8 \pm 2,9$	$18,1 \pm 1,9$	$> 0,05$
2	$12,3 \pm 1,2$	$14,2 \pm 1,4$	$> 0,05$
3	$7,5 \pm 0,8$	$11,3 \pm 1,5$	$< 0,05$



В результате математического расчёта средних арифметических значений, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего значения, при расчете t-Стьюдента достоверные отличия по группам получились в третьей контрольной точке.

#### Выводы

1. Основным вектором терапевтического действия метода является анксиолитическая активность, что подтверждается высоким уровнем редукции тревоги в группе как респондеров, так и нонреспондеров.

2. Арт-терапия обладает достаточной терапевтической активностью в отношении неглубоких депрессивных расстройств, особенно в тех случаях, когда ведущим компонентом депрессивного синдрома является тревога, сопряженная с соматоформными проявлениями.

3. Немаловажно подчеркнуть, что среди больных с рекуррентным аффективным расстройством в группу респондеров вошли, в основном, больные легкой степенью аффективных нарушений, в то время как в группе нонреспондеров преобладали больные со средней степенью выраженности депрессивных расстройств. Отмечена недостаточная эффективность метода в отношении витальных проявлений депрессии при достаточном анксиолитическом эффекте у этих пациентов, что заставляет поставить вопрос о комбинации арт-терапии с анксиолитическими средствами.

4. Результаты проведенного исследования позволяют сделать выводы об эффективности

арт-терапии при лечении неглубокой депрессивной симптоматики, сопряженной с психосоматическим отреагированием и вегетативными дисфункциями — в рамках непсихотических депрессивных расстройств.

#### Литература

1. Авруцкий Г. Я. Лечение психически больных / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. — М.: Медицина, 2008. — 528 с.
  2. Вовин Р. Я. Социальная и клиническая психиатрия / Р. Я. Вовин, М. В. Иванов. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 180 с.
  3. Горьков В. А. Психиатрия и психофармакотерапия / В. А. Горьков, В. А. Раюшкин. — Воронеж.: Медстар, 2005. — 315 с.
  4. Копытин А. И. Руководство по групповой арт-терапии / А. И. Копытин. — СПб.: Речь, 2003. — 354 с.
  5. Копытин А. И. Техники аналитической арт-терапии: исцеляющие путешествия / А. И. Копытин, Б.В. Корт. — СПб.: ВМедА, 2007. — 213 с.
  6. Морозова М. А. Психиатрия и психофармакотерапия / М. А. Морозова, А. Г. Бенишвили, Н. Б. Жаркова // Вестн. ВМедА им. С.М. Кирова. — 2008. — № 1. — С. 44–45.
  7. Морозова М. И. Британская модель оказания арт-терапевтической помощи / М. И. Морозова, А. И. Кобиясов, В. Б. Жарикова // Вестн. ВМедА им. С.М. Кирова. — 2008. — № 1. — С. 74–75.
  8. Рудестам К. Групповая психотерапия / К. Рудестам. — СПб.: Питер Ком, 1998. — 153 с.
- Материал поступил в редакцию 22.12.2009 г.

УДК 616.12-008.331.1:615.851.13

© О. Л. Власова, 2010

## КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

### Clinico-psychological features of patients with a various clinical versions of current of a metabolic syndrome

О. Л. Власова

O. L. Vlasova

Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск, Россия

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Контакт: Власова Оксана Леонидовна. odinets1974@rambler.ru

Проведено динамическое обследование 60 больных с артериальной гипертонией в рамках метаболического синдрома в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст  $47,8 \pm 1,1$  года), которым помимо клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводилось психосоматическое тестирование на фоне приема комбинированной гипотензивной терапии: кандесартан и гидрохлортиазид. Показано, что в результате лечения у пациентов наблюдался стойкий гипотензивный эффект, имелась тенденция к улучшению показателей липидного обмена, повысилась комплаентность к лечению, достоверно уменьшились показатели реактивной и личностной тревожности, улучшились параметры физического, психического состояния и, в целом, общего качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; метаболический синдром; психосоматическое тестирование; кандесартан; гидрохлортиазид; липидограмма; качество жизни.

Dynamic inspection of 60 patients with arterial hypertension within the limits of metabolic syndrome in the age of from 35 till 65 years (middle age  $47,8 \pm 1,1$  years) by which besides clinical, laboratory-tool inspection it was spent psychosomatic testing for a background of reception combined antihypertensive therapies is lead: candesartan and hydrochlorothiazide. It is shown, that as a result of treatment at patients it was observed proof hypotensive effect, there was a tendency to improvement of parameters lipidogramme, has raised complaens to treatment, and the main thing, parameters of jet and personal uneasiness have authentically decreased, parameters of a physical, mental condition and, as a whole, the general quality of a life of patients have improved.

**Key words:** arterial hypertension and metabolic syndrome; psychosomatic testing; candesartan and hydrochlorothiazide; lipidogramme; quality of a life.

**Б**орьба с артериальной гипертензией (АГ) давно переросла узкомедицинские рамки и стала общенациональной, государственной задачей. Одним из малоизвестных заболеваний сердечно-сосудистой системы, тесно связанным с проблемой АГ, является метаболический синдром (МС) — пандемия XXI века индустриально развитых стран.

По современному определению Международной федерации диабета (2005) [10], в состав МС входят следующие нарушения:

- абдоминальное ожирение (для европейцев — окружность талии  $> 94$  см у мужчин и  $> 80$  см — у женщин; для представителей других расовых групп следует использовать этнически специфичные величины);
- инсулинорезистентность/ компенсаторная гиперинсулинемия;
- гипергликемия (нарушение толерантности к глюкозе и/или высокая гликемия натощак вплоть до развития сахарного диабета);
- атерогенная дислипидемия (высокая концентрация в крови триглицеридов, мелких и плотных частиц липопротеинов низкой плотности и низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности);
- АГ;
- хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов);
- нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляция за счет увеличения концентрации фибриногена и гипофибринолиз — снижение фибринолитической активности крови).

Наряду с общепризнанными факторами риска, в настоящее время все большее значение придается совокупности психофизиологических факторов в формировании, течении и лечении АГ как основного проявления МС [2, 9].

В литературе приводится значительное количество данных, свидетельствующих о существенном влиянии психологических факторов на формирование и развитие АГ [1, 3].

В настоящее время к таким факторам относят:

1. Воздействие психической травмы и неблагоприятных жизненных событий.
2. Психологическая типология людей — характерологические, темпераментальные особенности, эмоциональные состояния и др.

3. Хроническое психоэмоциональное напряжение (психологический стресс и дистресс).

4. Защитные механизмы от стресса, тип поведения людей.

Особо неблагоприятное влияние на течение и прогноз АГ, как и многих соматических заболеваний, оказывают депрессии [5, 7], широкая распространенность которых в общемедицинской сети, по разным данным, составляет от 8 до 44% [4].

Механизм стойкого повышения артериального давления (АД) К. Г. Юнг и К. Хорни (1959, 1993) объясняют с психоаналитических позиций, считая, что наибольший ущерб гармонии психосоматических взаимоотношений несет сильный по продолжительности и интенсивности субъективно значимый внешний психологический стрессорный агент. Именно он разрушает налаженную структуру взаимодействия между супер-эго, эго (сознанием) и потребностями бессознательного, последнее из которых во многом регулирует физиологические механизмы. Подобный интрапсихический конфликт по Freud. S. (2002), с одной стороны, усиливает фрустрацию и тревогу, а с другой — приводит к блокаде адекватного реагирования на стресс через большое количество психологических защитных механизмов.

Предполагается, что в структуре формирования психосоматического заболевания в целом и АГ в частности внешний раздражитель несет в себе, помимо неспецифического стрессового компонента, еще и специфический, то есть конкретно агрессивно направленный на определенную систему, орган или ткань [8].

Исследования Н.-Ж. Eysenk и S. Rachman (2000) указывают на то, что подъем АД у больных эссенциальной артериальной гипертензией может быть даже более выраженным при еще предполагаемом стрессе, чем уже при наступившем. Это целиком и полностью относится к ситуациям, которые характеризуются предполагаемой неопределенностью и непредсказуемостью.

R.S. Lasarus и S. Folkman (1997) обосновывают данную реакцию больного состоянием тревожного ожидания стресса, так как известно, что наступивший стресс может требовать на-

много меньше когнитивных, эмоциональных и физических усилий, чем еще не наступивший.

Значительное количество исследователей констатируют, что клиническая оценка фрустрационных тенденций у больных сопряжена со значительными трудностями, поэтому наиболее оптимальным выходом из этой проблемы они видят использование психологических тестов [6].

Наиболее востребованными в исследованиях тревоги и фрустрации у больного ЭАГ являются: тест ситуационной и личностной тревожности Спилберга-Ханина, шкала тревожности теста Леонгарда, шкалы тревожности ММРІ, шкалы Гамильтона и Тейлора, тест фрустрационных реакций Розенцвейга [3, 7, 9].

Совокупным подтверждением рассмотренных психофизиологических зависимостей, типичных для исследуемого заболевания, служат результаты работы Е. М. Куликовой и соавт. (1996), благодаря которым удалось выделить на основе факторного анализа комплексную психофизиологическую характеристику, в которой повышение АД, высокое общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и уровень триглицеридов в плазме объединяется с такими психологическими показателями, как потребность в доминировании, склонность длительно фиксировать внимание на фрустрирующих ситуациях, суммарное фрустрационное напряжение и тревога.

**Цель исследования.** Оценка динамики психосоматического состояния пациентов с АГ и другими проявлениями МС на фоне проводимой гипотензивной терапии (кандесартан в комбинации с гидрохлортиазидом), а также влияние приема этих препаратов на показатели липидного спектра крови у данной категории больных.

**Материалы и методы исследования.** У 60 пациентов с АГ и другими проявлениями МС в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст  $47,8 \pm 8,3$  лет)

были оценены их антропометрические данные, вычислен индекс массы тела, проведено клинико-электрокардиографическое динамическое исследование, СМАД (среднесуточные показатели АД, суточный индекс, нагрузка давлением, вариабельность АД), оценены эхокардиографические параметры (размеры левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, исследована его диастолическая функция), проведены лабораторные исследования (липидограмма, исследование глюкозы натощак, С-пептида) в сопоставлении с психосоматическим статусом (опросник качества жизни пациентов с АГ; шкалы тревоги и депрессии Бэка, Спилберга-Ханина; акцентуации личности – опросник Леонгарда). Из гипотензивных препаратов использовался кандесартан (производства Astra Zeneca) в суточной дозе 16 мг; 12-ти пациентам на второй неделе лечения был добавлен гидрохлортиазид в дозе 6,25 мг. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью пакета программ «Statgraphics Plus Version 2.1» и «Excel 97» фирмы Microsoft с использованием непараметрических критериев. Для анализа различия между связанными выборками применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни. В качестве основной выборочной характеристики, приведенной в статье, использовалась медиана (Ме). Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости  $p = 0,05$ .

Результаты исследования и их обсуждение. На фоне проводимого лечения достоверно улучшились параметры липидного обмена: уровень общего холестерина снизился с  $5,49 \pm 0,47$  ммоль/л до  $4,95 \pm 0,37$  ммоль/л ( $p = 0,032$ ); коэффициент атерогенности после лечения составил  $3,72 \pm 0,40\%$  по сравнению с исходным уровнем  $4,74 \pm 0,81\%$  ( $p = 0,02$ ) – (табл. 1).

Таблица 1

*Влияние гипотензивной терапии (кандесартан и гидрохлортиазид) на липидный спектр крови у больных с МС*

Параметры липидограммы	До лечения (n=60)	Через 3 месяца лечения (n=60)	Достоверность различия, p
Уровень общего холестерина, ммоль/л	$5,5 \pm 0,2$ (5,1–5,9)	$4,9 \pm 0,1$ (4,7–5,1)	0,001
Коэффициент атерогенности, %	$4,7 \pm 0,2$ (4,3–5,1)	$3,7 \pm 0,2$ (3,3–4,1)	0,005

По данным СМАД, на фоне лечения наблюдалось достоверно стойкое снижение среднесуточного диастолического артериального давления (ДАД) с  $97,7 \pm 3,55$  мм рт. ст. до  $85,43 \pm 3,54$  мм рт. ст. после лечения ( $p = 0,004$ ); среднедневного ДАД – с  $101,83 \pm 3,72$  мм рт. ст. до  $89,32 \pm 3,82$  мм рт. ст. после лечения ( $p = 0,0001$ ); средненочного ДАД – с  $86,75 \pm 4,99$  мм рт.ст. до  $76,98 \pm 3,9$  мм рт.

ст. после лечения ( $p = 0,003$ ); а также среднесуточного систолического артериального давления (САД) – с  $152,8 \pm 14,5$  мм рт. ст. до  $132,2 \pm 11,5$  мм рт.ст. после лечения ( $p = 0,003$ ); среднедневного САД – с  $156,6 \pm 13,7$  мм рт. ст. до  $135,1 \pm 12,3$  после лечения ( $p = 0,003$ ); средненочного САД – с  $143,5 \pm 21,4$  мм рт. ст. до  $127,1 \pm 14,2$  мм рт. ст. после лечения ( $p = 0,004$ ) – табл. 2.

Таблица 2

*Влияние гипотензивной терапии (кандесартан и гидрохлортиазид) на показатели артериального давления по данным СМАД у больных с МС*

Параметры АД	До лечения (n=60)	Через 3 месяца лечения (n=60)	Достоверность различия, p
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	152,8±1,9 (149,1-156,5)	132,5±1,6 (129,4-135,6)	0,004
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	122,8±1,4 (120,1-125,5)	90,5±1,2 (88,1-92,9)	0,004
Среднедневное САД, мм рт. ст.	156,7±1,8 (153,2-160,2)	135,1±1,6 (132-138,2)	0,003
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	105,1±1,5 (102,2-108)	89,1±1,3 (86,6-91,6)	0,0001
Средненочное САД, мм рт. ст.	144,1±2,9 (138,4-149,8)	127,1±1,8 (123,6-130,6)	0,004
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	90,6±1,9 (86,9-94,3)	78,5±1,4 (75,8-81,2)	0,003

С помощью характерологического опросника Леонгарда были выявлены следующие патологические акцентуации (количество баллов более 18): эмотивность – 47,2%, тревожность – 41,8%, циклотимность и экзальтация – соответственно по 38,1% (рис. 1).

Кроме того, по шкале тревожности Спилбергера – Ханина до лечения выявлялись высокие показатели как реактивной (31,0±1,2 баллов), так и личностной (45,0±1,2 баллов) тревожно-

сти, которые на фоне лечения имели тенденцию к уменьшению – реактивная тревожность уменьшилась до 27,5±0,8 (p=0,01), личностная – до 42,5±0,9 (p=0,002) – таблица 3.

С помощью опросника качества жизни при АГ удалось выявить положительную динамику в сфере физического, психического и социального состояния пациентов на фоне лечения. Данные оказались статистически достоверными (табл. 4).

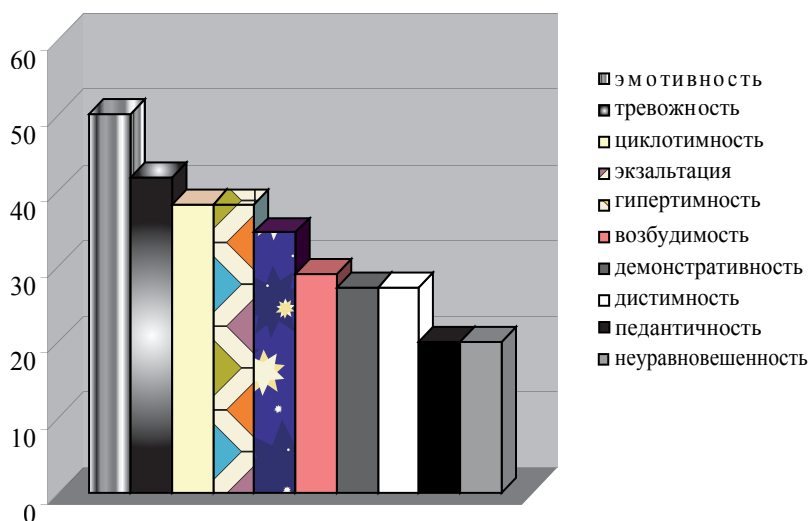


Рис. 1. Распределение акцентуаций личности у больных с МС по данным опросника Леонгарда

Таблица 3

*Изменение уровня реактивной и личностной тревожности на фоне гипотензивной терапии у больных с МС*

Тревожность по Спилбергеру	До лечения (n=60)	Через 3 месяца лечения (n=60)	Достоверность различия, p
Реактивная	31,0±1,2 (28,6-37,2)	27,5±0,8 (25,9-29,1)	0,01
Личностная	45,0±0,9 (43,2-46,8)	42,5±0,8 (40,9-44,1)	0,002

Таблица 4

*Влияние гипотензивной терапии (кандесартан и гидрохлортиазид) на качество жизни больных с МС*

Оценка качества жизни	До лечения	Через 3 месяца лечения	Достоверность различия, p
Физическое состояние	37,0±0, (35,2-38,8)	43,0±0,8 (41,4-44,6)	0,0001
Психическое состояние	39,5±0,9 (37,7-41,3)	43,0±0,7 (41,6-44,4)	0,002
Общее качество жизни	118±2,1 (113,9-122,1)	132±2,0 (128-135,9)	0,00002



Представленные данные свидетельствуют, что адекватно подобранная гипотензивная терапия оказывала благоприятное воздействие на психоэмоциональное состояние пациентов, параметры их физического и психического здоровья, и, в целом, общее качество жизни.

Несмотря на достоверное снижение показателей реактивной и личностной тревожности, уровень личностной тревожности на фоне лечения по-прежнему оставался высоким (что сопоставимо с результатами исследования КОМПАС и КООРДИНАТА) [7].

Важно отметить, что многие пациенты не ассоциируют свои жалобы с психической патологией или не желают обсуждать свое состояние с интернистами из-за страха социальной стигматизации. Поэтому на первом этапе обследования пациентов большое внимание уделялось установлению благоприятных личностных контактов с врачом, чтобы иметь адекватную возможность оценки психоэмоционального состояния данной категории больных.

Патологические акцентуации личности, выявленные с помощью опросника Леонгарда, такие как эмотивность, тревожность, циклотимность, экзальтация способствуют постоянной готовности к усугублению тревожных расстройств и формированию пермобитных личностных особенностей больных в виде ригидности аффектов, длительного продумывания неприятных ситуаций, неудовлетворенности существующим положением дел, высокого уровня напряженности из-за нереализованных побуждений, что подразумевает дезадаптивный способ разрешения психогенного конфликта, который усугубляется трудно преодолимыми психотравмирующими ситуациями, выработкой ограниченных стереотипов поведения и, в итоге, приводит к ухудшению кардиальной патологии.

#### Выводы

1. С помощью комплексного психосоматического обследования пациентов с АГ и другими проявлениями МС были выявлены патологические акцентуации личности, такие как эмотивность, тревожность, циклотимность и экзальтация.

2. При помощи шкалы тревожности Спилбергера были выявлены умеренно высокий уровень реактивной тревожности и очень высокий уровень личностной тревожности у данной категории больных, которые на фоне лечения достоверно снижались, но, тем не менее, показатели личностной тревожности оставались по-прежнему высокими.

3. В результате проведенной терапии у больных с артериальной гипертензией и другими проявлениями метаболического синдрома выявлено достоверное улучшение психосоматического статуса и эмоционально-личностной сферы.

4. На фоне приема кандесартана у пациентов наблюдался стойкий гипотензивный эффект, имелась тенденция к улучшению показателей липидного обмена, в частности, уровня

общего холестерина и коэффициента атерогенности.

5. Проведенная сочетанная гипотензивная терапия кандесартаном и гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома с учетом их клинико-психологических особенностей повысила комплаентность к лечению у данной категории больных.

6. В ходе проведенной работы впервые показана роль клинико-психологических особенностей, социальных факторов, патологических акцентуаций личности в формировании и развитии МС с различными вариантами его течения, а также выявлена положительная динамика психосоматического состояния пациентов на фоне проводимой гипотензивной терапии: достоверное уменьшение показателей реактивной и личностной тревожности, улучшение параметров физического, психического состояния и, в целом, общего качества жизни пациентов.

#### Литература

1. *Баженова М. И.* Приоритетные направления психологической работы с хроническими соматическими больными. Сб. Будущее клинической психологии. — Пермь, 2007. — С. 8-11.

2. *Оганов Р. Г.* Болезни сердца // Руководство для врачей. — М.: Литтерра, 2006. — 376 с.

3. *Смулевич А. Б., Сыркин А. Л., Дробинжев М. Ю.* Психокardiология. — М., 2006. — Т. 6. — № 5. — С. 271-276.

4. *Смулевич А. Б.* Депрессии в общей медицине. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. — 784 с.

5. *Сыркин Ф. Л., Копылов Ф. Ю., Дробинжев М. Ю.* и др. Клинические и психосоматические особенности течения гипертонической болезни в условиях хронического стресса // Клиническая медицина. — 2008. — № 2. — С. 6-23.

6. *Терра-энциклопедия психологических тестов-1.* — М.: Терра-книжный клуб, 2000. — 259 с.

7. *Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В.* и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования // Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 4-11.

8. *Barnes V. A., Treiber F. A., Davis H.* Impact of Transcendental Meditation on cardiovascular function at rest and during acute stress in adolescents with high normal blood pressure // J. Psychosom. Res. — 2001. — Vol. 51. — JVM. — P. 597-605.

9. *Bloomgarden Z. T.* Developments in diabetes and insulin resistance // Diabetes Care. — 2006. — № 29. — P 161-167.

10. International Diabetes Federation: The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online]. A available from <http://www.idf.org/> Accessed 2 June — 2005.

Материал поступил в редакцию 29.12.2009 г.



НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

SCIENTIFIC REVIEWS

УДК 615.28-053.2/.6

© Коллектив авторов, 2010

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

### Pharmaco-therapeutic cycloferon efficacy in pediatric practice

М. Г. Романцов,<sup>1</sup> Л. Г. Горячева,<sup>2</sup> А. Л. Коваленко<sup>3</sup>

M. G. Romantsov,<sup>1</sup> L. G. Goryacheva,<sup>2</sup> A. L. Kovalenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg state medical academy named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute for Children Infections, St.-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», St.-Petersburg, Russia

Контакт: Романцов Михаил Григорьевич. RomantsovGCP@polysan.ru

В статье представлен собственный материал авторов и данные литературы по фармакотерапевтической эффективности циклоферона, относящегося к группе иммуномодуляторов — индукторов интерферона. Описан эффект препарата при лечении различных социально значимых заболеваний детского возраста: острые респираторные вирусные инфекции; бронхиальная астма; аллергические состояния, сопровождающиеся нарушением противоинфекционной защиты; микоплазменная инфекция; бронхолегочные осложнения при острых респираторных вирусных инфекциях с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления. Показано подавление аутоиммунных процессов, являющихся причиной поствакцинальных осложнений у часто болеющих детей при использовании циклоферона на фоне плановой вакцинации. Представлены результаты применения циклоферона при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, кишечных инфекциях, как вирусного, так и бактериального генеза. Предлагается применение циклоферона для коррекции дисбиоза кишечника. При этом восстановление микрофлоры до уровня нормы отмечено у 95% детей. Описано применение препарата при хирургической патологии, в частности, при аппендикулярном перитоните, с целью снижения послеоперационных осложнений, а также для коррекции иммунных нарушений при хроническом вирусном гепатите С и В у детей, лечившихся с применением комбинированной терапии. Безопасность и эффективность циклоферона подтверждена проведенными постмаркетинговыми рандомизированными исследованиями.

**Ключевые слова:** циклоферон; острые респираторные вирусные инфекции; часто болеющие дети; хронический вирусный гепатит С и В; дисбиоз кишечника.

The article presents the authors and literary data on cycloferon pharmacotherapeutic efficiency — the drug belonging to the group of interferon inducers, immunomodulators. Cycloferon effect in treatment of different socially important children diseases, including acute respiratory viral infections, bronchial asthma, allergic states, accompanied by the disorders of anti-infectious protection, mycoplasmic infection, broncho-pulmonary complications in acute respiratory viral infections with the low degree of radical oxidation intensity is described. Autoimmune process suppression, which is the cause of postvaccinal complications in often ill children, by cycloferon on the background of planned vaccination is shown. Results of cycloferon use in treatment of gastrointestinal tract disorders, intestinal infections both of viral and bacterial genesis are presented. Cycloferon is suggested for intestinal disbiosis correction. In 95% of children microflora restoration to the normal level was noted. The drug use for surgical pathology, particularly for appendicular peritonitis, with the aim to decrease postoperative complications and also for the correction of immune disorders in children with chronic viral hepatitis A and B, treated by complex therapy, is described. Cycloferon safety and efficiency is confirmed by the postmarketing randomized studies.

**Key words:** cycloferon; acute respiratory viral infections; often ill children; chronic viral hepatitis C and B; intestinal disbiosis.

**Н**ормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2 — иммунного ответа, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии. От баланса двух форм иммунного ответа — клеточного и гуморального — решающим образом зависит эффективность элиминации возбудителя [12, 14, 15].

Индукторы интерферона представляют собой семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Они стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного (врожденного) и адаптивного иммунитета. Индукторы интерферона можно рассматривать как самостоятельный класс гетерогенных природных и синтетических соединений, которые способны «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов, и обладают универсально широким диапазоном фармакологической активности с выраженным иммуномодулирующим эффектом. Они успешно используются для терапии широкого круга вирусных и бактериальных заболеваний [10].

Ведущую роль в защите от вирусов играют интерфероны 1-го и 2-го типа (интерферон-альфа/бета и интерферон-гамма). Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является циклоферон (меглумина акридонатацетат, метилглукамина акридонатацетат), обладающий низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм, кумулированием в организме. Эти свойства позволили ему быстро завоевать достойное место в ряду наиболее значимых лекарственных препаратов [31, 33, 38].

Способностью индуцировать интерферон (IFN) под действием циклоферона обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма: моноциты, макрофаги, лимфоциты и купферовские клетки печени. Циклоферон индуцирует IFN в селезенке, легких и скелетных мышцах. Препарат преодолевает гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует обнаружение IFN в мозге, а умеренные титры IFN обнаруживаются и в кишечнике. Циклоферон начинает индуцировать IFN через 4–8 часов, пик достигается на 8 часах, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 ч.

Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Прямое действие препарата нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию ви-

русных ДНК или РНК в капсиды, увеличивая количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках [10, 13, 14]. Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Именно поэтому препарат включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию  $\gamma$ -интерферона. При повышении его выработки циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, а также количество CD16<sup>+</sup> (естественных киллеров), CD8<sup>+</sup>, CD72<sup>+</sup> (Т-лимфоцитов). Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита. Циклоферон корригирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т. е. функционально полноценных, антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2), усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ ), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- $\beta$ ). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам).

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза IFN- $\gamma$ . Продукция IFN- $\gamma$  Th1 и естественных киллеров (ЕК) осуществляется благодаря стимуляции так называемыми IFN- $\gamma$ -индуцирующими цитокинами, такими как IL-12, IL-2 и ФНО- $\alpha$ . Кроме того, IL-18, являясь потенциальным индуктором синтеза IFN- $\gamma$ , выступает в роли синергиста IL-12. Оба эти цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки IFN- $\gamma$ , который активно стимулируется при введении циклоферона [12, 14].

Особенности иммунопатогенеза у детей. Неодинаковая способность индуцировать интерферон связана с особенностями иммунопатогенеза. Иммунный ответ при вирусных инфек-

циях у детей реализуется в четырех вариантах [12], различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов (интерферон-альфа/бета и гамма), специфического антителообразования. В исследованиях, проведенных в НИИДИ [2], показаны отличия по уровню концентраций альфа- (ИФН- $\alpha$ ) и гамма-интерферона (ИФН- $\gamma$ ) в крови детей (в возрасте от 7 месяцев до 3 лет), переносящих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) на фоне герпесвирусного инфицирования, от больных с респираторной инфекцией без герпесвирусного инфицирования. Е. В. Москалевой (2007) исследован уровень ИФН- $\gamma$  у детей старше 2 лет при ВИЧ-инфекции с перинатальным инфицированием. Показано увеличение продукции ИФН- $\gamma$  и снижение уровня интерлейкина-4 (ИЛ-4) под влиянием терапии (циклоферон+гриппозная инактивированная вакцина), что указывает на активацию Th1-ответа, являясь благоприятным фактором течения ВИЧ-инфекции [23].

В исследованиях, проведенных Коровиной Н. А., изучалась экспрессия рецепторов к интерферону на иммунокомпетентных клетках. При нормальной экспрессии не изменяется чувствительность к препаратам интерферона, в то время как повышенная экспрессия сопровождается снижением чувствительности. Таким образом, далеко не у всех детей препараты интерферона могут быть эффективны. В исследованиях Н. В. Минаевой (2006) проведена оценка уровня цитокинов (ИЛ-1, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4) у 392 детей дошкольного возраста с аллергической патологией. Показано повышение их концентрации выше нормы, что отражает сочетание аллергического и инфекционного воспаления [21]. Таким образом, отмечена индукция интерферонов у детей в возрасте до 4-х лет под воздействием как антигенного раздражителя (вирус), так и под воздействием лекарственных средств, включая индукторы интерферона, в том числе и циклоферон. В связи с этим, представляется важным изучение индукторов интерферона 1-го типа, целесообразность использования которых определяется их способностью к одновременной индукции интерферона 2-го типа (ИФН- $\gamma$ ).

При действии различных вирусных агентов и циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокиновую сеть» организма. Известно, что характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия клонов CD4<sup>+</sup> Th1- и Th2-ого типа, которые различаются по продукции цитокинов при развитии иммунного ответа. Активация Th1, продуцирующих ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , ведет к стимуляции функции Т-лимфоцитов, макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите. Одним из важных направлений

формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза ИФН- $\gamma$ . Продукция ИФН- $\gamma$  Th1 осуществляется благодаря стимуляции ИФН- $\gamma$ -индуцирующих цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ ). ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН- $\gamma$ , выступает в роли синергиста ИЛ-12, лидируя в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции ИФН- $\gamma$ , который стимулируется при действии циклоферона [10, 16].

Аномальные (дефектные) вирусы обнаружены практически у всех инфекционных и онкогенных вирусов животных и человека. Они образуются в процессе внутриклеточного цикла развития вирусов и/или под действием различных экзогенных воздействий (химических, физических и биологических). В ряде случаев размножение вирусов подавляется дефектными частицами, которые известны как дефект-интерферирующие частицы (ДИ-частицы), препятствующие нормальной репродукции вируса, подавляя его цитотоксическое действие. Накопление ДИ-частиц в инфицированном организме под воздействием циклоферона приводит к самоограничению инфекции, но, при этом, дефектные частицы сохраняют цитокин- и интерферон-индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет [14, 33].

К группе часто болеющих детей, как справедливо считает J. Bartlett (2001), следует относить «пациентов с рекуррентным (повторным) острым респираторным заболеванием (ОРЗ), болеющих респираторными инфекциями 8 и более раз в год». И. В. Сарвилина [31] при назначении циклоферона наблюдала снижение в 4,1 раза частоты ОРВИ и уменьшение в 1,7 раза длительности обострения, уменьшение в 4,6 раза частоты развития аллергии. В работах [26, 32, 35] показана эпидемиологическая эффективность циклоферона (индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4, при показателе защиты от 58,5 до 67,1%), снижение в 2,9 раза заболеваемости ОРВИ. У больных ОРВИ, осложненной лакунарной ангиной, нормализация температуры в первые 48 часов отмечена в 88% случаев против 24% у пациентов, получавших антибиотики. О. Г. Шульдякова, М. Г. Романцов (2007) отметили снижение в 2,4–4,4 раза заболеваемости ОРВИ при использовании циклоферона как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличилось число легких, уменьшалось число тяжелых и осложненных (в 4,3 и более раза) форм заболеваний, что подтверждает клиническую эффективность экономическим критерием «затраты-эффективность» [39]. В. В. Ботвиньева при использовании циклоферона наблюдала уменьшение в 1,4 раза числа случаев обострений бронхиальной астмы и частоты ОРВИ (в 2 раза) у детей, больных бронхиальной астмой [29].



И. И. Балаболкиным [3] показано, что содержание IFN- $\gamma$  коррелирует со степенью тяжести аллергической патологии, отмечено повышение чувствительности клеток к кортикостероидам в его присутствии. Вместе с IL-4 IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  участвуют в регуляции синтеза IgE: если IL-4 активирует его продукцию, то IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  ингибируют синтез IgE, при этом, эффект от курсовой терапии циклофероном в терапии бронхиальной астмы составил 71% и продолжался в течение полугода после окончания терапии, повышая (в 2 раза) способность лейкоцитов к синтезу IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . В исследовании М. В. Гарашенко [6] общее число заболевших среди детей, получавших циклоферон, составило 6%. У всех наблюдалось легкое течение ОРЗ, число пропущенных дней по болезни в пересчете на 1 ребенка составило 4,8 дня. Среди детей, не получавших средств неспецифической профилактики, уровень заболеваемости составил 58%, а уровень заболеваемости детей, получавших гриппол, составил 19%. Применяя циклоферон для профилактики ОРВИ и гриппа, Е. И. Кондратьева [17] отмечает снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Ею замечен цитопротективный эффект на слизистую оболочку полости носа, снижение степени деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышение содержания лизоцима, увеличение уровня s-IgA в слюне. При этом, защитное действие препарата сохраняется в течение 6 месяцев.

Нами (совместно с В. В. Зарубаевым, Т. В. Сологуб, С. В. Голофеевским) проведено лечение больных ОРВИ и гриппом (в сезон подъема заболеваемости 2009/10 гг.) с применением циклоферона. При этом показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ колебался от 43,4 до 76,7 на 10 тысяч населения, превышая в 2 раза среднемноголетний уровень. Циркулировал вирус гриппа А (H1N1)/09 и H3N2, документированный по обращаемости, соответственно, у 14% и 4% обследованных больных на фоне циркуляции вируса парагриппа (11%), адено- и респираторносинцитиального вируса (4%), что указывает на наличие смешанной циркуляции респираторных вирусов. Основанием для выбора циклоферона явилось и проведенное нами в Научно-исследовательском институте гриппа (НИИ гриппа СЗО РАМН) в августе-сентябре 2009 г. изучение его противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А различного происхождения в эксперименте *in vivo* на животных [21]. Так, индекс защиты при использовании циклоферона колебался от 35% до 41%, а среди животных, получавших тамифлю, составил 36,1%. У наблюдаемых больных ОРВИ и гриппом отмечался синдром интоксикации, выраженный в первые 2 дня заболевания. Усиление катарального синдрома установлено на 3-и сутки наблюдения. Длительность

синдромов сохранялась не более 5 дней. Второй пик лихорадки отмечен у 38,1% больных на 3-й день заболевания. По клиническим проявлениям поражения дыхательных путей в сезон эпидемического подъема респираторной заболеваемости 2009/10 года носили характер смешанной (вирусно-вирусной) микст-инфекции, чем и объясняется второй пик температурной реакции. Нормализация температуры установлена у подавляющего числа больных на 4-й и 5-й дни наблюдения. Циклоферон, при своевременно начатом лечении, обеспечивал минимизацию синдрома интоксикации и катарального синдрома. Нормализация температурной реакции наступала к 4-му дню приема препарата без использования антибактериальных средств.

Исследованиями Т. А. Шишкиной, Н. П. Куприной, С. П. Кокоревой, Л. В. Семенченко показан saniрующий эффект циклоферона в отношении условно патогенной микрофлоры кишечника. Отмечена нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А (IgA), что увеличивало число детей, не болевших ОРВИ в течение 3–6 месяцев после приема препарата, и способствовало снижению повторных ОРВИ и осложнений. И. Л. Высочиной при применении циклоферона показано снижение кратности (в 2,2 раза) и длительности острых эпизодов заболеваний (на 2,7 дня), уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического синдрома и синдрома хронической усталости, осложненного течения заболевания, отмечено восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева [31, 33].

Микоплазменная инфекция особенно актуальна в детском возрасте в связи с возрастающим участием возбудителя микоплазмы пневмонии в развитии не только острых воспалительных процессов верхних и нижних дыхательных путей, но и в формировании рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания. Микоплазма пневмонии оказывает цитопатическое действие на клетки эпителия респираторного тракта, изменяя их метаболическую активность, нарушая эвакуаторную функцию. Кроме этого, возбудитель непосредственно воздействует на метаболизм и генетическую систему иммунокомпетентных клеток, нарушая их структуру и функции, что и определяет затяжное и/или рецидивирующее течение воспалительного процесса. Исследование Е. Г. Королевой [20] показало, что циклоферон сокращает лихорадочный период, интоксикацию, длительность катарального синдрома, минимизирует бронхиальную обструкцию. Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1,5–1,9 раз), снижения уровня фактора некроза опухоли (TNF), нарастания концентрации иммуногло-

булина А, включая и секреторного его компонента, у 67–87% пациентов.

В структуре детской инфекционной заболеваемости менингиты остаются самыми распространенными формами поражения нервной системы, составляя около 36% от общей патологии нервной системы, а 62% из этого числа приходится на серозные менингиты. Исследованиями О. А. Паниной, Н. П. Куприной, Е. В. Михайловой, И. Г. Еремеевой показано, что включение циклоферона при лечении серозных менингитов приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов, оказывает нормализующее действие на показатели местного и общего иммунитета, способствует снижению маркеров воспаления в cerebrospinalной жидкости (ЦСЖ), слюне, сыворотке крови. Циклоферон сокращает продолжительность симптомов интоксикации и длительность менингеального синдрома при асептическом менингите, обеспечивая более быструю санацию ликвора, стабилизируя уровень цитокинов (IFN- $\gamma$  и IL4), играющих важную роль в формировании ранней и полноценной противовирусной защиты организма. При вирусных энцефалитах (Е. В. Михайлова) у детей, получавших циклоферон, наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики, в случае раннего начала терапии на магнито-резонансной томографии (МРТ) формируется минимальный органический дефицит. У больных с бактериальным менингитом, получавших циклоферон, обратное развитие субдурального выпота происходило на фоне консервативной терапии, тогда как детям, получавшим стандартную терапию, вынужденно проводится дренирование субдурального пространства. У больных энтеровирусным менингитом, по мнению Е. В. Михайловой, включение циклоферона и арбидола в комплекс терапевтических мероприятий сокращает длительность тяжелого состояния, уменьшает симптомы интоксикации, минимизирует неврологическую симптоматику, сокращает сроки санации ликвора. Комплексное применение циклоферона и арбидола способствует клинко-лабораторному выздоровлению достоверно быстрее, чем при применении данных препаратов по отдельности. На 5–6-й день регистрировались нормальные показатели СРБ крови и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а к 13-м суткам у больных, получавших арбидол+циклоферон, отмечена нормализация показателей ликвора ( $p < 0,05$ ). У пациентов, получавших циклоферон, средний срок пребывания в стационаре составил  $17,1 \pm 0,52$  койко-дней, у пациентов, леченных арбидолом –  $16,8 \pm 0,41$  койко-дней, у пациентов, получавших арбидол+Циклоферон –  $15,92 \pm 0,37$  койко-дней, тогда как у пациентов, получавших базисную терапию –  $19,7 \pm 0,73$  койко-дней. Разница медикаментозного лече-

ния в сравнении со стоимостью базисной терапии составила от 216 до 558 рублей. Таким образом, совместное применение циклоферона и арбидола в комплексе лечебных мероприятий больных энтеровирусным менингитом обеспечивает раннее купирование симптомов интоксикации, уменьшает длительность тяжелого состояния больных, способствует быстрой нормализации лабораторных показателей, сокращая сроки санации ликвора и пребывания детей в стационаре [24, 27, 28, 36].

В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение общей заболеваемости среди детей, наблюдается рост числа осложненных форм гриппа и ОРВИ. Под наблюдением В. В. Ивановой, Е. Н. Вершининой находились дети (в возрасте от 7 месяцев до 3-х лет) с ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, РС-вирусная инфекция) с отягощенным преморбитным фоном, частота выявления антител к герпесвирусам составляла 77,4% (127 из 164 больных). Применение циклоферона способствовало гладкому течению постинфекционного периода, предотвращало развитие осложненных форм инфекции. При развитии у детей бронхолегочных осложнений эффективно применение циклоферона в комбинации с ликопидом, приводящее к сокращению продолжительности катарального синдрома. При пневмониях, осложнивших течение гриппа, циклоферон обеспечивает мобилизацию в кровь CD8-лимфоцитов и ЕК-клеток, мобилизация цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) сопровождается угнетением ответа Т-лимфоцитов и стимуляцией синтеза Ig M и Ig G. Исследованиями Л. В. Говоровой, В. В. Ивановой показано, что при бронхолегочных осложнениях у больных ОРВИ с низкой интенсивностью свободнорадикального окисления (СРО) применение циклоферона нормализовало уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, при этом выявлялся рост в 3 раза тиреотропного гормона (ТТГ). У детей с высокой интенсивностью свободнорадикального окисления (неосложненные ОРВИ) циклоферон нормализовал уровень кортизола, поддерживал на границе нижней нормы концентрацию ТТГ. При бронхолегочных осложнениях, на фоне высокой интенсивности СРО, циклоферон нормализует уровень кортизола, активность АКТГ повышается в 2 раза, снижается в 3 раза уровень соматотропного гормона (СТГ). При этом наблюдается легкое течение заболевания без развития осложнений, быстрое купирование симптомов инфекции (лихорадки и интоксикации) [4, 5].

Клинические проявления инфекционно-го мононуклеоза (ИМ) у детей разнообразны, что создает определенные трудности в диагностике заболевания, а также при дифференциально-диагностическом разграничении его от заболеваний, сопровождающихся мононуклеозоподобным синдромом. В исследовании,

проведенном Е. И. Красновой установлено, что больным инфекционным мононуклеозом противопоказана иммуностимулирующая терапия с применением тималина, Т-активина и других иммуномодуляторов. Неуместно также применение препаратов, содержащих высокие дозы цитокинов (ронколейкин, нейпоген), поскольку они приводят к значительному усилению пролиферации иммунокомпетентных клеток. Применение циклоферона не приносит вреда организму, поскольку он инициирует в организме выработку IFN- $\gamma$  в количестве, необходимом для иммуномодуляции. Его можно назначать с первых дней болезни. Определение низкого уровня IFN- $\gamma$  в первые дни заболевания является убедительным аргументом в пользу положения, согласно которому терапия циклофероном вполне оправдана при инфекционном мононуклеозе. Наблюдаемое усиление экспрессии HLA DR-молекул на фоне лечения циклофероном способствует повышению эффективности антигенспецифического ответа, что в конечном итоге приводит к снижению репродукции вируса, способствует сокращению длительности лихорадки, снижению рецидивов заболевания в катамнезе. Препарат позволяет существенно сократить назначение антибактериальной терапии, способствуя снижению побочных эффектов [18]. В исследовании Н. М. Шведовой, Е. В. Михайловой отмечено, что при первичной Эпштейна–Барра вирусной инфекции с включением циклоферона наблюдается сокращение сроков пребывания больных в стационаре, в среднем, на 3 койко-дня, уменьшается выраженность и длительность симптомов интоксикации, температурной реакции, гепато-, спленомегалии, лимфо-пролиферативного синдрома, регистрируется меньшая частота развития постинфекционной анемии [36].

Проведенное В. В. Красновым [19] исследование позволяет утверждать, что в формировании клинической картины инфекционного мононуклеоза, в большинстве случаев, принимает участие ассоциация герпетических вирусов при активном участии оппортунистических микроорганизмов (преимущественно вируса Эпштейна–Барра и цитомегаловируса). Клинические признаки заболевания развиваются как при первичном инфицировании, так и в результате реактивации уже имеющейся инфекции. Метод иммуноферментного анализа (ИФА) является эффективным в диагностике ИМ при условии комплексного определения серологических маркеров оппортунистических инфекций, включая специфические IgM, IgG (с определением их avidности) и IgA, у детей в остром периоде заболевания и позволяет установить этиологически значимый микроорганизм. Циклоферон при лечении инфекционного мононуклеоза у детей обеспечивает активацию иммунитета, нормализует низкомолекулярные иммунные комп-

лексы, способствуя более быстрому прекращению активной репликации вируса. Циклоферонотерапия позволяет сократить назначение антибактериальных химиопрепаратов, минимизировать побочные действия, свойственные этим препаратам.

Н. В. Минаевой [21] изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты и разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом этиоиммунопатогенетических принципов. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией с синдромом нарушения противоинфекционной защиты снижало (в 1,7 раза) острую заболеваемость, уменьшало риск рецидивирования хронической герпесвирусной инфекции и долю детей с ЛОР-патологией в 1,9–2,6 раза, нормализуя измененные показатели иммунитета.

В структуре заболеваний органов пищеварения у детей доминируют воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический эзофагит, гастродуоденит, гастрит). Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением уровня противо- и провоспалительных цитокинов и концентрации лизосомально-катионного белка, обеспечивая тяжесть и активность воспалительного процесса. Исследованиями Ошевой Т.М. показано, что применение циклоферона в комбинации с пребиотиками у детей с патологией верхних отделов органов пищеварения нормализует дисбаланс секреторного Ig A и кислотообразующую функцию желудка. При хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией, в протокол базового лечения, осуществляемого гастроэнтерологом, в целях интенсификации терапии следует включать иммунотерапию не менее двух раз в год. Ацикловир (по 0,2 г 5 раз в день после еды в течение 5 дней) в сочетании с циклофероном (по 10 мг/кг массы тела один раз в сутки за полчаса до еды, не разжевывая) — на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и еще 5 приемов с интервалом 72 часа. О. К. Ботвиньев, используя циклоферон, увеличил на 20% эффективность лечения гастродуоденальной патологии у детей (язвенная болезнь, хронические и эрозивные гастродуодениты). Им отмечено купирование болевого абдоминального синдрома, изжоги, рубцевание язв, заживление эрозий, уменьшение воспалительных явлений в гастродуоденальной зоне. Обострение основного заболевания у детей, получавших циклоферон в комплексной терапии, наблюдалось в 6% случаев против 18,5% случаев в группе сравнения [11, 25, 28].



*Helicobacter pylori* (НР) — ассоциированные гастродуodenальные заболевания сопровождаются иммунологической недостаточностью более чем у половины пациентов, снижая результативность эрадикационной терапии. С целью иммуномодуляции Корниенко Е.А. использовал циклоферон. Ею проведена сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии хронических НР-ассоциированных гастритов у детей от 7 до 14 лет, проведенной по тройной схеме, включавшей омепразол в дозе 20 мг, амоксициллин — 50 мг/кг — и метронидазол — 20 мг/кг — в сутки в течение 7 дней, и у пациентов группы сравнения того же возраста аналогичной патологией по схеме, дополненной циклофероном. Таким образом, общая продолжительность терапии (циклоферон+омепразол+метронидазол+амоксициллин) составила 8 дней. Контроль эрадикации проводился в сроки от 1 до 3 месяцев после окончания курса антихеликобактерной терапии. Эрадикация НР при стандартной тройной схеме наблюдалась в 73% случаев. При назначении циклоферона эрадикации удалось достичь у 93% пациентов. Таким образом, двойная направленность терапии — с одной стороны, на уничтожение микроба, а с другой — на повышение механизмов естественной иммунологической защиты организма, — увеличила результативность лечения на 20%, позволяя рекомендовать использование индукторов интерферона, в частности, отечественного препарата циклоферон, для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, дополняя им стандартные эрадикационные схемы [33].

Хронический гепатит В и лямблиоз, как сочетанное заболевание, является социально значимым в формировании патологии детей, особенно в условиях Дагестана. С. Г. Агаевой [1] показано, что течение заболевания у детей характеризуется минимальной и низкой активностью, скудностью клинических проявлений при длительно продолжающейся репликации вируса, низкой цитолитической активностью, плохо поддается лечению. Комплексная терапия больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза, с дополнением к противолямблиозной терапии препарата циклоферон, обеспечивает получение более стойкого эффекта от специфической терапии, а также лучшей переносимости препарата макмирора с минимизацией его побочных эффектов. Однако важнейшим показателем, указывающим на целесообразность применения комбинации макмирора с циклофероном, явился показатель регистрации рецидивов лямблиоза. Повторное выявление лямблий в кале на протяжении 1 года наблюдения отмечено в 16,6% случаев, а у детей контрольной группы в 40,0% случаев. Таким образом, циклоферон может применяться как на подготовительном этапе перед специфической терапией лямблиоза для

уменьшения активности процесса, так и в качестве самостоятельного противовирусного лечения.

В исследованиях Л. Г. Горячевой [7, 8, 9] под наблюдением находилось 70 детей первого года жизни, больных вирусными гепатитами (ВГ): 40 пациентов с вирусным гепатитом В (ВГВ) и 30 детей — с вирусным гепатитом С (ВГС), а также 44 ребенка с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), из них 23 — с хроническим гепатитом В (ХГВ) и 21 — с хроническим гепатитом С (ХГС) в возрасте 1–3 лет. Противовирусная терапия (ПВТ) препаратами IFN- $\alpha$  — интераль, виферон и индуктором IFN — циклоферон проводилась 98 детям. Среди больных ВГВ и ВГС первого года жизни большую часть составили дети, заразившиеся от матерей, парентеральный путь передачи инфекции зарегистрирован лишь в 25% и 10% случаев. Желтушная форма выявлена лишь у 4 детей (10,0%) с ВГВ в возрасте 1,5–5 мес. Она протекала типично, с умеренной билирубинемией (56–112 мкмоль/л), высоким уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) — 810–2160 ед/л. Желтушный ВГ обычно заканчивается выздоровлением, но в нашем исследовании у 2-х детей персистенция HBsAg, HBeAg и гиперферментемия сохранялись более 8 мес., что указывало на хроническое течение болезни. У 5 детей (12,5%) отмечено транзитное (до 3 мес.) носительство HBsAg (а также анти-HBc или анти-HBe) без других проявлений болезни. После 3-го мес. циркуляция их прекратилась без выработки протективного иммунитета.

Большинство пациентов, независимо от пути инфицирования, переносили безжелтушную и субклиническую форму ВГ. У детей с ВГС регистрировались только эти 2 формы болезни. При безжелтушной форме выявлялись диспептический синдром и интоксикация (ВГВ — 72,0%; ВГС — 10,0%), но основными симптомами были гепатомегалия (ВГВ — 66,7%; ВГС — 47,6%) и гиперферментемия (100%). Уровень АлАТ достигал  $130,6 \pm 48,7$  ед/л (88–234 ед/л) при ВГВ и  $110,9 \pm 27,7$  ед/л (79–158 ед/л) при ВГС. У больных с субклинической формой на фоне нормальных значений АлАТ в 31,8–22,2% случаев отмечалась умеренная гепатомегалия, связанная с тяжелой сопутствующей патологией (центральной нервной системы, бронхолегочной системы и др.). При ультразвуковом исследовании (УЗИ), кроме увеличения печени и патологии желчного пузыря (деформации и признаки гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей), другой патологии не выявлено. Несмотря на скудную симптоматику, заболевание у большинства детей приняло хроническое течение: при ВГВ — в  $57,5 \pm 7,8\%$  случаев, при ВГС — в  $76,7 \pm 14,6\%$  случаев.

Наблюдение за детьми, больными ХВГ, показало, что при ХГВ клиническая симптоматика оставалась более выраженной, особенно в первые 3 года (гепатомегалия — 60,9%, астеновегетативный синдром — 56,5%, геморрагический



синдром — 13,0%). У пациентов с ХГС эти симптомы выявлялись в 2 раза реже. Такая же разница была и в активности трансфераз. Обострения процесса (АлАТ более 500 ед/л) в 17,4% и 5,3% случаев соответственно были безжелтушными, длительностью 3–9 недель. При УЗИ печени, кроме гепатомегалии, к 3-м годам выявлялось диффузное повышение эхогенности паренхимы. У детей, страдающих ХВГ (до 2-х лет), в 100% случаев обнаруживались ДНК и РНК вирусов, а к 3-м годам фаза репликации сохранялась у 73,9% больных ХГВ и у 80,9% больных ХГС.

Количественное определение ДНК/РНК показало, что, несмотря на более выраженную клинико-биохимическую активность процесса, у детей с ХГВ значительно чаще отмечался низкий уровень виремии — менее 100 тыс. МЕ/мл (60,0% и 14,3% случаев соответственно). Высокие (более 1 млн МЕ/мл) и средние (200–900 тыс. МЕ/мл) концентрации вируса регистрировались при ХГС одинаково часто (43,0%). Исчезновение РНК/ДНК из крови в большинстве случаев было результатом ПВТ. Спонтанный выход в полную ремиссию к 5 годам отмечен только при ХГВ (5,0±4,8%). Но сероконверсии HBsAg на анти-HBs, свидетельствующей об элиминации вируса и выздоровлении, в этом возрасте установлено не было.

Изучение иммунного статуса детей раннего возраста выявило значительные его особенности. При умеренной активности процесса на фоне характерного для ХГВ и ХГС увеличения уровня TNF-α и IL-1β и снижения относительно «нормы» числа (%) CD3+, CD4+, CD8+ ЦТЛ, CD20+ В-лимфоцитов отмечалось перераспределение Т-лимфоцитов со снижением числа CD8+ (до 12,5–12,7%, при норме — 21,2%) и увеличением индекса CD4/CD8 (до 2,8–3,1, при норме — 1,9). Патогенетически значимым было резкое подавление продукции IFN-α, а при ХГС — и IFN-γ. При ХГВ не наблюдалось выраженного снижения секреции IFN-γ, но не было и активации, свидетельствующей о подключении к ответу Th1. Клеточный Th1-зависимый иммунный ответ, необходимый для защиты от вирусов, был экспрессирован слабо или вообще отсутствовал. Кроме того, выявлена селективная супрессия синтеза хемокина IL-8, стимулирующего приток Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Подавление продукции IFN-γ и IL-8 способствовало «выживанию» гепатотропных вирусов и придавало процессу изначально хроническое течение, характеризующееся стертыми симптомами и вялым, торпидным течением, с периодической сменой фаз умеренной и минимальной активности.

Детям с ВГВ (в возрасте 6–12 мес.) назначался циклоферон. После завершения курса элиминация вируса (исчезновение ДНК и HBsAg) установлена в 42,8±10,8% случаев. Спонтанная элиминация вируса гепатита В (HBV) до 1 года составляет не более 20%. У больных ХГВ старше

1,5 лет длительность лечения была 3 мес, полная ремиссия после окончания курса отмечена в 34,5±8,4% случаев, а стабильная (через 6 мес. после курса) — в 21,9±7,4%. В данной группе больных также использовался виферон. Эффективность его была низкой — соответственно 13,3% и 6,7%. Лишь комбинация его с циклофероном способствовала установлению ремиссии, в том числе стабильной в 46,1±9,7% и 30,8±9,0% случаев соответственно.

В качестве стартовой терапии у детей первого года, страдающих острым ВГС, избран виферон. При назначении его в возрасте 3–6 мес стойкое исчезновение из крови РНК вируса регистрировалось у 77,8%, в возрасте 6–12 мес. — у 50,0%, в возрасте 13–18 мес — у 30,0%. Назначение виферона детям старше 3 лет было неэффективным. Применение циклоферона при ХГС снижало уровень виремии в 2,9 раза. Наилучший результат лечения детей с ХГС (старше 2 лет) был получен при использовании препарата интераль. Стабильная ремиссия после курса была достигнута в 62,5±15,3% случаев. Препараты виферон и циклоферон отличались хорошей переносимостью, отсутствием выраженных побочных эффектов, аллергические реакции выявлялись в 2,0% случаев. При лечении интералем у всех детей регистрировался подъем температуры тела до фебрильных цифр после первых 3–8 инъекций, купировавшийся приемом парацетамола, миалгии, артралгии в 20,0–23,3% случаев, умеренная миелодепрессия в виде цитопении в периферической крови в 30%, не требующая отмены препарата или лечения. Снижение массы тела не более 5% отмечались у 20% детей, которым проводилась коррекция питания смесями «нутридринк». Сочетание интераля и циклоферона снижало частоту побочных эффектов и улучшало переносимость лечения.

Изучение иммунологических показателей до и после лечения показало, что положительный эффект препаратов сопровождался активацией синтеза IL-1β и IFN-γ и существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Влияние циклоферона на продукцию цитокинов было мягким. В комбинации с интералем он способствовал значительному снижению уровня TNF-α (с 219±46 до 53±19 пг/мл), повышению IFN-γ (с 13,4±2,7 до 95±17 пг/мл), чем и можно объяснить снижение побочных эффектов.

В иммунном статусе детей раннего возраста патогенетически значимым явилось снижение уровня IFN-γ с инверсией индекса IFN-γ/IL-4 и сдвигом баланса Th1/Th2 в сторону Th2. Подавление продукции цитокина Th1 IFN-γ и хемокина IL-8 способствовало «выживанию» гепатотропных вирусов, что придавало процессу изначально хроническое течение. Противовирусное лечение детей с ВГВ и ВГС раннего возраста необходимо начинать с момента установления диагноза. Препаратами выбора являются циклоферон в комбинации с вифероном

и интералом, способствующие установлению ремиссии в 46–62% случаев.

Этиотропная терапия вирусных кишечных инфекций у детей остается неразработанной. Кишечник является мощным органом иммунитета (Т-лимфоциты локализованы в собственной пластинке слизистой оболочки кишки). При внедрении патогена в организм происходит снижение иммунорезистентности, нарушаются процессы переваривания и всасывания, возникает транзиторный иммунодефицит с развитием интерферонодефицита, что обуславливает затяжное и хроническое течение кишечных инфекций. В исследованиях О. В. Тихомировой, Е. В. Михайловой выявлена зависимость течения заболевания от интенсивности антительного ответа и индукции IFN- $\alpha$ , что явилось основанием для применения циклоферона в комплексной терапии ротавирусной инфекции. Включение циклоферона привело к более легкой форме течения заболевания и укорочению продолжительности основных клинических его проявлений (интоксикации, лихорадки, катаральных явлений, диареи, болей в животе, метеоризма). У детей, получавших циклоферон, отмечено снижение (в 7,1 раз) ротавирусного антигена на фоне стимуляции (в 2,9 раза) противовирусных антител, что обеспечивает выздоровление детей [22, 37]. Вопрос влияния циклоферона на биологические свойства внутриклеточных бактериальных патогенов недостаточно изучен. В связи с этим, под руководством академика РАМН О. В. Бухарина (2005) проведено исследование антимикробной активности препарата и его влияния на персистенцию внутриклеточных бактерий [6]. Показано подавление факторов персистенции (антилизоцимная и антикомплемментарная активность) грамотрицательных (шигелл, сальмонелл, бруцелл, франциселл) бактерий, что затрудняет их паразитирование внутри клеток, повышает эффективность лекарственных воздействий. Не исключено, что ингибирование циклофероном персистентного потенциала внутриклеточных патогенов способствует их элиминации при острых и хронических инфекционных процессах. Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением уровня противо- и провоспалительных цитокинов и концентрации лизосомальнокаталитического белка, что обеспечивает тяжесть и активность воспалительного процесса. Длительная иммунореабилитационная терапия способствует достижению стойкой ремиссии при воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. При изучении клинико-иммунологических особенностей иерсиниозной инфекции установлено [30, 31], что у больных с острым течением в фазу реконвалесценции в фенотипическом составе лимфоцитов выявлено только увеличение числа В-лимфоцитов, а повышенное содержание CD25<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> лим-

фоцитов сопряжено с высокой пролиферативной активностью Т-лимфоцитов. Острое течение характеризовалось ранним и высоким антительным ответом. Прогностически неблагоприятными признаками негладкого течения были малосимптомные варианты заболевания, начало инфекции с изолированного абдоминального синдрома или с поражения печени. Включение циклоферона (6–10 мг/кг per os 1 раз в сутки) в терапию острых форм псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза приводило к сокращению продолжительности основных клинических симптомов и предупреждало развитие негладкого течения заболевания.

Среди возбудителей бактериальных кишечных инфекций особое внимание привлекают шигеллы, обладающие высокими инвазивными и патогенными характеристиками. Сегодня доминируют штаммы Флекснер 2а и 3а, поэтому клиника заболевания характеризуется преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм инфекции, наблюдается выраженный интоксикационный синдром, формируется длительное бактериовыделение. О. В. Тихомирова с целью предотвращения негладкого течения заболевания включала в комплексную терапию шигеллез препарат циклоферон. Препарат, активируя клеточный иммунный ответ, усиливает продукцию специфических иммуноглобулинов класса А, неспецифических иммуноглобулинов класса М. Клинический эффект циклоферона обеспечивал гладкое течение заболевания, отсутствие повторного выделения возбудителя. У 12,8% больных, получавших антибактериальную терапию, продолжалось повторное выделение возбудителя. После того, как эти дети были пролечены циклофероном, наблюдалась 100%-ная санация организма от возбудителя. Исследованиями Н. Г. Караськовой показано, что у больных дизентерией и сальмонеллезом, получавших циклоферон в комплексной терапии, микробиологическая санация наступала у 90,3% больных, у 89% пациентов нормализовался стул. И. К. Старикова с соавт. (2004), оценивая эффективность циклоферона при кишечных (шигиллез, сальмонеллез) инфекциях, показала наступление санации кишечника у 95 из 100 больных, уменьшение кишечного токсикоза, общетоксического и колитического синдромов, что способствовало сокращению сроков пребывания детей в стационаре [34].

Е. И. Краснова отмечает целесообразность применения циклоферона в комплексной коррекции дисбиоза кишечника у детей раннего возраста (уровень микрофлоры кишечника восстановился до нормы у 95% пациентов, а число условно-патогенной микрофлоры сократилось в 12 раз) [32, 34].

В детском возрасте, как считает Ф. Н. Рябчук, дисбактериозы формируются под действием вирусных инфекций (ОРВИ, гриппа), а самые тяжелые формы нарушения микробиоценоза

происходят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. У 88,1% часто болеющих детей выявлены нарушения микрофлоры толстой кишки, а у 92% часто болеющих детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта также выявлен дисбиоз с изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3+, CD8+, снижение IgA). Одновременное поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным в отношении как этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза, так и принципов лечения. Чаще всего ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей 1-го года жизни (33,7%), реже у детей от 1 до 2 лет (30,4%), в возрасте 3–7 лет – в 27,2%, у школьников – в 21,2% случаев. Респираторная вирусная этиология выявлена у 79% пациентов, бактериальная инфекция участвовала в поражении дыхательных путей в 5,4% случаев, всегда сочетаясь с вирусной этиологией. Ротавирусная инфекция выявлена в 39,1% случаев, с помощью электронной микроскопии выявлены коронавирусы, детекция которых не проводится в обычной клинической практике [31, 32]. Сегодня под термином дисбактериоз понимается состояние динамического равновесия, которое определяется физиологическими и иммунобиологическими особенностями организма хозяина, а также видовым и количественным составом микробных ассоциаций и разнообразием их биохимической активности. Нормальная микрофлора в организме человека выполняет различные функции. Одна из основных функций – защитная, так как бактерио-симбионты человека обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным микроорганизмам. Представители нормальной микрофлоры организма тормозят рост и размножение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов – энтеропатогенных кишечных палочек, протеев, сальмонелл, шигелл, стафилококков и других. Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма хозяина определяется утилизацией ею непереваренных пищевых соединений, синтезом представителями нормальной микрофлоры кишечника витаминов группы В, витамина К, никотиновой и фолиевой кислот, разнообразных биологически активных соединений. Еще одной важной функцией нормальной микрофлоры кишечника человека является ее участие в формировании иммунобиологической реактивности организма хозяина. В результате антигенной стимуляции микроорганизмами иммунной системы в организме человека создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов. Нарушение любой из функций приводит к изменению различных видов метаболизма, возникновению дефицита микронутриентов в организме человека и снижению его иммунного статуса.

Т. А. Шишкина (2005) изучала микрофлору кишечника у 96 часто болеющих детей в возрасте от 4 до 6 лет с целью коррекции дисбиоза желудочно-кишечного тракта [31, 32]. В анамнезе у 44,8% матерей наблюдаемых детей были хронические заболевания, у одной трети из них (29,8%) отмечались обострения этих заболеваний во время беременности. Гестоз первой половины беременности отмечался у 35,5% женщин, гестоз второй половины – у 80,2%, анемия – у 52,8%, угроза прерывания беременности – у 50,9%.

У 78% детей отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, на периодическое недомогание жаловались 13,5% детей, у 46,8% наблюдался сниженный аппетит, у 11,4% отмечалась изжога, тошнота, у 53,1% – боли в животе, у 46,8% – запоры, у 11,4% – неустойчивый стул. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% – умеренное вздутие живота, урчание. У 18,0% детей отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий с неперевавшими частицами пищи. У 73,5% детей наблюдались осложнения в виде бронхита, пневмонии, ларинготрахеита, отита, лимфаденита, синусита. Прием антибактериальных средств потребовался 91,2% больным. Бактериологическое исследование выявило нарушение видового и количественного состава микрофлоры кишечника у 88,1% часто болеющих дошкольников. Патогенные микроорганизмы у них не высевались. Выявлено снижение среднего уровня *Lactobacillus* ( $p < 0,001$ ) и повышение *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами ( $p < 0,01$ ), по сравнению с показателями у здоровых детей, среди условно-патогенной микрофлоры отмечалось увеличение содержания *Proteus* ( $p < 0,01$ ). Кишечная палочка выявлена у 76 детей (79,2%). У 31 (40,8%) из них определено выраженное ее снижение, у 45 (59,2%) – повышение ее количества. Лишь у 20,8% детей содержание соответствовало норме. Эшерихии с низкой ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%) часто болеющих дошкольников, гемолизующие формы кишечной палочки – у 3 детей.

На фоне снижения штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация толстой кишки условно-патогенной флорой: грибы рода *Candida* – 38,7%, *Proteus* – 20,4%, *S. aureus* – 3,2%.

В НИИДИ изучено влияние циклоферона на элиминацию аллохтонной флоры из состава кишечного микробиоценоза при кампилобактериозе, что обусловлено данными о доказанном (in vitro) воздействии препарата на экспрессию факторов персистенции грамотрицательных патогенных, условно-патогенных энтеробактерий и грамположительных кокков. Эффект доказан положительными результатами применения препарата при таких бактериальных кишечных инфекциях, как сальмонеллез и иерсиниоз. Дети с установленным диагнозом дисбактериоза ки-



шечника жаловались на периодическое недомогание (27,5%), у 50,0% из них отмечался сниженный аппетит, у 72,7% периодически возникали боли в животе, у 40,9% детей наблюдались запоры, на неустойчивый характер стула указывали 54,6% детей. Обложенность языка наблюдалась у 36,4% дошкольников. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% — умеренное вздутие живота, урчание. У 18,5% отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий. Коррекция дисбиоза кишечника у детей проводилась строго индивидуально под контролем лабораторного исследования кала на дисбактериоз, показанного детям, получавшим много антибиотиков. Изучен эффект циклоферона в терапии кампилобактериоза. Препарат назначался детям в лекарственной форме «ректальные суппозитории» с момента установления диагноза кампилобактериоза (методом полимеразной цепной реакции — ПЦР). Клинический эффект циклоферона проявлялся достоверным сокращением длительности субъективных ощущений дискомфорта (болей в животе и снижения аппетита), определяемой болезненности при пальпации живота и синдрома дистального колита (длительность тенезмов и спазма, болезненности, урчания сигмовидной кишки) в среднем в 1,5 раза по сравнению с традиционной терапией. Установлено снижение частоты затяжного бактериовыделения в периоде реконвалесценции более чем в 5 раз, а также отмечена очевидная тенденция снижения негладкого течения заболевания, обострений и рецидивов.

Ректальное введение циклоферона приводило к уменьшению глубины деструктивных и воспалительных изменений в кишечнике, что значительно отразилось на длительности болевого абдоминального синдрома, проявлений дистального колита и динамике восстановления самочувствия и аппетита больного ребенка. Показанный положительный эффект позволил сократить сроки госпитализации детей, уменьшив нежелательные эффекты длительного пребывания ребенка в стационаре.

У детей, в терапию которых был включен циклоферон, уже в периоде ранней реконвалесценции отмечено снижение титров условно-патогенной флоры кишечного содержимого (*Kl. pneumoniae*, *St. aureus*, *Enterobacter spp.*) и заполнение слизистой нормальной кишечной палочкой. Включение в комплекс терапии циклоферона предотвращало заселение кишечника микробами-ассоциантами и сохраняло степень контаминации условно-патогенной флорой, по крайней мере, на том же уровне ( $1,9 \log/1$  грамм).

Таким образом, циклоферон, способствуя более быстрому купированию местных проявлений заболевания (колитного и болевого абдоминального синдромов), повышал эффективность эрадикационной терапии. Эффективность циклоферона заключается в уменьшении длительности местных клинических проявлений кампилобактериоза, снижении

уровня контаминации кишечника микробами-ассоциантами в ходе заболевания, значительным сокращением частоты повторного бактериовыделения возбудителя и в достоверном нарастании продукции общего Ig A в кишечнике. Решение о назначении этиотропных и иммуномодулирующих препаратов при ведении ребенка с острой кампилобактерной инфекцией должно сопровождаться взвешиванием таких клинико-anamnestических критериев, как наличие отягощающих преморбидных состояний, выраженность и длительность инфекционных синдромов, длительность диареи и глубина поражения слизистой кишечника. Дополнительными критериями, указывающими на необходимость применения циклоферона, являются выраженная степень нарушения микробиоценоза толстого кишечника и уровень общего Ig A в составе кишечного секрета.

Острый перитонит представляет серьезную хирургическую проблему. Частота перитонита при остром аппендиците в детском возрасте составляет от 6 до 50%. Сохраняется возможность летального исхода (0,7–23%) в зависимости от возраста и достаточно высокий (до 30%) риск развития послеоперационных осложнений. А. В. Белякова (2006) провела коррекцию нарушений иммунитета у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом, используя циклоферон. Наблюдалось устранение дефектов Т-клеточного звена иммунитета, уменьшение степени эндогенной интоксикации и послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 5,2 раза. Из послеоперационных осложнений (36,5%) у больных, получавших терапию антибиотиками, наиболее часто встречались инфильтрат брюшной полости (7%), воспалительный инфильтрат области послеоперационной раны (8,3%), спаечная непроходимость и продолжающийся перитонит (по 5,9%), абсцесс брюшной полости (4,7%). В группе больных, получавших циклоферон, лишь в 5,9% случаев выявлен воспалительный инфильтрат послеоперационной раны [2].

О. К. Ботвиньевым изучена клинико-лабораторная эффективность включения в базовую терапию циклоферона при пиелонефрите [4]. Клинико-лабораторная ремиссия в течение года отмечена у 64,3% больных, получавших циклоферон, против 47,1% пациентов, находящихся на базовой терапии. Отмечено снижение до 7,1% случаев рецидивов при применении циклоферона против 20,6% случаев при терапии без циклоферона. Установлен минимальный риск обострений ( $0,37$ ) заболевания в группе больных, получавших циклоферон, а также минимальный относительный риск ( $0,5967 \leq 1$ ) возникновения рецидивов у пациентов, в терапию которых включен циклоферон.

Вакцинация часто болеющих детей (в возрасте  $1,76 \pm 0,35$  лет) с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных



путей проведена дивакциной против кори и паротита с применением циклоферона [31, 32]. В 91,5% случаев течение поствакцинального периода было гладким. Иммунологические изменения проявлялись увеличением числа CD16+, что обеспечило гладкое течение вакцинального процесса, и CD25+ клеток, что определило интенсивность антителообразования при ревакцинации. Снижение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и увеличение количества CD95+ клеток привело к подавлению аутоиммунных механизмов, которые являются причиной поствакцинальных осложнений.

В заключение необходимо отметить, что включение циклоферона в состав комплексной терапии серозных менингитов приводило к быстрому исчезновению клинических симптомов, нормализовало показатели местного иммунитета, способствовало снижению маркеров воспаления в ЦСЖ и крови. Циклоферон сокращал продолжительность симптомов интоксикации и менингеального синдрома при асептическом менингите, обеспечивал более быструю санацию ликвора, стабилизировал уровень цитокинов (IFN-гамма и IL4), играющих важную роль в формировании ранней и полноценной противовирусной защиты организма.

При вирусных энцефалитах у детей, получавших циклоферон, наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики, в случае раннего начала терапии формировался минимальный органический дефицит. У больных с бактериальным менингитом, получавших циклоферон, обратное развитие субдурального выпота происходило на фоне консервативной терапии, тогда как у детей, получавших стандартную терапию, в половине случаев прибегали к дренированию субдурального пространства [37].

Заключение. Циклоферон, являясь индуктором интерферона 1-го и 2-го типов, относится к классу противовирусных препаратов, обладающих полифункциональностью, сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Благодаря хорошей переносимости, препарат с успехом применяется и в педиатрической практике. Проведенное анкетирование врачей (492 человека), участвовавших в Российском национальном конгрессе, показало, что раствор циклоферона назначают больным 229 (46,5%) врачей из общего количества, участвовавших в анкетировании. При гриппе и ОРВИ препарат применяют 50,7%, при герпесвирусной инфекции — 45,1%, при цитомегаловирусной инфекции — 24,5%, при хламидиозе — 24%; при вирусных гепатитах — 25%, при нейроинфекциях — 11,3%, при ВИЧ-инфекции — 7,2%, при системных аутоиммунных заболеваниях — 7,2%, при вторичных иммунодефицитных состояниях — 15,3% врачей. Таблетки циклоферона при гриппе и ОРВИ назначают 62,5%, при герпесвирусных инфекциях — 24—

32%, при хламидиозе — 15,9%, при вирусном гепатите — 21%, при кишечных инфекциях — 13,6%, при нейроинфекциях — 7,4%; при ВИЧ-инфекции и вторичных иммунодефицитах, соответственно, 5,7% и 11,4% врачей. Побочные эффекты, описанные в инструкции по медицинскому применению, выявлены у 19—24% больных, принимающих препарат. В 85—87% случаев побочные эффекты купировались самостоятельно и не требовали медикаментозной терапии. Отсутствие токсичности циклоферона, широкий спектр биологической активности, наличие иммуномодулирующей активности, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма привлекают все больше исследователей, желающих изучать эти уникальные препараты.

Таким образом, циклоферон занимает достойное место при лечении различных патологических состояний, улучшая качество медицинской помощи детскому населению. На сегодняшний день продолжается поиск новых сфер для клинического применения лекарственных форм циклоферона.

#### Литература

1. Агаева С. Г. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза у детей в условиях Дагестана // Автореф. дисс. ....канд. мед. наук — СПб. — 2009. — 21 с.
2. Белякова А. В. Нарушения иммунитета и их коррекция у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом // Автореф. дисс. ....канд. мед. наук — Челябинск. — 2006. — 21 с.
3. Балаболкин И. И. Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями / И. И. Балаболкин, И. В. Рылеева, В. А. Булгакова // Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». — Москва, 2005. — С. 28.
4. Ботвиньев О. К. Циклоферон в терапии детей, больных пиелонефритом, ассоциированным с герпесвирусами / О. К. Ботвиньев, С. Б. Орехова, М. Г. Романцов // Антибиотики и химиотерапия. — 2009. — № 5—6. — С. 48—54.
5. Вершинина Е. Н. Терапевтическая коррекция иммунных расстройств при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием / Е. Н. Вершинина, В. В. Иванова, Л. В. Говорова // Информационно-методическое письмо для врачей. — СПб., 2007. — 26 с.
6. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов / О. В. Бухарин, Д. А. Кириллов, Н. В. Шеенков, В. А. Кириллов // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиологии. — 2005. — № 3. — С. 8-10.
7. Гаращенко М. В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в усло-

виях мегаполиса // Автореф. дисс. ...канд. мед. наук — М., 2007. — 21 с.

8. *Горячева Л.Г.* Терапия вирусных гепатитов у детей раннего возраста / Л.Г. Горячева // *Врач.* — 2006. — № 8. — С. 46–48.

9. *Горячева Л. Г.* Терапия вирусных гепатитов у детей с использованием препаратов различного механизма действия / Л. Г. Горячева // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.* — 2006. — № 4. — С. 115–119.

10. *Григорян С. С.* Индукторы интерферона: итоги и перспективы / С.С. Григорян // *Интерферону — 50 лет. Материалы конференции.* — М., 2007. — С. 66–72.

11. *Дерюшева А. В.* Влияние инфекции, вызванной вирусами простого герпеса на соматическую патологию у детей школьного возраста / А. В. Дерюшева, И. И. Львова. — СПб., 2008. — 24 с.

12. *Железникова Г. Ф.* Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей / Г. Ф. Железникова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахова. — СПб., 2007. — 80 с.

13. *Ершов Ф. И.* Антивирусные средства в педиатрии / Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов. — М., 2005. — 132 с.

14. *Ершов Ф. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М., 2005. — 211 с.

15. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью. Учебное пособие // Под ред. М. Г. Романцова. — М., 2005. — 74 с.

16. *Кетлинский С.А.* Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб., 2008. — 46 с.

17. *Кондратьева Е. И.* Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом циклоферон у детей в эпидемический период / Е. И. Кондратьева // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* — 2005. — № 1. — С. 72–76.

18. *Краснова Е. И.* Особенности иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе и подходы к иммуномодулирующей терапии / Е. И. Краснова // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.* — 2005. — № 1. — С. 76–82.

19. *Краснов В. В.* Эффективность применения циклоферона у часто болеющих детей, имеющих маркеры активности герпетических инфекций / В. В. Краснов // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.* — 2009. — № 1. — С. 148–153.

20. *Королева Е. Г.* Терапия респираторной микоплазменной инфекции у детей с отягощенным преморбидным фоном / Е. Г. Королева. — СПб., 2007. — 14 с.

21. *Минаева Н.В.* Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук — Пермь. — 2006. — 44 с.

22. *Михайлова Е. В.* Применение препарата циклоферон в комплексной терапии кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей /

Е. В. Михайлова, Д. Ю. Левин // *Мат. III конгр. педиатров-инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей».* — 2004. — С. 154–156.

23. *Москалева Е. В.* Циклоферон при ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием / Е. В. Москалева, С. В. Смирнова, А. Г. Петрова. — СПб. — 2008. — 24 с.

24. *Назарочкина О. В.* Вирусные менингиты у детей. Коррекция циклофероном нарушений в системе иммунитета / О. В. Назарочкина, Г. А. Харченко // *Информационно-методическое письмо для врачей.* — СПб. — 2008. — 22 с.

25. *Ошева Т. М.* Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у детей / Т. М. Ошева // *Информационно-методическое письмо для врачей.* — СПб. — 2007. — 24 с.

26. Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации №23 Департамента здравоохранения Москвы / под ред. Е. А. Дегтяревой. — М., 2008. — 24 с.

27. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста. Сборник научных статей. — М., 2006. — 79 с.

28. Применение циклоферона в педиатрической практике. Сборник научных статей. — СПб., 2005. — 96 с.

29. *Романцов М. Г.* Практика педиатра. Циклоферон / М. Г. Романцов, В.В. Ботвиньева. — СПб., 2005. — 14 с.

30. *Романцов М.Г.* Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей / М.Г. Романцов, В.В. Ботвиньева, О.Г. Шульдякова. — СПб., 2006. — 115 с.

31. *Романцов М. Г.* Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — 349 с.

32. *Романцов М. Г.* Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей / М. Г. Романцов, Т.В. Сологуб. — СПб., 2008. — 42 с.

33. *Романцов М. Г.* Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике / М. Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А. Л. Коваленко. — СПб., 2008. — 120 с.

34. *Романцов М. Г.* Грипп А/Н1N1-типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики / М. Г. Романцов, В. В. Зарубаев, А. Л. Коваленко // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* — 2009. — № 2. — С. 168–172.

35. *Селькова Е. П.* Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъема / Е. П. Селькова. — М., 2003. — 30 с.

36. Серозные менингиты у детей. Сборник статей. — СПб., 2007. — 30 с.

37. Тихомирова О. В. Ротавирусная инфекция. Особенности клинического течения и тактика терапии. Учебное пособие / О. В. Тихомирова. — СПб., 2005. — 80 с.

38. Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики ОРВИ в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей / А. А. Шульдяков, С. В. Петленко, М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб. — СПб., 2007. — 16 с.

Материал поступил в редакцию 10.02.2010 г.

УДК 616.28–008.14:616.8:615.2

© Н. Н. Петрова, 2010

## СРЕДСТВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

### Medical products for pharmacological correction of sensorineural hearing loss

Н. Н. Петрова

N. N. Petrova

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия*

*St.-Petersburg state medical academy named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia*

Контакт: Петрова Наталья Николаевна. mechnik@gmail.com

В работе представлен обзор литературы за последние 15 лет по проблеме фармакологической коррекции сенсоневральной тугоухости с учетом основных звеньев патогенеза. Представлены данные о современных наиболее перспективных классах лекарственных средств, используемых для фармакологической коррекции нарушений слуха, таких как ноотропы, антиоксиданты, антигипоксантами и другие. Особое внимание уделено основным фармакологическим эффектам, лежащим в основе протективного действия в отношении слухового анализатора.

**Ключевые слова:** сенсоневральная тугоухость; слух; лечение; антиоксиданты; антигипоксантами; ноотропы.

In this work is represent review of literature from last 15 years about problem of pharmacological correction of sensorineural hearing loss with the main links of pathogenesis. There are facts about modern perspective medicines which used for pharmacological correction hearing loss such as antihypoxants, antioxidants etc. There are positive and negative sides of this medicines. The mast attention is for pharmacological effects. This effects are in protective action with acoustic analyzer in protective action with acoustic analyzer.

**Key words:** sensorineural hearing loss; hearing; treatment; antihypoxants; antioxidants.

**П**роблема сенсоневральной тугоухости (СНТ) продолжает оставаться актуальной как в медицинском, так и в социальном отношении, поскольку слух является одной из важнейших функций организма, обеспечивающих развитие человека и его коммуникативную адаптацию в обществе [34]. Социальное значение обусловлено рядом факторов: преимущественно молодым возрастом пациентов, снижением способности к обычному общению, а также инвалидизацией пациентов при выраженных формах тугоухости и глухоты. Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние десятилетия в изучении сенсоневральной тугоухости, в лечении заболевания много

сложных вопросов, решаемых порой эмпирически. Сложность фармакологической коррекции СНТ обусловлена многообразием факторов, приводящих к поражению звукопринимающего аппарата внутреннего уха.

Консервативное лечение пока является основным методом лечения больных с сенсоневральной тугоухостью и основная роль в этом принадлежит медикаментозной терапии. Однако недостаточная эффективность медикаментозной терапии при поражении звукопринимающего аппарата в отношении восстановления функции слуха и устранения шума в ушах объясняет необходимость поиска новых методов лечения [28].

**Цель исследования.** Анализ литературных данных по медикаментозному лечению сенсоневральной тугоухости и характеристике отдельных групп лекарственных веществ, применяемых при данном заболевании.

Рассматривая патогенез заболевания, следует отметить, что анализ современных представлений о роли и физиологических функциях системы микроциркуляции позволяет обоснованно считать ее важнейшей составляющей в формировании СНТ [25]. Известно, что в основе патогенеза нарушений гемодинамики головного мозга, а соответственно и внутреннего уха, лежат изме-

нения липидного обмена [1, 15, 40]. Считается, что чем выше концентрация плазменных липидов, тем более выражены нарушения микроциркуляции [23, 29, 47]. Повышение вязкости крови, увеличение фибринообразования в мелких сосудах приводит к нарушению микроциркуляции во внутреннем ухе. Повышение уровня фибриногена плазмы может способствовать образованию гиперкоагуляционного состояния, что, вероятно, сказывается на патогенезе сенсоневральной тугоухости [38, 45].

С учетом патогенетических особенностей тугоухости в лечении используются медикаментозные препараты, улучшающие кровоснабжение внутреннего уха, церебральную гемодинамику и реологические свойства крови. Многочисленные исследования доказывают целесообразность проведения инфузионной терапии вазоактивными средствами с первого дня госпитализации пациента с острой нейросенсорной тугоухостью. Такие препараты, как винпоцетин, пентоксифиллин, церебролизин, пирацетам применяют в течение первых дней парентерально, постепенно переходя к пероральному использованию [18]. Для воздействия на сосудистую систему применяются также такие сосудорасширяющие средства как никотиновая кислота, папаверин, дибазол, и препараты, улучшающие мозговое кровообращение и микроциркуляцию (стугерон, кавинтон, трентал, танакан, предуктал).

Учитывая, что в результате изменений реологических свойств крови и гемостаза развивается гипоксическое состояние внутреннего уха [28, 40, 45], которое лежит в основе повреждения волосковых клеток и, в конечном итоге, приводит к гибели слуховых рецепторов [10, 11, 15, 24, 25], пациентам показано назначение антигипоксических средств. Гипоксическое состояние сопровождается усилением процессов липопероксидации, которые подтверждаются активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением активности антиоксидантной системы крови [22, 23, 28].

Механизм действия антигипоксантов сложен и недостаточно изучен. В реализации антигипоксического действия есть ряд моментов: снижение кислородного запроса за счет экономного использования кислорода, поддержание гликолиза и активация глюконеогенеза, стимуляция биосинтеза макроэргических соединений, поддержание структуры и активация биоэнергетических процессов в митохондриях при гипоксии, защита биологических мембран от свободнорадикального окисления. Антигипоксанты способны также ускорять репарационный и адаптивный синтез рибонуклеиновых кислот (РНК), ферментов, белков. Среди препаратов данной группы следует упомянуть гутимин, амтизол, олифен, цитохром С, реамберин, препараты янтарной кислоты,

витамин В<sub>6</sub>, аденозотрифосфат (АТФ), мексидол, триметазидин [3, 5, 9, 21].

В числе препаратов выбора в условиях гипоксии нервной ткани головного мозга для коррекции нарушения энергетического и обменного баланса представлены субстратные антигипоксанты, содержащие сукцинат [7, 16]. Янтарная кислота — активный антиоксидант направленного митохондриального действия [12]. Использование производных янтарной кислоты в коррекции энергометаболизма позволяет добиться восстановления NAD-зависимого участка цикла Кребса и активации альтернативных NADH— метаболических потоков (сукцинатокислородное окисление) [27]. Одной из лекарственных форм янтарной кислоты является сбалансированный комплексный препарат на ее основе — цитофлавин [8]. Цитофлавин представляет собой средство, обеспечивающее метаболическую защиту головного мозга при нарушениях кровообращения, поддерживающее внутриклеточный энергетический баланс, восполняющее энергетический дефицит в условиях церебральной ишемии [13]. Помимо янтарной кислоты, его активными компонентами являются рибоксин, рибофлавин и никотинамид, представляющие собой естественные метаболиты или ферменты, утилизируемые либо клеточными структурами, либо ферментами, коферментами или катализаторами ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях.

Весьма перспективны среди антигипоксантов мексидол и предуктал (триметазидин) — известные ангиопротекторы.

Подавляющее большинство антигипоксантов малотоксичны, не вызывают серьезных побочных эффектов и хорошо сочетаются с другими препаратами, обладают преимущественно профилактическим эффектом.

Антиоксиданты — это вещества, обладающие способностью вступать во взаимодействие с различными реактогенными окислителями (активными формами кислорода и другими свободными радикалами) и вызывать их частичную или полную инактивацию. Это одни из перспективных средств не только в лечении СНТ, но и при ряде других заболеваний и повреждений мозга [21]. Установлено экспериментально, что свободные радикалы играют важную роль в развитии тканевого поражения через разнообразные механизмы — перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран, микрососудистое поражение, формирование отека и другие [19, 36]. Поскольку эндогенная антиоксидантная защита не справляется с патологическим повреждением, требуется поступление дополнительных антиоксидантов извне [6]. Сегодня поиск и разработка новых антиоксидантов идет в двух направлениях: либо по пути изыскания более эффективных



природных антиоксидантов и получения их более активных производных и аналогов [37, 46, 49], либо по пути создания синтетических антиоксидантов и изучения антиоксидантных свойств препаратов из других фармакологических групп.

Перспективной группой препаратов являются производные 3-оксипиридина, среди которых наибольший интерес представляет мексидол — оригинальный отечественный препарат с антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Благодаря этим двум основным механизмам, мексидол обеспечивает ограничение разрушающего действия продуктов ПОЛ, стабилизацию биомембран клеток, сохранение их упорядоченной структурно-функциональной организации, в частности, липидного биослоя. Именно эти два механизма обеспечивают основные фармакологические эффекты: антиагрегационное, антистрессорное, противосудорожное, нейропротекторное, ноотропное, противогипоксическое и др. Он малотоксичен и практически не обладает побочными эффектами, что обеспечивает широкое применение мексидола в практике [4, 6, 17, 26].

Протективное действие бемитила и пробуккола при СНТ изучено на группе пациентов с измененным липидным профилем Е.Г. Шаховой [32]. Препарат пробуккол назначали по 0,25 г 2 раза в день (во время завтрака и ужина) в комплексном лечении. Бемитил назначали по 0,25 г 3 раза в день после еды в течение 15 дней в схеме традиционной терапии. Выявлено, что оба препарата приводили к улучшению слуха и способствовали нормализации метаболических процессов в организме. Бемитил — известное перспективное фармакологическое средство, обладающее мягким психостимулирующим действием. Кроме того, бемитил оказывает противоукачивающий эффект [2].

Е.Г. Шаховой (2008) проведено исследование действия препаратов производных нейромедиаторных аминокислот тормозного действия (тауфон, фенибут, глицин) при сенсоневральной тугоухости. Ее исследованиями показано, что применение в лечении больных СНТ препаратов тауфон, фенибут, глицин дает хороший терапевтический эффект: улучшает слух, нормализуются надпороговые тесты, мозговое кровоснабжение. Особенно важно, что включение в схему лечения фенибута, глицина и тауфона способствует повышению качества жизни за счет снижения роли эмоциональных проблем и улучшения показателей психического здоровья, социального взаимодействия и снижения выраженности депрессивной симптоматики.

Широкое применение в медицине нашел еще один перспективный класс, включающий ноотропы. Ноотропные препараты — фармакологические агенты, приостанавливающие

нейродегенеративные изменения в тканях мозга, обладающие способностью оказывать антиоксидантное действие и проявлять антагонизм с активаторами глутаматных рецепторов (NMDA, AMPA). Такой набор эффектов позволяет говорить о веществах, защищающих центральную нервную систему (ЦНС) от воздействия различных агрессивных факторов [31]. Ноотропы обладают высокой эффективностью в процессе нормализации энергетического обмена, повышения толерантности мозга к различным повреждающим воздействиям. Их успешно применяют при различных нарушениях функций мозга, так как они обладают способностью активизировать пластические процессы в ЦНС, положительно влияют на метаболические процессы в нервной ткани [30]. Основные механизмы действия этих препаратов сводятся к следующему: ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и повышение ее усвояемости клетками различных отделов мозга; улучшение обмена нуклеиновых кислот в нервных клетках; усиление церебральной холинергической проводимости; стабилизация клеточных мембран и нормализация жидкостных свойств мембран за счет увеличения синтеза фосфолипидов и белков нервных клеток; защита клеточных мембран путем ингибирования лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов; улучшение интегративной деятельности мозга [20]. Ноотропы оказывают влияние на основные нейромедиаторные синаптические системы — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМК-ергическую, глутаматергическую [6]. Препараты ноотропного действия в комбинации с адаптогенами и антигипоксантами рекомендуются для повышения резистентности и ранней активации адаптивных механизмов, так как их действие способствует восстановлению межклеточных связей и высокодифференцированных особенностей тканей, метаболического и информационного обмена, селективных функций клеточных барьеров [35]. Из данной группы препаратов наибольший интерес представляет нооглютил.

Церебропротективным действием обладают блокаторы кальциевых каналов, в частности, нимодипин. Помимо церебропротективного действия, эффективность препарата обусловлена антиоксидантным и вазодилаторным механизмами. Нимодипин достоверно снижает риск развития ишемии при ангиоспазме [42, 48]. Препарат используется при тяжелых черепно-мозговых травмах (ЧМТ) в дозировке 0,5-1,0 мг/ч внутривенно, с увеличением дозы при хорошей переносимости. Действие нимодипина при СНТ изучено экспериментально Boettcher F.A. (1998). Однако, к сожалению, нимодипин обладает большим количеством

неблагоприятных реакций, что ограничивает его применение в клинике [39].

Таким образом, в основе дезорганизации структур и функций внутреннего уха лежит активация процессов липопероксидации, что приводит к развитию ишемии, гипоксии, расстройствам кислотно-основного состояния. Сказанное позволяет считать целесообразным включение в комплексную терапию сенсоневральной тугоухости антигипоксантов, антиоксидантов, мембранопротекторов, ноотропов, а также делает актуальным поиск новых препаратов указанных классов для лечения сенсоневральных нарушений слуха.

#### Литература

1. Альтшулер М. Ю. Механизмы тромбогенеза у больных с метаболическим синдромом. Атеротромбоз – проблема современности / М. Ю. Альтшулер. – М., 2001. – 197 с.
2. Бемитил повышает статокINETическую устойчивость человека / Л. А. Глазников и др. // Психофармакол. и биол. наркол. – 2002. – Т. 2, № 1–2. – С. 225–230.
3. Ващенко В. И. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее будущее / В. И. Ващенко, К. П. Хансон, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 27–37.
4. Влияние производных 3-оксипиридина на постишемические нарушения ауторегуляторных реакций мозговых сосудов / В. Е. Погорелый и др. // Экспер. и клин. фармакол. – 1997. – Т. 60, № 4. – С. 22–24.
5. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / Н. П. Чеснокова и др. // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 8. – С. 18–25.
6. Воронина Т. А. Новые направления поиска ноотропных препаратов / Т. А. Воронина // Вестн. РАМН. – 1998. – Т. 311. – С. 16–21.
7. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
8. Журавский С. . Место цитофлавина в слухоулучшающей терапии при хронической сенсоневральной тугоухости / С. Г. Журавский, М. Г. Романцов // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 9. – С. 15–19.
9. Зарубина И. В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний / И. В. Зарубина // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 19–28.
10. Золотова Т. В. Новые подходы к лечению и профилактике сенсоневральной тугоухости по материалам Ростовской ЛОР клиники / Т. В. Золотова // I Межрегиональная науч.-практ. конф. оторинолар. ЮФО: Тез. докл. Ростов-на-Дону, 2004. – С. 49–53.
11. Золотова Т. В. Дифференцированный подход к лечению сенсоневральной тугоухости / Т. В. Золотова. // Автореф. дис.... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2004. – 42 с.
12. Ивницкий Ю. Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма / Ю. Ю. Ивницкий, А. И. Головкин, Г. А. Софронов. – СПб., 1998. – 56 с.
13. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином / В. В. Бульон и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2000. – Т. 120, № 2. – С. 149–151.
14. Косарев В. В. Профессиональные нарушения слуха: лекция для врачей / В. В. Косарев, Н. В. Еремина. – Самара: Самарский гос. мед. универс., 1998. – 47 с.
15. Крюков А. И. Ангиогенная кохлеовестибулопатия / А. И. Крюков, Н. А. Петухова. – М.: Медицина, 2006. – 252 с.
16. Ливанов Г. А. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями / Г. А. Ливанов, В. В. Мороз, Б. В. Батоцыренов // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 3. – С. 51–54.
17. Моренко В. М. Клиническое обоснование использования препарата «мексидол» в лечении больных сенсоневральной тугоухостью / В. М. Моренко, Т. В. Дроздова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение. – 2006. – С. 60–61.
18. Морозова С. В. Нейросенсорная тугоухость: основные принципы диагностики и лечения / С. В. Морозова // Рос. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, № 15. – С. 15–18.
19. Мухин А. Фармакологическое лечение острой травмы головного мозга / А. Мухин // Рос. мед. журнал. – 1997. – Т. 5, № 8. – С. 533.
20. Нурмхаматов Р. Ноотропные препараты в современной неврологии / Р. Нурмхаматов // Рос. мед. журнал. – 1999. – Т. 7, № 9. – С. 438–440.
21. Новиков В. Е. Средства фармакологической коррекции при черепно-мозговой травме / В. Е. Новиков, К. Н. Кулагин // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 2–13.
22. Особенности гемодинамики головного мозга при ангиогенных кохлеовестибулопатиях и липидном дистресс-синдроме (сообщение 2 - радионуклидная диагностика) / А. И. Крюков [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2003. – № 2. – С. 8–11.

23. Пальчун В.Т. Коррекция нарушений метаболизма печени при нейросенсорной тугоухости методом квантовой гемотерапии / В.Т. Пальчун, Н.А. Петухова // Вестн. оторинолар. — 2001. — № 4. — С. 4–9.
24. Петрова Н. Н. Нарушения слуха при действии вибрации (клинико-экспериментальное исследование) / Н. Н. Петрова // Автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 1992. — 20 с.
25. Петухова Н.А. Квантовая гемотерапия нейросенсорной тугоухости / Н. А. Петухова. — М., 2000. — 153 с.
26. Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии / В. Е. Погорелый [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. — 1999. — Т. 62, № 5. — С. 15–17.
27. Румянцева С. А. Антиоксидантная терапия цитофлавином инфарктов головного мозга / С.А. Румянцева, О.Р. Кузнецов, В.Н. Евсеев // Альманах анестезиологии и реаниматологии. — 2003. — № 3. — С. 43–44.
28. Сичкарева Т. А. Роль плазмафереза в лечении пациентов с сенсоневральной тугоухостью / Т. А. Сичкарева, В.В. Вишняков, Д. Е. Кутепов // Вестн. оторинолар. — 2009. — № 3. — С. 34–36.
29. Фармакотерапевтический справочник сурдолога-оториноларинголога / А. И. Лопотко [и др.]. — СПб, 2004. — 408 с.
30. Федин А. И. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: методические указания / А. И. Федин, С. А. Румянцева. — М.: Интермедика, 2002. — 256 с.
31. Шабанов П. Д. Адаптогены и антигипоксиканты / П. Д. Шабанов // Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 50–80.
32. Шахова Е. Г. Антиоксидантные препараты в комплексном лечении сенсоневральной тугоухости / Е. Г. Шахова // Вестн. оторинолар. Приложение. — 2007. — № 5. — С. 305–306.
33. Шахова Е. Г. Нейромедиаторные аминокислоты и сенсоневральная тугоухость / Е. Г. Шахова // Рос. Оторинолар. — 2008. — № 1. — С. 174–179.
34. Шулаев А. В. Медицинские, социальные, экономические и психологические проблемы нарушения слуха среди населения Республики Татарстан / А. В. Шулаев // Городское здравоохранение. — 2008. — № 2. — С. 31–33.
35. Янов Ю. К. Средства комплексной фармакотерапии при тяжелой травме головного мозга и ЛОР-органов / Ю. К. Янов, А. Т. Гречко, Л. А. Глазников // Военно-мед. журн. — 1999. — Т. 320, № 12. — С. 20–23.
36. Яснецов В. В. Фармакотерапия отека головного мозга / В. В. Яснецов, В. Е. Новиков. — М.: ВИНТИ, 1994. — 194 с.
37. 2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-ols as analogues of alfa-tocopherol that inhibit in vitro and ex vivo lipid autoxidation and protect mice against central nervous system trauma/ J. M. Grisar et al. // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38, № 3. — P. 453–458.
38. Browning G. G. Clinical otology and audiology / G. G. Browning. — London: Butterworths, 1986. — 230 p.
39. Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury / J. Langham et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — № 2. — P. 560–565.
40. Cost-effectiveness of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Forecasting the Incremental Benefits of Preventing Coronary and Cerebrovascular Events / S.A. Grover et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159, № 6. — P. 593–600.
41. Effects of a-tocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs / F. Hou [et al.] // Hearing Research. — 2003. — Vol. 179, № 1–2. — P. 1–8.
42. Effects of nimodipine on changes on endothelial after head injury in rabbits / G. Shen et al. // Chin. J. Traumatol. — 2001. — Vol. 4, № 3. — P. 172–174.
43. Effects of nimodipine on noise-induced hearing loss / F. A. Boettcher [et al.] // Hearing Research. — 1998. — Vol. 121, № 1–2. — P. 139–146.
44. Glutathione limits noise-induced hearing loss / Y. Ohinata [et al.] // Hearing Research. — 2000. — Vol. 146, № 1–2. — P. 28–34.
45. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss / M. Suckfull [et al.] // Otol. Neurotol. — 2002. — Vol. 23, № 3. — P. 309–311.
46. Inci S. Time-level relationship for lipid peroxidation and the protective effect of alpha-tocopherol in experimental mild and severe brain injury / S. Inci, O. E. Ozcan, K. Kilink // Neurosurgery. — 1998. — Vol. 43, № 2. — P. 330–335.
47. Packard C. Proceedings of the XVI international congress of clinical chemistry / C. Packard. — London, 1996. — P. 18.
48. Posttraumatic vasospasm and its treatment with nimodipine / R. Abraszco [et al.] // Neurol. Neurochir. Pol. — 2000. — Vol. 34, № 1. — P. 113–120.

49. Protective effect of a novel vitamin E derivative on experimental traumatic brain edema in rats-preliminary study / Y. Ikeda et al. // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2000. — Vol. 76. — P. 343–345.

50. Role of glutathione in protection against noise-inducend hearing loss / T. Yamasoba et al. // *Brain. Research.* — 1998. — Vol. 784, № 1–2. — P. 82–90.

Материал поступил в редакцию 20.05.2010 г.



УДК 616.988—08:616.36—002

© Коллектив авторов, 2010

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ HCV-ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

### Modern approach to HCV-infection treatment

Т. В. Сологуб<sup>1</sup>, М. Г. Романцов<sup>1</sup>, Н. А. Семеняко<sup>1</sup>,  
С. Н. Коваленко<sup>2</sup>, А. Л. Коваленко<sup>2</sup>, Д. С. Суханов<sup>1</sup>

T. V. Sologub,<sup>1</sup> M. G. Romantsov,<sup>1</sup> N. A. Semyako,<sup>1</sup>  
S. N. Kovalenko,<sup>2</sup> A. L. Kovalenko,<sup>2</sup> D. S. Sukhanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская государственная академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>St.-Petersburg state medical academy named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Scientific-Technological Pharmaceutical Firm «POLYSAN», St.-Petersburg, Russia

Контакт: Сологуб Тамара Васильевна. tomasologub@rambler.ru

Обсуждаются вопросы иммунопатогенеза вирусного гепатита С, акцентируется внимание на повышенной продукции Th1 цитокинов, обеспечивающих активную защиту организма от HCV. Представлены современные подходы к терапии хронического гепатита С, описанные в литературе, а также собственные данные авторов, включающие проведение пациентам «тройной терапии» с использованием иммуномодуляторов (циклоферона в инъекционной и таблетированной форме, галавита и дерината) различного механизма действия. Проведена сравнительная оценка эффективности терапии. Показано, что циклоферон у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита является препаратом выбора. Описана клинико-лабораторная эффективность метаболитического гепатопротектора с антиоксидантной активностью — ремаксола. Его высокая эффективность в сочетании с хорошей переносимостью (побочные эффекты, требующие отмены препарата встречались только в 0,3% случаев) и минимальным риском отсутствия наступления биохимической ремиссии позволяет расценивать ремаксол как высокоэффективный метаболитический гепатопротектор для патогенетической терапии хронических гепатитов.

**Ключевые слова:** гепатит; лечение; иммунопатогенез; риск благоприятных и неблагоприятных исходов заболевания; биоптат печени.

Problems of viral hepatitis C immunopathogenesis are discussed. Special attention is paid to the increased Th1 cytokine production, providing active

protection of the body against HCV. Modern approaches to therapy of chronic hepatitis C, described in the literature, as well as own data of the authors including patient “thrice therapy” with the use of immunomodulators (cycloferon in a form of injections and tablets, galavit and derinat) of different mechanism of action, are presented. Comparative evaluation of the therapy efficiency is made. Cycloferon was shown to be the drug of choice on the background of viral hepatitis in drug addicts. Clinical-laboratory efficiency of remaxol — metabolic hepatoprotector with antioxidant activity — is described. Its high efficiency in combination with good tolerance (side effects requiring discontinuation of the drug were registered in 0,3 % of cases) and minimum risk of the absence of biochemical remission allows to regard remaxol as a highly effective metabolic hepatoprotector for pathogenetic therapy of chronic hepatitis.

**Key words:** hepatitis; treatment; immunopathogenesis; risk of favorable and unfavourable disease outcomes; liver biopate.

Хронический гепатит С (ХГС) является прогрессирующим заболеванием с переходом в цирроз и карциному печени, его распространенность составляет от 3% (колебания от 0,3% до 14,5%) до 5% в популяции. В России заболеваемость гепатитом С составляет приблизительно 12 человек на 100 000 населения [7, 9, 17, 41]. Для лечения больных в качестве стандарта терапии широко используется интерферон альфа-2а. Лучше поддаются лечению больные, инфицированные вирусами с генотипами 1а и 2а, чем больные, инфицированные вирусом с генотипом 1b. Максимальные результаты терапии достигаются при лечении больных с невысоким уровнем виремии и гиперферментемии. Эффективность терапии HCV-инфекции невелика и связана с высокой частотой развития нежелательных побочных эффектов [4, 27, 33, 38, 45, 47, 52]. «Золотым стандартом» лечения ХГС считается терапия, предусматривающая введение альфа-интерферона 3 раза в неделю в комбинации с ежедневным приемом рибавирина в течение 6-12 месяцев (в дозе 800-1200 мг, в зависимости от массы тела больного) [24, 25, 35].

Терапия хронического гепатита С постоянно совершенствуется, предлагаются новые лекарственные препараты и комбинации лекарственных средств, принадлежащих разным фармакологическим группам [20, 34, 42, 44, 46, 56]. С целью повышения эффективности лечения ХГС рекомендуется применение пегилированных интерферонов в комбинации с рибавирином [31, 32, 53]. Однако, наряду с улучшением эффективности лечения ХГС, применение пегилированных интерферонов приводит к резкому увеличению осложнений, что снижает мотивацию пациентов на лечение [21, 28, 29, 30, 36].

Цитолиз гепатоцитов связан не с активной репродукцией вируса или действием его белков на клеточные функции, а с характером иммунного ответа. Развитие воспалительного

процесса в печени и презентация вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов приводят к активации иммунных реакций, направленных на лизис зараженных клеток, а элиминация вируса определяется типом иммунного ответа. Именно дисбаланс между Th1- и Th2-ответом на HCV инфекцию ответственен за течение заболевания. Повышенная продукция Th1-цитокинов (ИФН- $\gamma$  и ФНО) необходима для активной защиты от HCV, а Th2-цитокины, подавляя иммунные реакции, обеспечивают хронизацию инфекционного процесса. Мутационная изменчивость вируса в процессе развития инфекционного процесса связана с рецидивами заболевания, когда идет активная репликация вируса, ведущая к тому, что продуцируемые антитела не способствуют остановке вирусной репродукции, препятствуя

кации вируса в клетке [12, 14, 48, 50]. В первом случае IL-2 и гамма-интерферон ( $\gamma$ -ИФН) активируют NK-клетки и цитотоксические лимфоциты, которые, определив клетку как чужеродную, вводят в нее растворимые белки (протеолитические и липолитические ферменты), приводящие к гибели клетки. Во втором случае активируются интерфероны, которые, взаимодействуя со своим рецептором, передают сигнал ядру клетки. Включаются гены, кодирующие белки, ингибирующие репликацию вируса и блокирующие через соответствующие клеточные рецепторы синтез вируса в клетке [5, 14, 50, 56].

Регуляторный фактор интерферона фосфорилируется и перемещается в ядро, инициируя транскрипцию интерферона через образование интерферонстимулирующего ген-фактора-3. Связываясь с дсРНК, интерферон инициирует активность геликаз, активирующих цитоплазматические киназы, индуцирует антивирусные гены, ингибирующие репликацию вируса, трансляцию, индуцирует апоптоз, а, связываясь промотором гена интерферона, стимулирует его транскрипцию [4, 12, 34, 43]. Таким образом, индуцируется «противовирусное состояние», характеризующееся не только подавлением вирусной репликации, но и способностью лизировать инфицированные вирусом клетки. Множественность механизмов инактивации противовирусных эффектов интерферонов и продуктов его индукции в инфицированных клетках свидетельствует о том, что HCV высоко адаптирован к реакциям неспецифического иммунного ответа. В условиях различного уровня экспрессии вирусспецифических белков вирус может подавлять систему клеточной защиты или «ускользнуть» от действия реакций иммунного ответа. Важную роль как в устойчивости к интерферонотерапии, так и в хронизации инфекционного процесса, играет ИЛ-8. Он, как антагонист  $\alpha$ -ИФН, способен подавлять противовирусную защиту [12, 33, 35, 40].

Интерферон II типа ( $\gamma$ -ИФН) влияет на процессы клеточного иммунитета, как неспецифического, так и специфического, поэтому он и получил название «иммунный интерферон». Его ген локализован в 12-й хромосоме и обнаружен на CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-лимфоцитах. Под влиянием интерферона-гамма Т-лимфоциты синтезируют ИЛ-2, ИЛ-12, другие цитокины, потенцирующие Th1-клеточный иммунный ответ [5, 11, 14, 23, 56].

Знание иммунопатогенеза хронического гепатита С позволяет проводить коррекцию цитокинового статуса, что может быть весьма эффективным в отношении снижения частоты реци-

эффективной презентации вирусных антигенов [5, 10, 11, 12, 14, 19, 43].

Становится совершенно очевидно, что эффективность терапии больных ХГС можно повысить включением в стандартную терапию иммуотропных препаратов, модулирующих иммунный ответ. Улучшение эффективности лечения достигается стимулированием выработки цитокинов Th1-иммунного ответа, минимизируя при этом побочные реакции противовирусной терапии. Дополнительные возможности эффективной терапии связывают с индивидуальным подбором дозы препарата для каждого конкретного больного [7, 10, 13, 15, 17, 23, 37, 39].

Особенностью противовирусного иммунитета при хроническом гепатите С является защита организма от внутриклеточного патогена, что реализуется уничтожением инфицированных вирусом клеток и/или нарушением репликации вируса. Взаимодействуя со своим рецептором, передают сигнал ядру клетки. Включаются гены, кодирующие белки, ингибирующие репликацию вируса и блокирующие через соответствующие клеточные рецепторы синтез вируса в клетке [5, 14, 50, 56].

Особенностью противовирусного иммунитета при хроническом гепатите С является защита организма от внутриклеточного патогена, что реализуется уничтожением инфицированных вирусом клеток и/или нарушением репликации вируса. Взаимодействуя со своим рецептором, передают сигнал ядру клетки. Включаются гены, кодирующие белки, ингибирующие репликацию вируса и блокирующие через соответствующие клеточные рецепторы синтез вируса в клетке [5, 14, 50, 56].

В рандомизированных клинических исследованиях [13, 15, 17] показан синергидный эффект  $\alpha$ -интерферона и иммуномодулятора с противовирусной активностью — циклоферона, позволяющего поддерживать у пациента постоянный уровень эндогенного интерферона в крови, в лечении не только хронического гепатита В, но и хронического гепатита С. Обследовано 86 мужчин в возрасте 16–30 лет ( $22,6 \pm 0,8$  лет) с верифицированным диагнозом «хронический вирусный гепатит С; 1b генотип, фаза репликации (RNA HCV +)», с длительностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет, при уровне АЛТ в 1,5–5 раз больше нормы. В соответствии с методикой рандомизации (метод «конвертов») сформированы 2 группы пациентов. В первой группе пациентов ( $n=43$ ) проводилась стандартная терапия:  $\alpha 2$ -интерферон (3 млн МЕ на  $m^2$  1 раз в сутки подкожно 3 раза в неделю) и рибавирин (800–1200 мг/сутки ежедневно) в течение 48 недель. Во второй группе ( $n=43$ ) дополнительно к стандартной терапии ( $\alpha 2$ -интерферон + рибавирин) пациенты получали циклоферон (перорально 1 раз в сутки по 600 мг два дня подряд, а затем 3 раза в неделю) в течение 48 недель. Клиническая картина репликативной фазы хронического вирусного гепатита С характеризовалась мягким течением и неярко выраженной симптоматикой. Пациенты активно жалоб не

предъявляли, они выявлялись только при целенаправленном опросе у 87% больных.

По окончании 3-месячного курса лечения 15,4% больных, получавших стандартную противовирусную терапию (1-я группа) обращали внимание на улучшение самочувствия и исчезновение астеновегетативных симптомов, однако 36 (42,8%) пациентов предъявляли жалобы на снижение физической активности, 7 (8,3%) больных отмечали ухудшение самочувствия со снижением трудоспособности. Пациенты 2-й группы (69,2%), получавшие «тройную» терапию, чувствовали себя лучше, а 42,0% больных отмечали повышение работоспособности. Больным с отрицательным эффектом терапии (на этапе 3-месячного наблюдения) проводилась коррекция лечения (назначался 12,5% раствор циклоферона и пегинтерферон).

Антивирусный ответ в этот же срок отсутствовал у 11 (27,5%) пациентов 1-й группы, получавших стандартную терапию и у 14 (34,1%) больных 2-й группы, получавших тройную терапию. Устойчивый вирусологический ответ (стабильная ремиссия через 24 недели после начала терапии) наблюдался у 56,3% больных, получавших стандартную комбинацию (α-интерферон+рибавирин) и у 68,3% больных 2-й группы, получавших дополнительно стандартной терапии таблетки циклоферона (табл. 1).

Таблица 1

*Эффективность шестимесячной противовирусной терапии больных ХГС*

Наблюдаемые группы больных и получаемые ими препараты	Число пациентов	Установлена ремиссия, абсолютное число, процент
1-я группа, α-интерферон+рибавирин	32	низкая (ИГА=4–8 баллов) у 11 (61,1%) и 12 (57,1%), умеренная (ИГА=9–12 баллов) — у 4 (22,2%) и 5 (23,8%) больных, соответственно, в двух группах (9,8 и 8,5 из 40 (87,5%)) больных выявлен слабый фиброз (ГИС=1 балл), а у 4 — выраженный фиброз (ГИС=3 балла). Гистологическое улучшение (снижение активности по шкале Knodell на 2 балла) отмечалось у 12 (37,5%) человек, получавших стандартную терапию и у 24 (58,5%), получавших тройную терапию с циклофероном. Снижение активности по шкале Knodell на 3–4 балла наблюдалось у 7 (21,9%) человек в 1-й группе и у 12 (29,3%) больных во 2-й группе, при отсутствии прогрессирования фиброза.
2-я группа, α-интерферон+рибавирин+циклоферон	41	низкая (ИГА=4–8 баллов) у 11 (61,1%) и 12 (57,1%), умеренная (ИГА=9–12 баллов) — у 4 (22,2%) и 5 (23,8%) больных, соответственно, в двух группах (9,8 и 8,5 из 40 (87,5%)) больных выявлен слабый фиброз (ГИС=1 балл), а у 4 — выраженный фиброз (ГИС=3 балла). Гистологическое улучшение (снижение активности по шкале Knodell на 2 балла) отмечалось у 12 (37,5%) человек, получавших стандартную терапию и у 24 (58,5%), получавших тройную терапию с циклофероном. Снижение активности по шкале Knodell на 3–4 балла наблюдалось у 7 (21,9%) человек в 1-й группе и у 12 (29,3%) больных во 2-й группе, при отсутствии прогрессирования фиброза.

Необходимо отметить, что в период с 3 до 6 месяцев отказалось продолжать лечение 14 пациентов 1-й группы. Причиной отказа от продолжения терапии явилось появление побочных эффектов терапии: депрессивная симптоматика, снижение уровня качества жизни в виде астенической усталости, болевых ощущений, трудности в выполнении обычных повседневных дел, невозможности функционировать в привычном для пациентов режиме.

Нейтропения (менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечалась у 1 пациента 1-й группы, что потребовало временного снижения дозы рибавирина. Уровень тиреотропного гормона повысился у 4 больных 1-й группы (12,5%), у 1 (3,1%) пациента был выявлен аутоиммунный тиреоидит, потребовавший отмены противовирусной терапии. Лечение прекращено 14 (32,6%) пациентам 1-й группы: у 1 больного — аутоиммунный тирео-

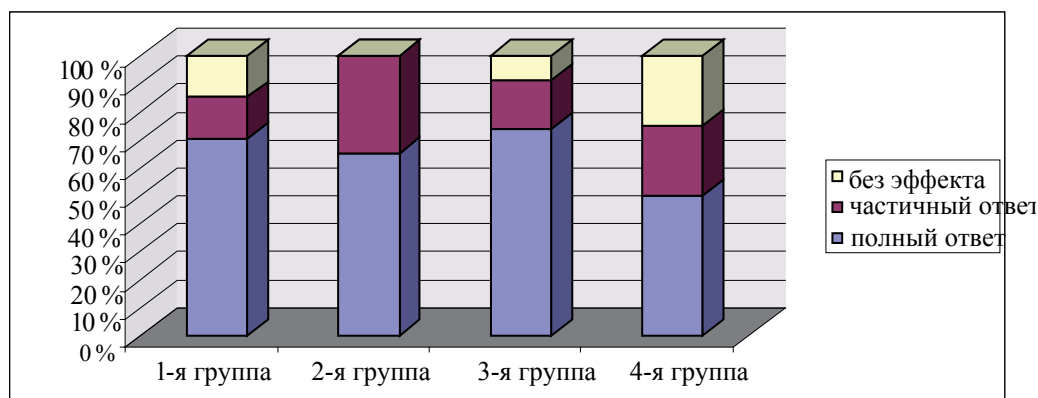
идит, у 2-х — цитопенический синдром, а 6 человек — самостоятельно прекратили лечение раньше срока (2 — из-за выраженного снижения веса, одна из-за выпадения волос, а 3 пациента — из-за усиления депрессивной симптоматики, не приводящей к улучшению качества жизни на фоне проводимого лечения). Во 2-й группе пациентов, дополнительно получавших циклоферон, все завершили полный курс лечения. Среди больных 2-й группы у 5 (11,6%) человек отмечено обострение сопутствующей гастродуоденальной патологии, у 1 выявлен аутоиммунный тиреоидит. Этим больным противовирусная терапия была продолжена. Снижение массы тела колебалось от 5 до 12 кг. Выпадение волос регистрировалось у 45,5% больных, получавших стандартную терапию и лишь у 22,8%, получавших терапию с циклофероном. Этот симптом купировался применением шампуней с цинком. У больных со стойким вирусологическим и биохимическим ответом (стабильная ремиссия) признаков рецидива HCV-инфекции не отмечено в течение 12 месяцев после окончания терапии.

Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 40 больных (у 18 из 1-й и у 22 больных — из 2-й группы). По данным пункционной биопсии печени нами подтверждено антифибротическое действие проводимой терапии, а также высокая противовирусная активность препаратов, даже у тех больных, у которых полная ремиссия (биохимическая и вирусологическая) не была достигнута. Минимальная степень активности (ИГА=1–3 балла)

установлена у 3 (16,6%) и 4 (19,0%) больных, низкая (ИГА=4–8 баллов) у 11 (61,1%) и 12 (57,1%), умеренная (ИГА=9–12 баллов) — у 4 (22,2%) и 5 (23,8%) больных, соответственно, в двух группах (9,8 и 8,5 из 40 (87,5%)) больных выявлен слабый фиброз (ГИС=1 балл), а у 4 — выраженный фиброз (ГИС=3 балла). Гистологическое улучшение (снижение активности по шкале Knodell на 2 балла) отмечалось у 12 (37,5%) человек, получавших стандартную терапию и у 24 (58,5%), получавших тройную терапию с циклофероном. Снижение активности по шкале Knodell на 3–4 балла наблюдалось у 7 (21,9%) человек в 1-й группе и у 12 (29,3%) больных во 2-й группе, при отсутствии прогрессирования фиброза.

Лечение больных ХГС с помощью лекарственных средств, включенных в стандарт лечения, сопряжено с множеством нежелательных эффектов [15, 17, 21, 28, 30, 38]. В связи с этим, раннее выявление пациентов, у которых лечение может оказаться неэффективным, позволит избежать нежелательных реакций, повысить эффективность лечения, улучшив качество жизни больных. Для повышения эффективности противовирусной терапии необходимым условием является разработка новых этиотропных препаратов, либо включение в схему лечения дополнительных препаратов, обеспечивающих больший терапевтический эффект и улучшающих пере-





носимость стандартных схем лечения, а индивидуальный подбор препарата, персонализированные схемы лечения, оптимальный курс и длительность терапии позволят добиться максимального виру-

сологического ответа в каждом отдельном случае [1, 2, 7, 17].

Методом амперометрического титрования, в зависимости от изменения величины SH-групп и коэффициента SH/SS, проведен подбор доз препаратов каждому больному [17]. Под наблюдением находились 180 пациентов с верифицированным диагнозом «хронический гепатит С», из них — 112 мужчин и 68 женщин. Средний возраст  $33,08 \pm 2,34$  лет.

Способ индивидуального подбора лекарственных препаратов включает культивирование цельной гепаринизированной крови в течение 1 часа при  $37^\circ\text{C}$  с тестируемыми препаратами, вводимыми в кровь в дозе, соответствующей 1:5000 от терапевтической. Определение соотношения SH/SS-групп в крови больного после культивирования, определение количества SH-групп амперометрическим титрованием раствора нитрата серебра, определение SS-групп осуществляют на основании падения тока после внесения гипосульфита натрия, выбор оптимального препарата — по определению наибольшего соотношения SH/SS-групп в пределах 2,6 — 4.

Увеличение содержания SH-групп (на 10% и более) и увеличение коэффициента SH/SS (в 1,5 — 2 раза) в результате инкубирования крови больных с препаратами, в сравнении с контрольными значениями, квалифицировалось нами как высокая чувствительность пациентов к препарату. Снижение содержания SH-групп более чем на 10% с уменьшением коэффициента SH/SS расценивалось как отсутствие чувствительности пациента к данной дозе препарата.

У больных ХГС имеются существенные изменения в системе антиоксидантной защиты (АОС). Так, у 153 (85,0%) пациентов, выявлено повышение более чем в 4 раза уровня небелковых SS-групп в крови, по сравнению со здоровыми лицами. У 82,2% обследованных больных наблюдали повышение небелковых SH-групп (до  $2,64 \text{ мМ/л}$ ), при среднем значении показателя в  $2,24 \pm 0,4 \text{ мМ/л}$ . Изменения, выявленные в тиолдисульфидной системе, свидетельствуют о нарастании процессов окисления в клетке на фоне повышения (в 1,5

раза) перекисного окисления липидов, при среднем значении показателя  $0,12 \pm 0,02 \text{ М/л}$ . Изменения наблюдались и в ферментном звене антирадикальной защиты: повышение (от 42,35 ед.акт./г-сек. до 75,22 ед.акт./г-сек) активности СОД у 80,6% обследованных, снижение активности каталазы у 74,4% больных ХГС. Выявленные изменения показателей АОС указывают на усиление интенсивности окислительных процессов и повышение активности ферментного звена АОС у больных ХГС.

Повышение содержания SH-групп на 10% и более, по сравнению с контрольными значениями, после инкубации крови с циклофероном в дозе 500 мг (4,0 мл 12,5% раствора), отмечено у 35,7% больных, с галавитом — у 37,1%, с деринатом — у 40,71% обследованных.

Рандомизацию больных проводили, применяя «метод конвертов» с разделением больных на 4 группы. 1-ю группу составили 50 больных ХГС, которым, кроме стандартной терапии ИФН- $\alpha$  и рибавирином, назначен циклоферон в оптимально подобранной дозе 500 мг (4,0 мл 12,5% раствора). 2-ю группу составили 45 больных ХГС, которым, наряду с ИФН- $\alpha$  и рибавирином, назначался галавит в дозе 100 мг через день. В 3-ю группу вошли 45 больных, которым, наряду с ИФН- $\alpha$  и рибавирином, назначался деринат в дозе 5 мл 1,5% раствора. 4-ю (контрольную) группу составили 40 больных ХГС, получавших только стандартную терапию ИФН- $\alpha$  и рибавирином без добавления третьего препарата. Эффективность терапии оценивалась установлением «быстрого» (через 1 месяц от начала терапии), «раннего» (через 3 месяца от начала терапии) и «стойкого» (через 6 месяцев от начала терапии при 2-ом и 3-ем генотипе HCV-инфекции и через 12 месяцев от начала терапии при 1-ом генотипе HCV-инфекции) вирусологических ответов. В последующем продолжалось наблюдение за пациентами для оценки устойчивого вирусологического ответа через 6-12 месяцев после окончания терапии. Оценивая динамику цитолитического синдрома у больных ХГС 1-го генотипа HCV, получавших различные препараты, установлено, что к окончанию терапии у всех больных, получавших галавит, отмечены нормальные показатели АЛТ;



в группе больных, получавших деринат — в 91,3% случаев; циклоферон — в 92,6% случаев; а у пациентов контрольной группы — в 83,3% случаев.

Сравнивая эффективность терапии (рис. 1) больных ХГС (1b генотип HCV) отмечены ее особенности. У больных, получавших в качестве третьего препарата циклоферон (1-я группа), полный ответ на терапию составил 70,0%, у получавших в качестве третьего препарата галавит (2-я группа) — 64,4%, деринат (3-я группа) — 73,3%, а у пациентов контрольной группы (4-я) полный ответ на терапию был зафиксирован только в 50,0% случаев.

Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии больных HCV-инфекцией, получавших иммуномодуляторы

Одним из наиболее распространенных способов выражения эффективности лекарственного препарата является оценка его влияния на риск возникновения благоприятного/неблагоприятного исхода заболевания. Одним из наиболее распространенных показателей, как считает T.L. Char, является относительный риск и снижение риска. Относительный риск (RR) определяется как отношение риска наступления исхода в группе применения изучаемого лекарственного средства к риску наступления исхода у больных контрольной

группы или группы сравнения. Вероятность наступления благоприятного исхода у больных, получавших циклоферон ( $RR=0,384$ ) выше, против пациентов, получавших стандартную терапию (интерферон+рибавирин) ( $RR=0,247$ ), при этом величина относительного риска (RR) составила 1,55 ( $> 1/0$ ), что указывает на достоверное преобладание благоприятного исхода заболевания у больных в исследуемой группе.

Наступление стабильной ремиссии (благоприятный исход заболевания), рассчитанное у больных, получавших в качестве третьего препарата один из иммуномодуляторов (циклоферон, галавит, деринат) показало, что благоприятный исход заболевания более вероятен у пациентов, получавших циклоферон ( $RR_{1-2}=1,2$ ;  $RR_{1-3}=1,06$ ), в сравнении с теми, кто получал галавит и деринат, поскольку у больных контрольной группы показатель  $RR_{1-4}=1,74$ .

Интерферонотерапия сопровождается известными нежелательными побочными эффектами. Реже регистрировались гриппоподобный и депрессивный синдромы у пациентов, получавших циклоферон, а их проявления были менее выражены, чем у больных контрольной группы. У больных, получавших деринат, реже регистрировалась анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

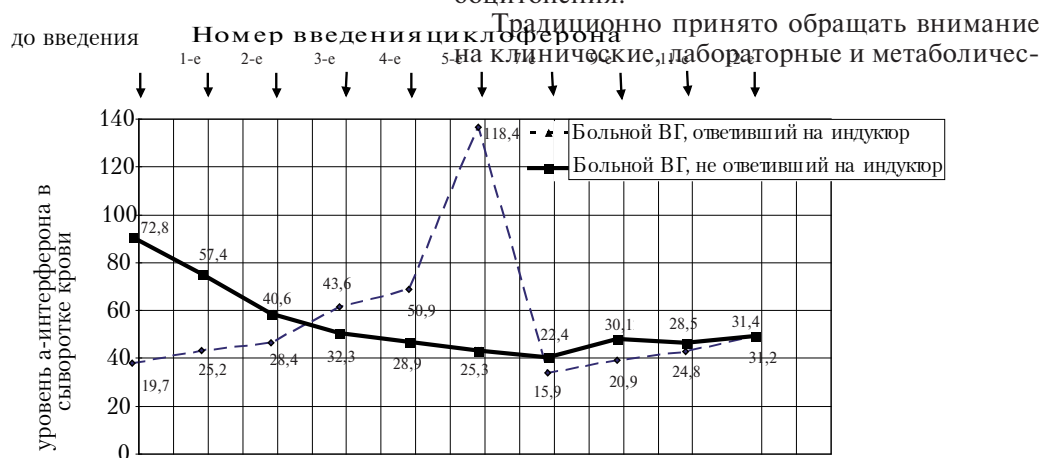


Рис. 2. Динамика уровня сывороточного а-интерферона у больных, получавших циклоферон

кие параметры, характеризующие состояние больного, которые отражают результаты лечения. Оценка уровня здоровья проводится с учетом медицинского состояния, что находит свое выражение в клиническом диагнозе. Хроническое заболевание ограничивает социальную адаптацию пациента за счет нарушения личностно-средового взаимодействия. Исследование психологических особенностей пациентов, инфицированных HCV, выявили психогенные нарушения, связанные с реакцией на факт выявления заболевания, а сам факт установления диагноза «гепатит С» явился психологическим и эмоциональным «срывом». Некоторые пациенты, инфицированные HCV, рассматривают

это как «социальный позор». Патопсихологические изменения в структуре личности пациентов с ХГС развиваются и на фоне течения хронического вирусного процесса, т.е. при длительном персистировании в организме вируса гепатита С. Ухудшается качество жизни пациентов, особенно в параметрах ментальных функций. Относительный вклад психологических, поведенческих и клинических факторов в уровень качества жизни пациентов, страдающих ХГС, мало исследован. Демографические, клинические и вирусологические факторы не коррелируются с показателями качества жизни больных ХГС. Основными симптомами пациентов при ХГС являются физическое

утомление (у 86%), раздражительность (у 75%), депрессия и когнитивные нарушения (у 70%), абдоминальная боль (у 68% пациентов). Регрессионный анализ факторов показывает, что депрессия, курение, алкоголь являются наиболее существенными маркерами, влияющими на качество жизни при ХГС, а употребление наркотиков, отсутствие семьи у больных ХГС резко снижают его уровень. Важнейшим фактором, влияющим на уровень качества жизни мужчин, инфицированных HCV, является сексуальная дисфункция, не зависящая от уровня депрессии пациента [21, 22, 30, 33, 36, 47, 49].

Влияние лечения на параметры качества жизни при проведении стандартной терапии ХГС (интерферон+рибавирин) оценивается неоднозначно (74% пациентов указывают на физическую слабость, гриппоподобный синдром встречается в 32%, а депрессия — в 38% случаев). У 24% опрошенных отмечаются осложнения при общении с членами семьи и друзьями, а 31% больных сообщает о трудностях во взаимоотношениях с коллегами по работе. Наличие депрессии или состояния, близкого к ней, является стимулирующим фактором прогрессирования заболевания на фоне отсутствия приверженности к терапии [21, 22, 33].

У больных, получавших, дополнительно к стандартной терапии, циклоферон, положительная динамика улучшения качества жизни наблюдалась уже к концу 3-го месяца наблюдения от начала терапии. Особенно четко это прослеживалось по увеличению (на 30 баллов) физической активности, а социальная активность возросла на +24 балла. Показатель общего восприятия здоровья оценивался больными в 34 балла. К окончанию курса лечения удовлетворенность качеством жизни, как по физическим, так и по психологическим параметрам, достигла 90 баллов и более. Оценка общего восприятия здоровья, уровня жизнеспособности, оценка психического состояния и эмоционального статуса превысила 97 баллов [8, 15].

Повышает уровень качества жизни больных и лечение наркотической зависимости на фоне гепатита С, за исключением пациентов, имеющих большой стаж употребления наркотиков при низких когнитивных функциях.

В проведенном А. Н. Бондаренко (2005, 2006) исследовании 324 наркопотребителей с вирусным гепатитом [1, 2] показан клинический эффект циклоферона (режим применения по 4,0 мл на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й день, затем препарат вводили в поддерживающем режиме по 2,0 мл 2 раза в неделю) у 80% больных. Сопоставление чувствительности пациентов к циклоферону с клинической эффективностью препарата у больных, ответивших на индуктор, выявило повышение индекса сдвига и индекса чувствительности к циклоферону, соответственно в 1,7 и 1,5 раза,

в отличие от больных с низкой эффективностью препарата.

Синтез сывороточного  $\alpha$ -интерферона в крови у больных вирусным гепатитом, не ответивших на индуктор, был в 2 раза выше (72,8 пкг/мл), чем у пациентов, ответивших на введение препарата (19,7+3,85 пкг/мл). Введение циклоферона больным, ответившим на терапию, повышало уровень  $\alpha$ -интерферона в крови до 118,4+3,91 пкг/мл, а у больных вирусным гепатитом, не ответивших на индуктор, синтез сывороточного  $\alpha$ -интерферона снижался до 25,8 пкг/мл (рис. 2).

Информативным в плане прогноза эффективности терапии является уровень синтеза сывороточного  $\alpha$ -интерферона после первых введений циклоферона. Повышение (более чем на 20%) уровня сывороточного  $\alpha$ -интерферона в крови указывает на высокую вероятность эффективности препарата. Если в результате применения циклоферона уровень интерферона снижается или не повышается, то его эффективность будет низкой. Коэффициент корреляции ( $r$ ) чувствительности к циклоферону с индукцией синтеза  $\alpha$ -интерферона и клинической эффективностью препарата составили 0,81 и 0,89, что свидетельствует о сильной прямой положительной связи между чувствительностью к индуктору с индукцией синтеза  $\alpha$ -интерферона и клиническим эффектом его применения. У 7% наркопотребителей с тяжелым и длительным течением вирусного гепатита (микст-ВГ) применение циклоферона после глюкокортикоидной терапии оказалось единственным средством, позволившим достичь нормализации состояния и длительной ремиссии. Применение циклоферона у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита может сопровождаться серьезными осложнениями в случае употребления больными опиатов во временном интервале 12–24 часа до или после введения индуктора (резкое ухудшение течения гепатита с развитием печеночной энцефалопатии). Оценку вероятности осложнений применения индуктора интерферона у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита с высокой вероятностью (80% и более) можно проводить, определяя чувствительность пациента к препарату в тесте Е-РОК. Высокий (более 30%) индекс чувствительности у наркопотребителей с вирусным гепатитом свидетельствует о высоком риске развития осложнений. При невозможности отказа больных от приема наркотиков, применение циклоферона возможно только в режиме, обеспечивающим временной интервал, превышающий 24 часа между введением опиатов и назначением индуктора.

Повреждения печени вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации, которые реализуются через хи-

мические и иммунологические механизмы. В соответствии с современными принципами лечения хронических заболеваний печени, программа комплексной терапии включает два основных направления. Первое, описанное выше, — этиотропное лечение, направленное на элиминацию возбудителя и санацию организма. Второе — патогенетическое, осуществляющее адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных звеньев патогенеза поражений печени позволяет использовать патогенетическую терапию, основу которой составляют лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки. Патогенетическим подходом является использование препаратов, способных не только восстанавливать митохондриальную мембрану, липидный биослой мембраны клетки, окислительное фосфорилирование, но и модифицировать клеточный обмен. Это возможно за счет применения гепатопротекторов, обладающих антигипоксическим/антиоксидантным эффектом, поскольку печень является основным местом метаболизма и мишенью токсического действия с первичным нарушением функции мембран. При хронических поражениях печени развивается тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функций митохондрий, истощаются запасы АТФ, в ре-

12 дней по 400 мл. У больных с хроническим поражением печени регистрировался астеновегетативный и диспептический синдромы, соответственно у 58–48% и 43–45% больных. Гепатомегалия отмечена у 88–84% пациентов. Синдром интоксикации, клинически проявляющийся слабостью, утомляемостью, выявлен, соответственно, у 75% и 59,9%, у 53,7% и 64,0% больных. Диспептический синдром, проявляющийся снижением аппетита, тяжестью в правом подреберье, тошнотой, болезненностью живота при пальпации регистрировался, соответственно, в 18% и 31% случаев. Нарушение пигментного обмена установлено лишь у 14% больных, а спленомегалия отмечена у 7% и 85% соответственно. Артралгический синдром, который проявлялся болью в мышцах и суставах, выявлен не более, чем у 8% больных. У больных в 18% случаев отмечена высокая активность патологического процесса в печени, но у 45% пациентов преобладала умеренно-выраженная активность. Концентрация общего билирубина незначительно повышена, превышает уровень нормальных значений в 1,8 и 1,3 раза, составляет 36,0 и 25,3 мкмоль/л., гипербилирубинемия установлена всего лишь у 24% и 18% больных. Выраженный синдром цитолиза, превышающий уровень 6–4N, соответственно по АлАТ и АсАТ, составил, 281 и 186 ед/л, при сниженном до 0,6 коэффициенте де Ритиса. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) характеризует степень окислительно-восстановительных процессов и гликолиза,

свидетельствуя о нарушении энергетического обеспечения гепатоцитов и наличии анаэробных процессов окисления, поддерживает гипоксическое состояние. Подтверждением этого явился уровень ЛДГ, который у пациентов превышал показатель нормы в 1,3 и 1,1 раза, составив, соответственно, 581,1 и 507,5 МЕ. Проявление цитолитического синдрома (катаболизм нуклеиновых кислот за счет распада ядер гепатоцитов) характеризует и уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. У наблюдаемых больных уровень мочевой кислоты соответствовал средним значениям нормы (214–458 мкмоль/л), составив 341,2 мкмоль/л, но в динамике наблюдения (первые 6 суток терапии) отмечался рост показателя в 1,1 раза, составив 374,4 мкмоль/л, не превышая при этом значений нормы. Рост мочевой кислоты в крови отмечен у 5–13% боль-

зультате чего образуются свободные радикалы и активизируется перекисное окисление липидов (ПОЛ). При этом повреждаются клеточные мембраны (цитоплазматическая, митохондриальная) [3, 18]. Т. Г. Кожока (2007) выделяет антигипоксиканты/антиоксиданты в отдельную группу препаратов — «энергообеспечивающие средства — антигипоксиканты», куда включил и сукцинатсодержащие препараты, разработанные на основе янтарной кислоты и/или ее солей в подгруппу «регуляторы энергетического обмена/субстраты энергетического обмена». Их активным компонентом является янтарная кислота (ЯК) — универсальный энергообеспечивающий интермедиат — продукт пятой и субстрат шестой реакций цикла трикарбоновых кислот Кребса. Мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат, в сотни раз превосходит другие системы энергообразования организма [6].

К таким препаратам относится «гепатопротекторный метаболит» ремаксол. Нами проведено изучение его эффективности у 494 больных хроническим гепатитом, которые методом рандомизации разделены на 2 группы. В 1-ю группу больных (исследуемую), получавшую раствор ремаксола, вошло 294 человека. Во 2-ю группу больных (контрольную), получавшую «активное плацебо», вошло 200 человек. Препараты вводились внутривенно, ежедневно в течение

ных и связан с процессом окисления пуриновых азотистых оснований на микросомах (цитохром P450, НАДФ — зависимые дегидрогеназы), а также с активацией ферментов дыхательной цепи, увеличением синтеза и потребления макроэргов (АТФ), конечным продуктом которого является образование в гепатоците мочевой кислоты. Оценивая средние значения тимоловой пробы, которые незначительно превышали (в 1,6 и 1,3 раза) уровень нормы, необходимо сказать о ее повышенных значениях, которые выявлены у 55,8 и 40,3% больных, что указывает на нарушение антитоксической функции печени.

Под влиянием проводимой терапии наблюдалось снижение астеновегетативного (–51,2%), диспептического (–39,3%) синдромов, желтухи (–8,9%), гепатомегалии (–12,8%), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Асте-



новегетативный синдром у пациентов, получавших плацебо, после окончания терапии регистрировался у 15,3% больных, а у получавших ремаксол — лишь в 7,2% случаев ( $p < 0,05$ ), диспептический синдром, соответственно, у 13,7 (плацебо) и 4,4% больных, получавших ремаксол. Под влиянием ремаксола наблюдалось снижение цитолиза (по АЛАТ) в 1,9 раза. Кратность снижения АЛАТ под влиянием ремаксола составила 2,16, а под влиянием плацебо — 1,44 ( $p < 0,05$ ). Уровень лактатдегидрогеназы по окончании лечения ремаксолом снизился в 1,5 раза и составил 390,5 МЕ, что соответствовало уровню нормы, тогда как у больных, получавших плацебо, сохранился рост активности ЛДГ (549,2 МЕ), превышая в 1,2 раза уровень нормы (до 460 МЕ). Под воздействием ремаксола наблюдался выраженный переход анаэробных процессов в аэробные, улучшалось энергетическое обеспечение гепатоцитов. Ремаксол минимизировал гипоксическое состояние, улучшая при этом функционирование печени, способствовал переводу глюкозы в другие соединения — гликоген, аминокислоты, липиды. Уровень глюкозы у больных, получавших ремаксол, соответствовал значениям нормы (3,8–5,5 ммоль/л), и был стабилен, на что указывает снижение частоты гипергликоземии у наблюдаемых больных в 1,6 раза (до 6,8 с 10,6%) [16].

Для оценки эффективности ремаксола взят неблагоприятный исход — риск (R1) не наступления биохимической ремиссии (снижение и/или его отсутствие) и отсутствие ее нормализации (табл. 2). Далее определен относительный риск (RR), представляющий отношение рисков различных исходов у больных наблюдаемых групп и абсолютное снижение риска (Absolute risk reduction, ARR), определяемое как разность рисков анализируемых исходов у больных наблюдаемых групп. Важно учесть, что при величине относительного риска менее 1, риск наступления исхода в исследуемой группе ниже, чем в группе контроля.

Таблица 2

*Риск исходов терапии ремаксолом больных хроническим вирусным гепатитом*

Основная группа больных, получавших ремаксол	Риск отсутствия снижения активности ферментов печени	0,34
	Риск отсутствия биохимической ремиссии	0,34
Контрольная группа больных, получавших активное плацебо	Риск отсутствия снижения активности ферментов печени	0,70
	Риск отсутствия биохимической ремиссии	0,70
Относительный риск (RR)	Отсутствия снижения активности ферментов печени	0,54
	Отсутствия биохимической ремиссии	0,89

В обоих анализируемых случаях исходов величина относительного риска меньше 1. Относительный риск составил 0,54 и 0,89, при абсолютном снижении риска от 0,29 до 0,10, что

свидетельствует о минимальной возможности наступления неблагоприятного исхода заболевания у больных, получавших лечение ремаксолом, в сравнении с пациентами, получавшими активное плацебо. При анализе финансовых затрат (в рублях) на курсовое лечение с использованием раствора ремаксола и активного плацебо получены следующие результаты: стоимость единицы действующего вещества для ремаксола составила 5,56, для плацебо — 0,625; стоимость суточной дозы для ремаксола составила 16,68, для плацебо — 2,5; стоимость фармакотерапии для ремаксола составила 200,16, для плацебо — 30,0 рублей.

Таким образом, стоимость курсового применения ремаксола оказалось в 6,7 раза выше стоимости активного плацебо. Однако, с учетом достоверного снижения относительного риска ( $RR = 0,5–0,8$ ), высокой эффективности терапии (66,2% против 37,0% — в группе контроля), финансовые затраты являются вполне оправданными.

Нежелательные реакции (НР) в ходе исследования выявлены в 5,5% случаев при лечении ремаксолом и в 7,0% — при использовании активного плацебо. Реакции отмечались на 1–2-е сутки инфузионной терапии, лишь у 2 — х больных, получавших ремаксол, и у 3 — х пациентов, пролеченных активным плацебо — на 4–6-е, 11-е сутки. Их длительность не превышала 5 дней, в среднем составляя 2–3 дня, оценивалась в 1 балл и только у одного пациента в 2 балла. Наиболее часто в — 56,3% (9 чел) случаев, — на введение ремаксола отмечалось першение в горле, чувство жара и выраженная гиперемия лица, туловища, конечностей — реакция на компоненты, входящие в состав раствора (в первую очередь, на никотинамид рибоксин). Они не требовали отмены препарата и купировались антигистаминными средствами. Аллергическая реакция в виде сыпи отмечена у 1 пациента, получавшего ремаксол и у 2-х больных, получавших активное плацебо. Частота аллергических реакций среди всех НР в наблюдаемых группах составила 6,7% и 14,3%. Отмена препарата ремаксол наблюдалась у одного из 294 больных, у которого НР оценивалась в 2 балла и проявлялась головной болью, тошнотой, как при первой, так и при повторной

полной же предельной дозе препарата. У 3401 больных, получавших активное плацебо, в 5,3% случаев реакции были нежелательного характера (плацебо-эффект), не требовали медицинского вмешательства, не влияли на продолжительность лечения. Частота НР в группе больных, получавших ремаксол, составила 6,7% (19/285), частота НР в группе больных, получавших активное плацебо, составила 7,0% (20/285). Частота НР в группе больных, получавших ремаксол, составила 6,7% (19/285), частота НР в группе больных, получавших активное плацебо, составила 7,0% (20/285). Ремаксол хорошо переносился больными, а частота его отмены в связи с индивидуальной непереносимостью не превысила 0,3%.

Заключение. Стабильная ремиссия в ответ на противовирусную терапию больных ХГС с добавлением циклоферона установлена у 68,3%



больных против 56,3% — у пациентов, получавших стандартную терапию. Таким образом, эффективность проводимого лечения повысилась на 12,0%. Гистологическое улучшение (снижение активности по шкале Knodell на 2 балла) отмечено у 37,5% человек, получавших стандартную терапию и у 58,5% больных (+21%), получавших тройную терапию с циклофероном. На 3–4 балла у 21,9% и у 29,3% больных (+7,4%) соответственно, при отсутствии прогрессирования фиброза. Комбинированную терапию ХГС с включением циклоферона больные переносят лучше, чем стандартную, побочные эффекты регистрировались в 3,4 раза реже (составив 8,3% против 28,6% в пересчете на 1 больного). Вероятность наступления стабильной ремиссии у пациентов, получавших в качестве дополнительного препарата к стандартной терапии циклоферон, выше. Показатель риска (RR) составил 0,384 против 0,643 у пациентов, получавших таблетированный циклоферон.

Оценка наступления стабильной ремиссии (показатель RR) (благоприятный исход заболевания), рассчитанная у больных, получавших в качестве третьего препарата иммуномодуляторы (циклоферон, галавит, деринат) показала, что наступление благоприятного исхода заболевания (установление стабильной ремиссии) более вероятно у пациентов, получавших раствор циклоферона, в сравнении с галавитом ( $RR_{1-2}=1,2$ ) и деринатом ( $RR_{1-3}=1,06$ ), тогда как у больных контрольной группы величина относительного риска была максимальной ( $RR_{1-4}=1,74$ ).

Понятие «качество жизни» воспринимается пациентом в оценке его физического самочувствия, психического состояния и социальных функций, обеспечивая больному «глобальную» оценку его общего самочувствия. Учет данной оценки в ходе медикаментозных и психотерапевтических воздействий позволяет оценить качество оказания медицинской помощи пациентам.

Циклоферон у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита является препаратом выбора, однако его использование может вызвать серьезные осложнения в случае употребления опиатов во временном интервале от 12 до 24 часов до или после введения препарата. Оценкой возможных осложнений применения индукторов интерферона (в частности, циклоферона), у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита служит определение чувствительности пациента к препарату.

Оценка клинико-биохимических показателей больных хроническим гепатитом указывает на эффективность ремаксола, как метаболического гепатопротектора, при хронических поражениях печени. Препарат снижает активность патологического процесса в печени, обеспечивает не только выраженный гепатопротекторный, но и антиоксидантный и антихолестатический эффекты. Быстрая нормализация ЛДГ (снижение в 14,7 раз) указывает на переключение анаэробных процессов на аэробные, что улучшает энергетический баланс гепатоцитов. Показано улучшение синтетической функции

печени, отмечено повышение коэффициента альбумины/глобулины, снижение частоты гипопротромбинемии (до 8,1% против 19,4%) и гипергликоземии (до 6,8% против 11,9%). Препарат снижает риск неблагоприятных исходов терапии, оправдывая финансовые затраты на лечение. Учитывая ранее проведенные нами исследования, оценивающие эффективность ремаксола у больных с явлениями лекарственной (токсической) гепатотоксичности при длительном курсе антибактериальной полихимиотерапии больных туберкулезом органов дыхания, ремаксол эффективно уменьшал проявления цитолиза, снижал активность гамма-глутамилтрансферазы, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на синдром холестаза. Высокая эффективность в сочетании с хорошей переносимостью (побочные эффекты, требующие отмены препарата встречались только в 0,3% случаев) и минимальным риском отсутствия наступления биохимической ремиссии позволяют расценивать ремаксол как высокоэффективный метаболический гепатопротектор для патогенетической терапии хронических гепатитов.

#### Литература

1. Бондаренко А. Н. Влияние циклоферона на активность системы протеолиза у больных вирусными гепатитами, употребляющих наркотики / А. Н. Бондаренко // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2005. — № 2. — С. 37–42.
2. Бондаренко А. Н. Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики / А. Н. Бондаренко // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2006. — № 4. — С. 168–174.
3. Зарубина И. В. Биохимические механизмы гипоксического повреждения клетки / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // Молекулярная фармакология антигипоксантов. — 2007. — С. 17–82.
4. Ершов Ф. И. Пять десятилетий интерферона / Ф. И. Ершов // Интерферону 50 лет: материалы юбилейной конференции. — Москва, 2007. — С. 11–35.
5. Киселев О. И. Интерферон гамма: новый цитокин в клинической практике / О. И. Киселев, Ф. И. Ершов. — М., 2007. — С. 15–46.
6. Кожока Т. Г. Субстраты энергетического обмена / Т. Г. Кожока // Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. — Москва. — 2007. — С. 95–97.
7. Кремень Н. В. Индивидуальная чувствительность к препаратам интерферона для повышения эффективности терапии больных хроническим гепатитом С / Н. В. Кремень, Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов // Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах: материалы научной конференции. — Харьков. — 2007. — С. 80–83.
8. Кремень Н. В. Качество жизни и психологические особенности больных с хроническим поражением печени / Н. В. Кремень, С. Г. Агаева,

Л. Н. Александрова // Фармакотерапевтический альманах. — 2009. — № 3. — С. 69–76.

9. Малеев В. В. Хронический гепатит С: возможности и перспективы противовирусной терапии / В. В. Малеев, Т. В. Сологуб, А. Н. Наровлянский // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2008. — № 3 (28). — С. 37–41.

10. Наровлянский А. Н. Иммунопатогенетические аспекты назначения иммуномодулирующих препаратов при HCV-инфекции / А. Н. Наровлянский, Н. В. Кремень, М. Г. Романцов, М. Мезенцева // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2008. — № 3 (28). — С. 160–164.

11. Наследникова И. О. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели / И. О. Наследникова // Клиническая медицина. — 2005. — № 9. — С. 40–44.

12. Носик Н. Н. Интерфероны и противовирусный иммунитет / Н. Н. Носик // Интерферону 50 лет: материалы юбилейной конференции. — Москва. — 2007. — С. 72–81.

13. Радченко В. Г. Терапия хронического вирусного гепатита С сочетанием рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$  и индуктора интерферонов — циклоферона. / В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, А. Л. Коваленко // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2002. — № 1–2. — С. 123–128.

14. Романцов М. Г. Роль цитокинов в противовирусном иммунитете при хроническом вирусном гепатите С / М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, Н. В. Кремень // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2007. — № 4. — С. 207–215.

15. Романцов М. Г. Иммуномодуляторы в «золотом стандарте» терапии хронического вирусного гепатита С / М. Г. Романцов, С. Н. Коваленко, Т. В. Сологуб, О. В. Аникина // Антибиотики и химиотерапия. — 2008. — № 5–6. — С. 18–22.

16. Сологуб Т. В. Изучение фармакотерапевтической эффективности, безопасности с оценкой риска неблагоприятных исходов, включения ремасола в терапию хронических поражений печени / Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2009. — № 2. — С. 112–116.

17. Семеняко Н. А. Клинико-морфологическая и иммуносерологическая характеристика малосимптомных форм HCV-инфекции // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — Санкт-Петербург. — 2009. — 22 с.

18. Суханов Д. С. Антиоксидантная активность ремасола на модели лекарственного поражения печени / Д. С. Суханов, Т. Н. Саватеева, А. Л. Коваленко, А. Ю. Петров, М. Г. Романцов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. — 2008. — № 4. — С. 127–132.

19. Тихомирова И. В. Цитокины Th1 и Th2 при вирусных гепатитах В и С у подростков / И. В. Тихомирова, Г. Ф. Железникова, Л. Г. Горячева // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 2. — С. 132–136.

20. Balan V. Successful treatment with novel triple drug combination consisting of interferon-gamma, interferon alfacon-1, and ribavirin in a nonresponder HCV patient to pegylated interferon therapy / V. Balan, M. Rosati, M. Anderson, J. Rakela // Dig. Dis. Sci. — 2006. — Vol. 51. — № 5. — P. 956–959.

21. Balfor L. Depression and cigarette smoking independently relate to reduced health-related quality of life among living hepatitis C / L. Balfor, C. Cooper, J. Kowa // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 2. — № 2. — P. 520–528.

22. Bernstein D. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response chronic hepatitis C / D. Bernstein, L. Kleimann, C. Barker // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — № 3. — P. 704–708.

23. Biron Ch. Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome / Ch. Biron, R. Gazzinelli // Current Opinion in Immunology. — 1995. — Vol. 7. — P. 485–496.

24. Bizolon T. Triple antiviral therapy with amantadine for IPN-ribavirin non-responders with recurrent post-transplantation hepatitis C / T. Bizolon // Transplantation. — 2005. — Vol. 15. — P. 325–329.

25. Brok J. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / J. Brok // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 2206–2212.

26. Castera L. Psychological impact of chronic hepatitis C: compression with other stressful life events / L. Castera, A. Constant, P.H. Bernard // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — № 10. — P. 545–550.

27. Cornberg M. Present and future therapy for hepatitis C virus / M. Cornberg, K. Deterding, M. Manns // Expert Rev. Anti. Infect. Ther. — 2006. — Vol. 4. — № 5. — P. 781–793.

28. Dan A.A. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C / A.A. Dan, I. Martin, C. Crone // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — № 3. — P. 491–498.

29. Dan A.A. Anger experiences among hepatitis C patient: relationship to depressive symptoms and health-related quality of life / A.A. Dan, C. Crone, T.N. Wise // Psychosomatics. — 2007. — Vol. 48. — № 3. — P. 223–229.

30. Danoff A. Sexual dysfunction in highly prevalent among men with chronic hepatitis C virus infection and negatively impacts health-related quality of life / A. Danoff, O. Khan, D. Wan // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — № 6. — P. 1235–1243.

31. Hoofnagle J. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C / J. Hoofnagle, L. Seeff // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — № 23. — P. 2444–2451.

32. Jacobson I.M. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C / I.M. Jacobson, S.A. Gonzalez, F. Ahmed // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — № 11. — P. 2453–2462.

33. Cjeruldsen S. Drug addiction in hepatitis C patient leads to a lower quality of life / S. Cjeruldsen, J.H. Loge, B. Myrvang // Nord. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 60. — № 2. — P. 157–161.

34. *Katayama K.* Immunological response to interferon-gamma priming prior to interferon alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance / K. Katayama, A. Kasahara, Y. Sasaki // *J. Viral. Hepat.* — 2001. — Vol. 8. — № 3. — P. 180–185.

35. *Laursen A.* Treatment of chronic hepatitis C-ribavirin plus interferon. An analysis of a systematic Cochrane review / A. Laursen, H. Vilstrup // *Ugeskr Laeger.* — 2006. — Vol. 168. — № 48. — P. 4209–4212.

36. *Lang C. A.* Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection / C.A. Lang, S. Caonrad, L. Garrett // *J. Pain. Symptom. Manag.* — 2006. — Vol. 31. — № 4. — P. 335–344.

37. *Larrey D.* Chronic hepatitis C: management side effects of treatment / D. Larrey, P. Couzigou, J. Denis // *Gastro. Clin. Biol.* — 2007. — Vol. 31. — № 3. — P. 420–428.

38. *Malyszczak K.* Depressive symptoms during treatment with interferon for HCV infection / K. Malyszczak, M. Inglot, X. Pawlowski // *Psychiatr. Poland.* — 2006. — Vol. 40. — № 4. — P. 799–808.

39. *Manns M.* Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications / M. Manns, H. Wedemeyer, M. Cornberg // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — № 9. — P. 1350–1359.

40. *Milazzo L.* Thalidomide in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alpha-interferon and ribavirin / L. Milazzo // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 399–402.

41. *Mascolini M.* HIV, HBV and HCV in Europe: border crossing and buried tombs / M. Mascolini // *IAPA.* — 2005. — Vol. II. — № 12. — P. 386–403.

42. *Milazzo L.* Thalidomide in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alpha-interferon and ribavirin / L. Milazzo, M. Biazin, N. Gatti // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — № 2. — P. 399–402.

43. *Muller U.* Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense / U. Muller, U. Steinhoff, L. F. Reis, S. Hemmi // *Science.* — 1994. — Vol. 264. — P. 1918–1921.

44. *Musch E.* Phase II clinical trial of combined natural interferon-beta plus recombinant interferon-gamma treatment of chronic hepatitis B / E. Musch, B. Hogemann, A. Gerritzen // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — Vol. 45. — № 24. — P. 2282–2294.

45. *Nacamura T.* Retinopathy during interferon treatment in combination with ribavirin for chronic hepatitis C / T. Nacamura // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* — 2005. — Vol. 109. — P. 748–752.

46. *Olveria A.* Interferon, ribavirin and amantadine in prior nonresponders to interferon and ribavirin therapy with chronic hepatitis C (genotype 1) / A. Olveria // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 26. — P. 465–468.

47. *Ozkan M.* Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life patients with chronic hepatitis C / M. Ozkan, A. Corapcioglu, I. Bakioglu // *Int. J. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 36. — № 3. — P. 283–297.

48. *Presti R.M.* Novel cell type-specific antiviral mechanism of interferon gamma action in macrophages / R.M. Presti, D.L. Popkin, M. Connie // *J. Exp. Med.* — 2001. — Vol. 123. — № 4. — P. 483–496.

49. *Rowan P.J.* Physical and psychosocial contributions to quality of life in veterans with hepatitis C not on antiviral therapy / P.J. Rowan, R. Al-Jurdi, S. Tavakoli // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39. — № 8. — P. 731–736.

50. *Samuel C. E.* Antiviral actions of interferons / C. E. Samuel // *Clinical Microbiology review.* — 2001. — Vol. 123. — № 1. — P. 209–216.

51. *Strauss E.* Quality of life in hepatitis C / E. Strauss, M.C. Dias Teixeira // *Liver Int.* — 2006. — Vol. 26. — № 7. — P. 755–765.

52. *Taliani G.* Therapy expectations and physical comorbidity affect quality of life in chronic hepatitis C virus infection / G. Taliani, P. Ruccin, E. Biliotti // *J. Viral. Hepatology.* — 2007. — Vol. 14. — № 12. — P. 875–879.

53. *Shiffman M. L.* Chronic hepatitis C: treatment of pegylated interferon/ribavirin nonresponders / M.L. Shiffman // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2006. — Vol. 8. — P. 46–52.

54. *Von Wagner M.* Impaired health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels / M. Von Wagner, J. H. Lee, B. Kronenberger // *J. Viral. Hepatology.* — 2006. — Vol. 13. — № 12. — P. 828–834.

55. *Younossi Z.* The effects of HCV management on health-related quality of life / Z. Younossi, X. Kallman, J. Kincaid // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 45. — № 3. — P. 806–816.

56. *Wang T.* Immunomodulatory activities of IFN-gamma in the treatment of chronic HCV infections / T. Wang, S. Seiwert // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2006. — Vol. 26. — № 7. — P. 473–483.

Материал поступил в редакцию 10.02.2010 г.

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

### TO AUTHORS' ATTENTION

В журнале «Профилактическая и клиническая медицина» (до 2010 года журнал издавался под названием «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова») публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, отражающие достижения в медицинской науке и, прежде всего, — в разделе профилактической медицины. Журнал «Профилактическая и клиническая медицина» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, что зна-



чительно повышает требования к содержанию и оформлению научных статей (см. <http://www.vak.ed.gov.ru>).

Журнал издается на двух языках: русском (печатное издание) и английском (электронное издание). Статьи, опубликованные в журнале, размещаются на платформе Российской научной электронной библиотеки — elibrary. Англоязычные версии статей и / или библиографические описания направляются в Scopus.

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. В структуру статьи должны входить: Введение (Introduction), Цель исследования (The purpose of the study), Материал и методы исследования (Material and methods of the study), Результаты исследования (The results of the study), Обсуждение результатов исследования (Discussion of study results), выводы (Study Findings) или Заключение (Summary), Литература (References), Аннотация (Abstract), Ключевые слова (Key words), Сведения об авторах (Information about the author(s)).

В тексте статьи следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных документов, избегать сложных грамматических конструкций. Изложение материала должно быть ясным, сжатым, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте данных таблиц и рисунков.

В тексте статьи следует применять стандартизованную терминологию. Следует избегать употребления малораспространенных терминов или разъяснять их при первом упоминании в тексте. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах текста статьи. Специальные термины даются в русской транскрипции. Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных в научных текстах, применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении. Сокращенное написание слов, названий допускается только при указании полного их написания при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе. Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе. В написании числовых значений десятичные доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

Имена собственные (фамилии, наименования организаций, изделий и др.) приводят на языке первоисточника. Допускается транскрипция (транслитерация) собственных имен или перевод их на язык реферата с добавлением в скобках при первом упоминании собственного имени в оригинальном написании.

Географические названия следует приводить в соответствии с последним изданием «Атласа мира». При отсутствии данного географического

названия в «Атласе мира» его приводят в той же форме, что и в исходном документе.

Текст статьи должен быть тщательно выверен: цитаты, формулы, таблицы, дозы визируются автором на полях.

2. В формулах следует четко разметить все элементы: латинские буквы выделить синим цветом, греческие — красным, русские — зеленым. Необходимо выделить надстрочные и подстрочные индексы, заглавные и строчные буквы, а также сходные по написанию буквы и цифры. Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию.

3. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица печатается в программе Microsoft Office Word тем же шрифтом, что и основной текст статьи, сразу после абзаца с первой ссылкой на нее. При построении таблиц использовать опцию «Вставить», а не «Нарисовать ...». Таблица снабжается заголовком, вертикальные и горизонтальные линии проводятся, но вертикальные боковые, горизонтальные в основной части таблицы и нижняя линия делаются невидимыми. В таблице ничего не выделять полужирным шрифтом или прописными буквами. Поясняющая информация к таблице ставится сразу после нее, без разделительной черты, с отступом, в виде сноски.

4. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Рисунки должны быть оригинальными (не сканированными). Для построения графиков и диаграмм использовать **только** программу Microsoft Office Excel. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки не должны быть перегружены надписями и обозначениями. Каждый рисунок должен иметь подпись (сразу под рисунком), выполненную в Microsoft Office Word, в которой дается объяснение всех его элементов (кривых, буквенных, цифровых и других условных обозначений). В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски или импрегнации. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel после ссылки на него.

5. Объем текста рукописи оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница не более 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Объем рукописи обзорной статьи не ограничен. Страницы должны быть пронумерованы в верхнем правом углу. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

6. Рукопись статьи представляется на двух языках: русском (для печатного издания) и английском (для размещения в Интернете в виде электронного издания). Рукопись статьи должна включать: полные сведения об учреждениях (организациях), в которых выполнялась работа; сведения об авторах, составителях и других



лицах, участвовавших в работе над материалом; заглавие публикуемого материала; подзаголовочные данные; индекс УДК; реферат; ключевые слова; пристатейные библиографические списки; сведения о продолжении или окончании публикуемого материала; примечание; название раздела; библиографическое описание статьи.

**Сведения об учреждениях** должны включать: название (с указанием ведомственной принадлежности без аббревиатур и сокращений), полный адрес с последовательным указанием страны, почтового индекса, города, улицы (проспекта), № дома, номеров телефонов и факсов с кодами городов, адреса электронной почты.

**Сведения об авторах статьи (Information about the author(s))** — фамилия, имя, отчество **полностью** в именительном падеже, ученая степень, ученое звание, должность или профессия (для учащихся — аспирант, соискатель или студент), место работы, контактные номера телефонов, номер доступного факса, адрес электронной почты. В коллективных работах имена авторов приводятся в принятой ими последовательности.

**Заглавие публикуемого материала и подзаголовочные данные** не должны содержать аббревиатур и сокращений. Заглавие публикуемого материала помещают перед текстом публикуемого материала. Подзаголовочные данные публикуемого материала включают: сведения, поясняющие заглавие публикуемого материала; сведения о типе публикуемого материала, в том числе формулировки “Научный обзор”, “Экспериментальные исследования”, “Клинические исследования”, “Дискуссия”, “Краткое научное сообщение”, “Рецензия” и т. д., если они не приведены в заглавии публикуемого материала; порядковый номер части публикуемого материала. Подзаголовочные данные помещают после заглавия публикуемого материала.

**Индекс УДК (UDC)** — Универсальной десятичной классификации — приводят при статьях, отражающих все области научно-практической деятельности. Индекс УДК можно получить у библиографа библиотеки. Индекс УДК статей (кроме передовых статей), докладов и сообщений, тезисов докладов и сообщений, кратких научных сообщений (писем в редакцию) и рецензий с собственным заглавием помещают перед сведениями об авторах. При замене заглавия рецензии библиографическим описанием рецензируемого произведения индекс УДК помещают перед библиографическим описанием. Индекс УДК материалов конференций, совещаний, съездов и т. п. помещают перед заглавием публикуемого материала.

Индекс УДК располагается отдельной строкой слева.

**Аннотация (Abstract)** приводят на языке текста публикуемого материала. Аннотацию оформляют по ГОСТ 7.9—95 (ИСО 214—76). Аннотацию на языке текста публикуемого материала

помещают перед текстом публикуемого материала после заглавия и подзаголовочных данных. Структура аннотации должна соответствовать структуре статьи. Аннотация включает следующие аспекты содержания исходного документа: предмет, тему, цель работы; метод или методологию проведения работы; результаты работы; область применения результатов; выводы; дополнительную информацию.

Предмет (Subject, тема (Theme), цель исследования (Purpose of the study, Aim of the study) указываются в том случае, если они не ясны из заглавия документа.

Метод или методологию проведения исследования (Method or methodology of the study) целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Широко известные методы только называются. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты исследования (Results of the study), описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора документа, имеют практическое значение. Следует указать пределы точности и надежности данных, а также степень их обоснования. Уточняют, являются ли цифровые значения первичными или производными, результатом одного наблюдения или повторных испытаний.

Область применения результатов (Field of results application) важно указывать для патентных документов.

Выводы (Conclusions) могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в исходном документе.

Дополнительная информация (Additional information) включает данные, не существенные для основной цели исследования, но имеющие значение вне его основной темы. Кроме того, можно указывать название организации, в которой выполнена работа, сведения об авторе исходного документа, ссылки на ранее опубликованные документы и т. п.

Текст аннотации должен отличаться лаконичностью, убедительностью формулировок, отсутствием второстепенной информации. Текст реферата начинают фразой, в которой сформулирована главная тема документа. Сведения, содержащиеся в заглавии и библиографическом описании, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, “автор статьи рассматривает...”). Исторические справки, если они не составля-

ют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения, в реферате не приводятся. В тексте реферата следует применять значимые слова из текста исходного документа для обеспечения автоматизированного поиска.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Объем текста реферата определяется содержанием документа (количеством сведений, их научной ценностью и/или практическим значением), а также доступностью и языком реферируемого документа.

Рекомендуемый средний объем текста реферата — 850 печатных знаков, включая библиографическое описание статьи, название статьи, фамилии и инициалы авторов; полные сведения об учреждениях и авторах статьи.

Оформление и расположение текста реферата. Текст реферата публикуется вместе с реферируемым документом и входит в состав библиографической записи реферируемого документа.

Библиографическая запись, составной частью которой является текст реферата, включает также: заглавие реферата; библиографическое описание реферируемого документа (обязательный элемент) в соответствии с ГОСТ 7.05–2008.

**Ключевые слова (Key words)** выбирают из текста публикуемого материала и выделяют полиграфическими средствами. Ключевые слова статей (кроме передовых статей), докладов и сообщений, тезисов докладов и сообщений, кратких научных сообщений (писем в редакцию) помещают отдельной строкой непосредственно после заглавия, перед текстом публикуемого материала.

**Пристатейный библиографический список** — Литература (References). Не допускается использовать в заглавии пристатейного библиографического списка слово “Библиография”. Библиографическое описание в пристатейных библиографических списках составляют по ГОСТ 7.05–2008 «Система стандартов по информации и издательскому делу, библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления» (Введен в действие 01.01.09): указываются фамилии, инициалы авторов, название работы (статьи), наименование издания, место издания, издательство, год издания, номер тома и выпуска, страницы (от и до) — см. примеры. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Литература составляется в алфавитном порядке — сначала отечественные, затем зарубежные авторы. Библиографические записи в пристатейных библиографических списках должны быть пронумерованы. Пристатейные библиографические списки к статьям, докладам и сообщениям, кратким научным сообщениям (письмам в редакцию)

и рецензиям помещают непосредственно после текста публикуемого материала.

Пристатейные библиографические списки в рецензиях допускается не приводить. При составлении списка не пользоваться опциями «Список» и «Ссылка». При несоответствии оформления списка литературы ГОСТ статья не печатается.

В англоязычной версии статьи пристатейные библиографические списки с использованием букв кирилловского алфавита должны быть написаны буквами латинского алфавита с использованием ГОСТ 16876–71 «Правила транслитерации букв кирилловского алфавита буквами латинского алфавита», ГОСТ 7.79–2000 — аутентичный текст ИСО 9–95 «Информация и документация. Транслитерация кириллических букв латинскими. Славянские и неславянские языки».

Таблица Т. ГОСТ-а  
16876–71

а — а к — к х — kh  
б — б л — л ц — c  
в — в м — м ч — ch  
г — г н — н ш — sh  
д — д о — о щ — shh  
е — е п — р ь — “  
ё — jo p — г ы — y  
ж — zh c — с ь — ‘  
з — z т — т э — eh  
и — i y — u ю — ju  
й — j ф — ф я — ja

Таблица Т. ГОСТ-а  
7.79–2000

а — а к — к х — kh  
б — б л — л ц — c  
в — в м — м ч — ch  
г — г н — н ш — sh  
д — д о — о щ — shh  
е — е п — р ь — “  
ё — jo p — г ы — y  
ж — zh c — с ь — ‘  
з — z т — т э — eh  
и — i y — u ю — ju  
й — j ф — ф я — ja

Можно использовать конвертеры, встроенные в ГОСТ 16876–71 ([http://orwell.ru/info/tools/scon\\_02w](http://orwell.ru/info/tools/scon_02w)). В форму надо скопировать (или напечатать) текст, выбрать направление перевода и нажать кнопку «Convert» (или «Конвертировать»). Каждый конвертер справится с текстом (почти) любого размера.

**Сведения о языке текста**, с которого переведен публикуемый материал. При публикации материалов, переведенных с языков народов стран СНГ и иностранных языков, сведения о языке оригинала помещают после текста публикуемого материала, справа.

**Дата поступления рукописи в редакцию (редколлегия).** Дату поступления рукописи в редакцию обозначают арабскими цифрами: по две цифры для числа, месяца и года. Дате поступления рукописи в редакцию должны предшествовать слова: “Материал поступил в редакцию ... ..”. Дату поступления рукописи в редакцию помещают после текста публикуемого материала.

**Сведения о продолжении или окончании публикуемого материала.** При публикации материала частями в нескольких номерах (выпусках) периодического издания в конце каждой части, кроме последней, ставят пометку “Продолжение (окончание) следует”. На странице с началом каждой последующей части публикуемого материала в периодическом издании

в подстрочном примечании или перед текстом ставят пометку “Продолжение (окончание)” и указывают номер(а) выпуска(ов) издания, в котором(ых) были напечатаны предыдущие части публикуемого материала.

**Примечание** по месту их расположения делаются на внутритекстовые, затекстовые и подстрочные. Внутритекстовые примечания помещаются в тексте публикуемого материала, отделяя их от текста скобками. Затекстовые примечания помещаются непосредственно после основного текста публикуемого материала. Подстрочные примечания помещаются внизу полосы под строками текста публикуемого материала. Затекстовые и подстрочные примечания связываются с текстом, к которому они относятся, знаками сноски: арабскими цифрами или звездочками (использовать опцию вставка, ссылка, сноска). Примечания, содержащие библиографическую ссылку, оформляются по ГОСТ 7.05–2008.

**Название раздела** приводят перед материалами.

7. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в пристатейном библиографическом списке (списке литературы). Количество библиографических ссылок в оригинальной статье должно быть 5–10, в обзорной статье – неограниченно. Ссылки на неопубликованные работы и диссертации не допускаются.

8. Формат статьи. В начале 1-й страницы слева пишется УДК ..., на следующей строке справа вставляется символ © и перечисляются инициалы и фамилии авторов статьи. По центру указываются: название статьи (первая буква прописная, остальные строчные, полужирным шрифтом) без сокращений; с новой строки инициалы (прописными буквами, полужирным шрифтом) и фамилии авторов (первая буква прописная, остальные строчные, полужирным шрифтом); с новой строки полное название учреждения, город, страна (курсивом, обычным). Пропустить 1 строку. С новой строки помещаются: фамилии и инициалы всех авторов (курсивом, обычным), название статьи ... // название журнала: Профилактическая и клиническая медицина (Preventive and clinical medicine). Далее с новой строки приводятся полные сведения об учреждениях, Реферат (Abstract) и Ключевые слова (Key words). С новой строки полные сведения об авторах статьи (Information about the author(s)). При представлении статьи авторов, работающих в разных учреждениях, после фамилии и инициалов каждого автора в заголовке статьи и реферата (Abstract) ставится надстрочно цифра, соответствующая цифре, поставленной также надстрочно впереди наименования учреждения, в котором работает автор (см. пример). При оформлении статьи и пристатейных списков литературы опцию «Список» – **не использовать**.

9. Набор статьи. Статья и реферат на русском и английском языках должны быть набраны на ком-

пьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле. Рисунок шрифта – Times New Roman, размер шрифта – кегль 14, абзацный отступ стандартный – 1,25 см, делается табуляцией, а **не пробелами**, интервалы перед абзацами и после абзацев не ставятся, интервал между строками – полуторный, между словами делается 1 пробел, количество строк на странице – не более 30, поля – по 2 см с каждой стороны. Для структурных подзаголовков – Цель исследования (The purpose of the study), Материал и методы исследования (Material and methods of the study), Результаты исследования (The results of the study), обсуждение результатов исследования (Discussion of study results), выводы (Study Findings) или Заключение (Summary), Литература (References), Аннотация (Abstract), Ключевые слова (Key words), Сведения об авторах (Information about the author(s)) – используется шрифт обычный полужирного начертания.

10. Файл должен быть сохранен в формате редактора Word или RTF на лазерном диске по фамилии (без инициалов) первого автора на русском языке. Версия статьи на английском языке записывается отдельным файлом на тот же диск по фамилии первого автора на русском языке. Во избежание нераскрытия файла рекомендуется на диске сделать папку «Копия» и сохранить файл повторно. Диск и файл подписывается фамилией первого автора.

11. Экземпляр рукописи статьи на русском языке должен быть подписан всеми авторами рядом со сведениями о них, иметь на первой странице визу научного руководителя «в печать» с указанием ученой степени и звания, должности и расшифровкой подписи, заверенную гербовой печатью учреждения. Экземпляр рукописи статьи на английском языке должен иметь подпись и расшифровку подписи переводчика, заверенную печатью организации, в которой выполнен перевод статьи (бюро переводов, высшее учебное заведение, др. организация). Автоматизированный перевод статей редакция просит не присылать.

12. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена данная работа, экспертным заключением, рецензией, заверенной подписью рецензента и гербовой печатью, а также регистрационной картой публикации, оформленной по прилагаемому образцу. Направление должно содержать рекомендацию учреждения, в котором выполнялась данная работа, фамилии и инициалы всех авторов, полное название рукописи, направляемой в редакцию, указание, для какой рубрики предназначена работа, является ли работа диссертационным исследованием (докторским, кандидатским), заверение редакции в том, что материалы, представленные в данной статье, не направлены в другой журнал и не были опубликованы в другом печатном издании, дата отправления рукописи. На направлении и экспертном заключении должны быть регистрационные номера, даты и гербовые печати учреждения. В ре-



гистрационной карте следует указать фамилию, имя и отчество одного из авторов, контактный телефон (рабочий, домашний и мобильный, для иногородних — с кодом), точный почтовый адрес с индексом (для иногородних). При отсутствии этих сведений статья, требующая авторской редакции, не будет опубликована.

В редакцию материалы направляются вложенными в прозрачные папки-файлы (закрытые с 3 сторон): 1-я папка-файл должна содержать по 1 экземпляру рукописей на русском и английском языках на бумажном носителе (распечатка текста на одной стороне листа формата А4) и компакт-диск с электронными версиями статей; 2-я папка-файл должна содержать направление, рецензию, экспертное заключение, регистрационную карту публикации, оформленный и подписанный одним из авторов или руководителем организации договор, копию квитанции или ордера об оплате публикации статьи и суммы, необходимой для пересылки журнала по почте, почтовый пластиковый пакет размером не менее 229х324 с адресом получателя (при необходимости пересылки). При направлении в редакцию нескольких статей каждая упаковывается отдельно в прозрачную папку-файл с диском и сопроводительными документами для соответствующей статьи с пометкой очередности публикации. При несоблюдении данного правила напечатана будет только первая статья, так как диск из издательства не возвращается.

Рукописи статей с сопроводительными документами (направление, экспертное заключение, регистрационная карта публикации) и рецензией принимаются лично от авторов в период с 1 сентября по 30 июня в пав. 2/4 — 2 этаж (вдоль забора, мимо деканата ФПК, 2-ой подъезд) по вторникам с 15 до 17 часов (справки по тел.: 8 (812) 543–59–18, в то же время) или направляются почтой. Иногородним авторам рукописи статей следует направлять заказным письмом с описью и уведомлением о вручении по адресу: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, павильон 35, общий отдел, на имя Главного редактора журнала, Академика РАМН, А.В. Шаброва.

Правила для авторов рукописей статей могут быть направлены по запросу на электронный адрес журнала [jprclm@yandex.ru](mailto:jprclm@yandex.ru). По этому же адресу следует направлять статьи, исправленные авторами после получения замечаний рецензента или редактора.

С обновленной редакцией правил можно ознакомиться на сайте журнала «Профилактическая и клиническая медицина»: [www.profclinmed.spb.ru](http://www.profclinmed.spb.ru)

**Рукописи статей, оформленные не по правилам и отправленные только по электронной почте или факсу, не рассматриваются.** Присланные рукописи обратно не возвращаются. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

Рукописи статей при поступлении регистрируются по дате поступления в Редакцию. Рукописи, поступившие в редакцию до 1 июля текущего года могут быть опубликованы в № 1 следующего года, до 1 октября — в № 2, до 1 января — в № 3, до 1 апреля — в № 4. С 1 июля по 31 августа прием статей лично от авторов не проводится. Объем каждого номера ограничен 50 статьями.

В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

Журнал издается на средства авторов и подписчиков. Цена за 1 символ, включая пробел, составляет 0,25 рубля. Расчет стоимости публикации автор производит самостоятельно, определив число знаков с пробелами через опцию «Сервис» и далее «Статистика». Сумма, полученная умножением числа знаков на 0,25 рубля, указывается в договоре. Форма договора представлена на сайте. **Оплата с аспирантов** учредителя за публикацию рукописей в единоличном авторстве **не взимается** при предоставлении справки из отдела аспирантуры.

Рассылка изданий Редакцией производится только иногородним авторам по индивидуальным заявкам (см. регистрационную карту публикации), гарантирующим оплату бандероли весом 500–550 г, и при наличии пластикового пакета почтового, размером не менее 229х324, с адресом получателя.

Подписные индексы журнала «Профилактическая и клиническая медицина» в Объединенном каталоге подписных изданий России: **полугодовой — 42363; годовой — 42364.**

Подписной индекс журнала в Российском каталоге: **15413.**

*Пример оформления статьи на русском языке*

УДК 613.6:677 (получить в библиотеке) ©  
В.М. Шмелева, В.А. Кобилянская,  
Н.В. Аганезова, Л.П. Папаян, 2009

**Влияние гомоцистеина на чувствительность  
плазмы к активированному протеину С**



В. М. Шмелева<sup>1</sup>, В. А. Кобилянская<sup>1</sup>, Н. В. Аганезова<sup>2</sup>, Л. П. Папаян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия  
Шмелева В. М.<sup>1</sup>, Кобилянская В. А.<sup>1</sup>, Аганезова Н. В.<sup>2</sup>, Папаян Л. П.<sup>1</sup>

Влияние гомоцистеина на чувствительность плазмы к активированному протеину С // Профилактическая и клиническая медицина. — 2010. — № 2 (35). — С.

<sup>1</sup>Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ РНИИ ГТ Росздрава). Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16. Тел.: 8(812)274–56–50, факс: 8(812)717–25–50. Эл. адрес: [RNIHT@mail.ru](mailto:RNIHT@mail.ru) или [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru)

<sup>2</sup>Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава). Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Тел.: 8(812)272–52–06, факс: 8(812)273–00–39. Эл. адрес: [admin@maps.spb.ru](mailto:admin@maps.spb.ru)

Аннотация: предмет, тема, цель исследования; метод или методология проведения исследования; результаты исследования; область применения результатов; выводы; дополнительная информация.

**Ключевые слова:** через точку с запятой.

Текст статьи с абзаца, включающий: введение (слово Введение можно не писать), далее с новых строк:

Цель исследования. (Шрифт Times New Roman разреженный 4 пт.) Текст статьи — Шрифт Times New Roman, 14 пт., межстрочный интервал 1,5, выравнивание по ширине

**Материалы и методы исследования.** Текст — выравнивание по ширине

Результаты исследования и их обсуждение. Текст — выравнивание по ширине

Обсуждение результатов исследования. Текст — выравнивание по ширине

Заключение. Текст (по ширине) или Выводы (по центру) выводы 1., 2, 3 и т. д. (с абзаца), Текст выводов — выравнивание по ширине (поля те же, что и для всего текста)

Литература (по центру). Текст списка — выравнивание по ширине (поля те же, что и для

всего текста). Составляется по алфавиту, сначала отечественные авторы, а затем зарубежные в оригинальной транскрипции. Соблюдение правил библиографического описания и пунктуации в соответствии с ГОСТ 7.05–2008 (Введен в действие 01.01.2009 г.) — обязательно. Сведения об авторе(ах):

Сухарев Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, директор Астраханского регионального общественного учреждения гуманитарных проблем «ГРАНТ.ад», тел. раб.: 8(391–2)22–16–32, дом.: 8(391–2) 23–88–15. E-mail: [asukharev@mail.com](mailto:asukharev@mail.com) подпись

Афанасьева Галина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Саратовского ГМУ, тел. раб.: 8(845–2) 66–97–91, дом.: 8(845–2) 51–15–87, моб.: 8–903–384–00–97. E-mail: [gafanaseva@yandex.ru](mailto:gafanaseva@yandex.ru) подпись

*Пример оформления статьи на английском языке*

УДК 613.6:677 (получить в библиотеке)

© V.M. Shmeleva, V.A. Kobilyanskaya,  
N.V. Aganezova, L.P. Papayan, 2010Influence of haemocystein on plasma sensitivity  
to the activated C protein**V.M. Shmeleva<sup>1</sup>, V.A. Kobilyanskaya<sup>1</sup>,  
N.V. Aganezova<sup>1,2</sup>, L.P. Papayan<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Russian Research Institute of Hematology and  
Transfusiology, St.-Petersburg, Russia*<sup>2</sup>*St.-Petersburg Medical Academy for Post-  
Diploma Training, St.-Petersburg, Russia**Shmeleva V.M.<sup>1</sup>, Kobilyanskaya V.A.<sup>1</sup>, Aganezova  
N.V.<sup>2</sup>, Papayan L.P.<sup>1</sup> Influence of haemocystein on  
plasma sensitivity to the activated C protein // Pre-  
ventive and clinical medicine. — 2010. — № 2 (35). —  
P.*<sup>1</sup>Federal State Institution «Russian Research In-  
stitute of Hematology and Transfusiology of the Fed-  
eral Agency for Advanced Technology Medical Aid». Russia, 191024, St.-Petersburg, 2 Sovetskaya str., 16. Tel.: 8(812)274–56–50, fax: 8(812)717–25–50. E-mail: [RNIHT@mail.ru](mailto:RNIHT@mail.ru)<sup>2</sup>State Educational Establishment for Addition-  
al Professional Training «St.-Petersburg Medical  
Academy for Post-Diploma Training of the Federal  
Agency for Public Health and Social Development of  
the Russian Federation». Russia, 191015, St.-Peters-  
burg, Kirochnaya str., 41. Tel.: 8(812)272–52–06,  
fax: 8(812)273–00–39. E-mail: [admin@maps.spb.ru](mailto:admin@maps.spb.ru)Abstract: subject, theme, purpose of the study,  
method or methodology of the study, results of the  
study, field of results application, conclusions, addi-  
tional information**Key words:** через точку с запятой

Текст статьи с абзаца, включающий:

Introduction (краткое введение), далее с новых  
строк.The purpose of the study. (Шрифт подзаголовок  
Times New Roman разреженный 4 пт.) Текст ста-  
тьи — Шрифт Times New Roman, 14 пт., межстроч-  
ный интервал 1,5, выравнивание по ширинеMaterial and methods of the study. Текст — вы-  
равнивание по ширинеThe results of the study. Текст — выравнивание  
по ширинеDiscussion of study results. Текст — выравни-  
вание по ширине.Conclusion. Текст (по ширине) или Study  
Findings (по центру) выводы 1, 2, 3 и т. д. (с абза-  
ца). Текст выводов — выравнивание по ширине  
(поля те же, что и для всего текста).References (по центру). Текст списка — вы-  
равнивание по ширине (поля те же, что и для  
всего текста). Составляется по алфавиту, сна-  
чала отечественные авторы, а затем зарубеж-  
ные в оригинальной транскрипции. Соблуже-  
ние правил библиографического описания ипунктуации в соответствии с ГОСТ 7.05–2008  
(Введен в действие 01.01.2009 г.) — обязательно.

Information about the author(s):

Sukharev Alexander Evgenievich — doctor of  
medicine, head of the Astrakhan Scientific Re-  
gional Public Institution of Humanitarian Problems  
«GRANT», work tel.: (8–3912) 22–16–32, home tel.:  
(8–3912) 23–88–15. E-mail: [asukharev@mail.com](mailto:asukharev@mail.com)Afanaseva Galina Alexandrovna — candidate  
of medical sciences, assistant-professor of the De-  
partment of Pathologic Physiology of Saratov State  
Medical University, work tel.: (8–845–2) 66–97–91,  
home tel.: 8(845–2) 51–15–87, mobile phone 8–903–  
384–00–97. E-mail: [gafanaseva@yandex.ru](mailto:gafanaseva@yandex.ru)

*Примеры библиографического описания работ (по ГОСТ 7.05–2008)*

**Книга одного-трех авторов**

Ратнер г.Л. Электropунктурная рефлексотерапия / г.Л. Ратнер. — Рига : Зинатне, 1979. — 159 с.

Адо В.А. Аллергия / В.А. Адо. — М. : Знание, 1984. — 160 с.

Экология человека и профилактическая медицина: мегатезаурус — большой словарь-справочник / авт.-сост. И.Б. Ушаков. — М. ; Воронеж : ИПФ «Воронеж», 2001. — 488 с.

Гомелла Л.Г. Простатит и другие заболевания предстательной железы : пер. с англ. / Л.Г. Гомелла, Д.Д. Фрайд. — М. : АО «Крон-пресс», 1995. — 217 с.

Лобзин В.С. Нервно-мышечные болезни / В.С. Лобзин, Л.А. Сайкова, А.Г. Шиман. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 224 с.

Мосягина Е.Н. Болезни крови у детей : атлас / Е.Н. Мосягина, Н.А. Торубарова, Е.В. Владимирская. — М. : Медицина, 1981. — 180 с.

**Книга четырех и более авторов**

*При наличии четырех авторов библиографическое описание книги начинают с заглавия независимо от места приведения в издании имен авторов. В области сведений об ответственности достаточно указать инициалы и фамилию первого автора и слова [и др.] или указать имена всех авторов.*

Профессиональное здоровье оперативного персонала АЭС: методы поддержания и восстановления / В. И. Евдокимов, Г. Н. Роддутин, В. Л. Марищук, Б.Н. Ушаков, И.Б. Ушаков. — М.; Воронеж : Истоки, 2004. — 250 с.

Здоровье здорового человека. Основы восстановительной медицины / А. Н. Разумов и

др.; под ред. В. С. Шинкаренко. — М.: Медицина, 1996. — 413 с.

**Переводные издания**

Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей : пер. с нем. / У. Лейшнер ; пер. и науч. ред. А. А. Шептулин. — М. : ГЭОТАР-Мед, 2001. — 364 с.

Отдельный том многотомного издания

Клиническая рентгенодиагностика : руководство : в 5 т. / под ред. Г. А. Зедгенидзе. — М.: Медицина, 1984. — Т. 3: Рентгенодиагностика повреждения и заболеваний костей и суставов. — 463 с.

Руководство по урологии в 3 т. / В. П. Авдошин и др.; под ред. Н.А. Лопаткина. — М.: Медицина, 1998. — Т. 2. — 768 с.

**Статья из журнала (одного-трех авторов)**

Свидовый В.И. Влияние производственных процессов на здоровье женщин, работающих в швейном производстве / В.И. Свидовый // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. — 2007. — № 1. — С. 74–75.

Евдокимов В.И. Система психопрофилактики психогенно обусловленных расстройств адаптации у летного состава / В.И. Евдокимов, И.Б. Ушаков // Авиакосмич. и экологич. медицина. — 2003. — № 6. — С. 16–20.

**Статья из журнала (четыре и более авторов)**

*Для статей, написанных большим количеством авторов (четыре и более), допускается указание инициалов и фамилии первого автора с добавлением слов [и др.], заключенных в квадратные скобки, или приводятся имена всех авторов.*

Риск — категория экономическая / В.А. Пономаренко, Г.П. Ступаков, Л.Г. Драч, В.Н. Карпов // *Авиация и космонавтика*. — 1990. — № 1. — С. 30–31.

Риск — категория экономическая / В.А. Пономаренко [и др.] // *Авиация и космонавтика*. — 1990. — № 1. — С. 30–31.

**Статья из сборников трудов учреждений, научных конференций, съездов, симпозиумов и др.**

Регенераторная способность печени при HCV-инфекции / С. Н. Комиссаров [и др.] // *Общие подходы к диагностике и профилактике инфекционных заболеваний: материалы междунар. конф.* — Харьков, 2007. — С. 80–81.

Двинянинова Г. С. Комплимент : Коммуникативный статус или стратегия в дискурсе / Г. С. Двинянинова // *Социальная власть языка : сб. науч. тр.* — Воронеж, 2001. — С. 101–106.

**Глава, раздел из книги**

Бодров В. А. Профессиональный психологический отбор авиационных специалистов / В. А. Бодров, Б. П. Покровский // *Авиационная медицина : руководство* / под ред. Н. П. Рудного, П.В. Васильева. — М.: Медицина, 1986. — Гл. 24. — С. 352–364.

Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн // *Болезни нервной системы : руководство для врачей в 2 т.* / под ред. П.В. Мельничука. — М.: Медицина, 1982. — Т. 2, разд. 35. — С. 336–365.

**Описание официальных материалов**

Российская Федерация. Конституция (1993). Конституция Российской Федерации : офиц. изд. — М. : Маркетинг, 2001. — 39 с.

**Описание нормативных документов**

Описание нормативных документов может проводиться с заголовка или с заглавия документа. Во втором случае в сведениях, уточняющих заглавие, приводят сокращенное наименование вида документа, его номер. В области специфических сведений указывают номер документа, взамен которого вводится новый, время введения его и действие и др. Для патентных документов в этой области после запятой приводятся данные официального бюллетеня.

Нормативные документы могут регистрироваться по аналитическому описанию. В этом случае сведения об идентифицирующем документе приводятся после соединительного элемента (//).

Государственный стандарт (ГОСТ)

Здравоохранение: общие правила и нормы : [сборник]. — М. : Изд-во стандартов, 1996. — 303 с.

Указатель нормативных документов на изделия медицинской техники и отдельные виды изделий медицинского назначения / Л. Б. Белькова [и др.]; под ред. В. А. Викторова. — М.: ВНИИМП-Вита, 2003. — 165 с.

Отраслевой стандарт (ОСТ)

ОСТ 64-1–66–79. Столы медицинские хирургические. Общие технические условия. — Взамен ОСТ 64-1–66–75; введ. 01.07.80 г.; срок действия до 01.07.85 г. — М. : М-во мед. пром., 1979. — 25 с.

Технические условия (ТУ)

ТУ 6-19–37–219–89. Клеенка медицинская компрессная. — Взамен ТУ 6–05–37–219–77; введ. 15.01.88 г.; срок действия до 15.01.93. — М.: Изд-во стандартов, 2003. — С. 44].

Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы (СанПин)

СанПин 2.1.2.1188–03. Плавательные бассейны. Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды, контроль качества // Бюл. нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора : офиц. изд. — М., 2003. — Вып. 2 (12). — С. 126–143.

**Депонированные научные работы**

Егшатын Т. И. Современное состояние заболеваемости и лабораторной диагностики листериоза (обзор) / Т. И. Егшатын и др.. — Ставрополь, 1998. — Деп. в ВИНТИ 30.12.1998, № 3980-B98.

Социологические исследования малых групп населения / В. И. Иванов и др.; М-во образования Рос. Федерации, Финансовая академия. — М, 2002. — С. 108–109. — Дел. в ВИНТИ 13.06.02, № 145432.

**Патент на изобретение**

Пат. 2268011 РФ, МПК А 61 В 17/11, А 61 В 17/12. Устройство для наложения сосудистых анастомозов / Н. П. Кораблева, Г. Ю. Феденко, А. Н. Барсуков; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. — №2004119600/14; заявл. 28.06.04; опубл. 20.01.06, Бюл. № 02. — 5 с.

Пат. 63670 РФ, МПК А 61 К 33/14, А 61 Р 31/02. Устройство для установки фиксатора лавсанового сосудистого протеза / А. В. Лытаев, С. А. Линник, Хлынов А. М.; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. — № 2007106249/22; заявл. 19.02.07 ; опубл. 10.06.07, Бюл. № 16. — 5 с.

**Порядок рецензирования рукописей**

Все рукописи статей, направленные в журнал, должны пройти процедуру рецензирования, состоящую из 4 этапов: а) главным ре-



дактором (main editor peer review); б) открытое рецензирование (open peer review — автор и рецензент знают друг о друге); в) одностороннее «слепое» (single-blind — редактор знает об авторе, автор — нет); г) двухстороннее «слепое» (double-blind — оба не знают друг о друге).

Рецензирование осуществляется специалистом в данной области научного знания, имеющим ученую степень, ученое звание. Рецензия пишется в свободной форме по представленным ниже критериям с указанием рассматриваемой в статье проблемы, оценкой актуальности, научной новизны и практической значимости исследования, материала, методов и средств, используемых в исследовании, методов статистического анализа и достоверности

представленных результатов и практической значимости. Оцениваются также формальные характеристики статьи и соблюдение автором (ами) требований к оформлению статьи.

Автор статьи должен указать специалиста в данной области научного знания, которому можно поручить рецензирование статьи. Рецензия должна содержать полные сведения о рецензенте. Подлинность подписи рецензента должна быть заверена Ученым секретарем совета или доверенным лицом и печатью учреждения.

## РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Далее в свободной форме дается оценка статьи по следующим критериям:

**Название статьи.** Должно быть кратким и точно отражать содержание и объект исследования, сжато указывать на решаемую часть проблемы, представленную в статье.

**Состояние проблемы.** Кратко и критически оценить описанные автором степень разработанности проблемы, глубину представленных в виде приставных списков публикаций по теме, обоснованную актуальность проблемы, поставленные нерешенные вопросы.

**Цель исследования.** Отражает ли желаемый конечный результат, который необходимо получить в итоге проведенной работы по представленному в статье фрагменту исследования: постановка новой проблемы; обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности; фактическое подтверждение собственной концепции, теории; разработка новой или усовершенствованной медицинской технологии, комплекса мероприятий; подтверждение новой оригинальной, заимствованной концепции; решение частной научной задачи — комплексная оценка факторов; констатация известных фактов.

**Материал исследования.** Описаны ли автором объекты исследования (истории болезни; протоколы; отчетная и учетная документация; пациенты по полу, возрасту, диагнозу и др. признакам; волонтеры, добровольцы по полу, возрасту, массе и длине тела, др. признакам; группы населения по разным признакам; культуры клеток и тканей; биологические объекты и лабораторные животные; показатели окружающей среды и др.), место и условия проведения исследования, объем исследования, который должен быть достаточным для статистической оценки результатов.

**Методы исследования.** Указаны ли автором методы исследования объекта, даны ли их краткие описания или ссылки на официальные источники (регистры), адекватны ли выбранные методы поставленным задачам выявления и оценки характеристик объекта.

**Используемые средства.** Правильно ли в статье указаны используемые средства (аппаратура, реактивы, медикаменты, инструментарий и

др.) – указан ли номер государственной регистрации или иной разрешительный документ на применение в медицинской практике на территории РФ, указана ли страна-изготовитель и страна-производитель.

**Оценка выбора методов статистического анализа и достоверности** представленных результатов.

**Научная новизна:** Необходимо оценить, удалось ли автору раскрыть новое научное знание по вопросу (объекту) исследования, которое автор предполагал получить при решении поставленной научной проблемы. Отличается ли полученное новое научное знание от того, что было получено предшествующими исследователями.

**Практическая значимость.** Предложен: новый метод диагностики, лечения, профилактики; новая классификация, алгоритм; новые лекарственные препараты, результаты их апробации и показатели эффективности. Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации. Практических целей не ставится.

#### **Формальная характеристика статьи**

Стиль изложения – хороший, (не)требует авторской правки, сокращения.

Таблицы –	(не)правильное	построение	таблиц
(наличие	боковика	и	заголовка),
мативны, избыточны.			(не)инфор-

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не)повторяют содержание таблиц.

Литература оформлен в соответствии (не в соответствии) с требованиями ГОСТ 7.05–2008.

Проблема (раздел журнала). Общественное здоровье и здравоохранение. Охрана материнства и детства. Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды. Диагностика, лечение, профилактика неинфекционных болезней человека. Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные болезни. Социально значимые болезни и состояния. Экстремальная медицина. Спортивная медицина. Восстановительная медицина. Медицинская психология. Подготовка кадров.

Тип статьи: Оригинальное научное исследование. Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики. Фундаментальные исследования. Клинические и экспериментальные исследования. Научный обзор. Дискуссия. История медицины. Обмен опытом. Наблюдения из практики. Практические рекомендации. Рецензия. Лекция. Краткое сообщение. Юбилей. Информационные сообщения, решения съездов, конференций, пленумов.

**ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Статья актуальна, описывает достоверные результаты экспериментальных исследований, содержит решение поставленных задач, обладающее научной и практической новизной, выводы (заключение) вытекают из представленных материалов, статья оформлена в соответствии с требованиями, относится к классу «оригинальное научное исследование», рекомендуется для печати в разделе «Питание и здоровье населения».

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

Формы сопроводительных документов  
(на бланке учреждения)  
НАПРАВЛЕНИЕ

№ \_\_\_\_\_  
(дата) (исходящий номер)

Главному редактору журнала «Профилактическая и клиническая медицина»  
Академику РАМН А. В. Шаброву

Направляем рукопись статьи автора(ов) \_\_\_\_\_  
на тему \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_,  
рекомендованную Проблемной комиссией «\_\_\_\_\_»  
(Протокол № от ) для опубликования в журнале, в рубрике \_\_\_\_\_  
Работа является диссертационным (кандидатским, докторским) исследованием. Представленные в рукописи статьи материалы не были опубликованы в другом печатном издании и не находятся на рассмотрении в редакции другого журнала.

Контактная информация автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией:

Фамилия, имя, отчество  
Ученая степень, звание  
Должность  
Название учреждения  
Почтовый индекс, адрес  
Код города, телефон/факс  
Адрес электронной почты

Приложения

1. В прозрачном файле, закрытом с 3-х сторон:  
Рукопись статьи — 1 экз.  
Диск или дискета — 1 экз.
2. В прозрачном файле, закрытом с 3-х сторон:  
Направление организации — 1 экз.  
Рецензия — 2 экз.  
Экспертное заключение — 1 экз.  
Регистрационная карта публикации — 2 экз.  
Копия квитанции об оплате (0,25 рубля за 1 знак, включая пробел)  
Пластиковый конверт (229х324 мм) с адресом получателя (для иногородних) — 1 экз.

Подпись проректора по НИР,  
руководителя (заместителя) учреждения  
(расшифровка подписи)  
Гербовая печать учреждения

(на бланке учреждения)  
«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор (Зам. директора по науке),  
Ректор (Проректор по НИР)

-----  
(руководитель учреждения)

-----  
(подпись и печать учреждения)  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г.

Протокол № от 20\_\_\_ г.  
**ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
**О ВОЗМОЖНОСТИ ОПУБЛИКОВАНИЯ**

Экспертная \_\_\_\_\_ комиссия  
сия \_\_\_\_\_  
(организация с указанием ведомственной принадлежности)  
рассмотрев статью \_\_\_\_\_ авто-  
ров \_\_\_\_\_ «\_\_\_\_\_» на 8 стр.,  
подтверждает, что в материале не содержатся сведения, предусмотренные разделом 3 Положе-  
ния –88.

На публикацию материала не следует получить разрешение МЗ РФ и социального развития  
или другой организации.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** статья отвечает требованиям документов,  
устанавливающих порядок открытой публикации, и может быть опубликована в открытой пе-  
чати.

Председатель комиссии (руководитель — эксперт):  
Профессор  
подпись

(расшифровка подписи)

## **ДОГОВОР ПОЖЕРТВОВАНИЯ №**

Санкт-Петербург «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Санкт-петербургская медицинская академия им. И. И. Мечникова Федерального агентства по  
здравоохранению и социальному развитию», именуемое в дальнейшем «Одаряемый», в лице рек-  
тора Шаброва А.В., действующего на основании Устава, с одной стороны, и

-----,  
(Ф.И.О. физического лица — Жертвователя полностью)  
именуемый в дальнейшем «Жертвователь», с другой стороны, заключили настоящий договор о  
нижеследующем:

### **1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА**

1.1. По настоящему договору Жертвователь безвозмездно передает Одаряемому, а Одаряемый  
принимает денежные средства Жертвователя в сумме \_\_\_\_\_ ру-  
блей, именуемые в дальнейшем «Пожертвование».

1.2. Пожертвование передается Одаряемому с целью использования на оплату работ и услуг по  
подготовке к изданию и изданию электронного и печатного научного журнала «Вестник Санкт-  
Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова» и/или «Профилак-  
тическая и клиническая медицина»: оплата за выполнение экспертизы, рецензирования, научного  
и технического редактирования рукописей научных статей; оплата сервисных услуг по допечатной  
подготовке электронной версии журнала на русском языке в онлайн-системе управления из-  
дательским процессом, оплата услуг типографии по изданию научного журнала на русском языке;  
оплата работ по подготовке файлов в формате pdf и загрузке их в Российские базы научного цити-  
рования РИНЦ на платформу elibrary; оплата перевода научных статей на английский язык; опла-  
та допечатной подготовки электронной версии журнала на английском языке; оплата сервисных  
услуг по подготовке файлов в формате pdf и загрузке их в зарубежные поисковые базы научного  
цитирования Scopus издательства Elsevier и др.; ежегодная оплата рекламы по подписным индек-



сам на журнал; оплата работ по электронной и почтовой рассылке журнала; оплата услуг по поддержке сайтов журнала на русском и английском языках и размещению Интернет-рекламы о журналах, издаваемых Одаряемым.

1.3. Денежные средства Жертвователя перечисляются на расчетный счет Одаряемого или вносятся в кассу Одаряемого. Копия платежного документа (кассового чека или платежного поручения) предоставляются Жертвователем Одаряемому.

## 2. ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. Жертвователь обязуется передать Пожертвование Одаряемому в течение 5-ти дней с момента подписания настоящего договора и гарантировать, что Пожертвование свободно от прав третьих лиц.

2.2. Одаряемый вправе в любое время до получения Пожертвования от него отказаться. Отказ Одаряемого от Пожертвования должен быть совершен в письменной форме. В таком случае настоящий договор считается расторгнутым с момента получения Жертвователем письменного отказа.

2.3. Одаряемый обязан использовать Пожертвование исключительно в целях, указанных в п.1.2. настоящего Договора.

2.4. Если использование Пожертвования в соответствии с целями, указанными в п. 1.2 настоящего Договора, становится невозможным вследствие изменившихся обстоятельств, то Пожертвование может быть использовано Одаряемым в других целях только с согласия Жертвователя.

## 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ОДАРЕЯЕМОГО И ПОРЯДОК РАССМОТРЕНИЯ СПОРОВ

3.1. Использование Пожертвования или его части не в соответствии с оговоренными в п. 1.2. настоящего договора целями ведет к отмене договора пожертвования. В случае отмены договора пожертвования Одаряемый обязан возратить Жертвователю Пожертвование.

3.2. Стороны освобождаются от ответственности за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору в случае действия обстоятельств непреодолимой силы, а также иных обстоятельств, которые независимы от воли Сторон, не могли быть ими предвидены в момент заключения настоящего договора и предотвращены разумными средствами при их наступлении.

3.3. К обстоятельствам, указанным в п.3.2. настоящего договора относятся: война и военные действия, восстание, эпидемии, землетрясения, наводнения, акты органов власти, непосредственно затрагивающие предмет настоящего договора и иные события, которые компетентный суд признает и объявит случаями непреодолимой силы.

3.4. Сторона, подвергшаяся действию таких обстоятельств, обязана немедленно в письменном виде уведомить другую Сторону о возникновении, виде и возможной продолжительности действия соответствующих обстоятельств. Если эта сторона не сообщит о наступлении соответствующего обстоятельства, она лишается права ссылаться на него, разве что само такое обстоятельство препятствовало отправлению такого сообщения.

3.5. Наступление обстоятельств, предусмотренных настоящей статьей, при условии соблюдения требований п. 3.4 настоящего договора, продлевает срок исполнения обязательств на период, который в целом соответствует сроку действия наступившего обстоятельства и разумному сроку для его устранения.

3.6. Все споры, вытекающие из настоящего договора, будут по возможности разрешаться Сторонами путем переговоров. При недостижении согласия спор подлежит передаче на рассмотрение в суд в соответствии с законодательством Российской Федерации.

## 4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Настоящий договор составлен в двух экземплярах, имеющих равную юридическую силу, — по одному для каждой Стороны.

4.2. Настоящий договор вступает в силу с момента его подписания Сторонами.

4.3. Все изменения и дополнения к настоящему договору должны быть составлены в письменной форме и подписаны уполномоченными представителями сторон.

## 5. РЕКВИЗИТЫ И ПОДПИСИ СТОРОН

**Одаряемый:** ГОУ ВПО СПб ГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. ИНН 7806028854 КПП 780601001

Получатель: УФК по г. Санкт-Петербургу (ОФК 07, ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава)

ГРКЦ ГУ Банка России по г.Санкт-Петербургу, г. Санкт-Петербург. Расчетный счет: 40503810600001000001

БИК 044030001 Лицевой счет: 03721871630 ОКВЭД 80.30.1 ОКАТО 40278561000 ОКПО 01963172

Юридический адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, дом 47.

Ж е р т в о в а -

Фамилия, инициалы всех авторов статьи				Название статьи полное						
В рукописи количество				Оплата		Направлена на		Выходные данные		
Печатных знаков с учетом пробелов	таблиц	рисунков	источников литературы	№ квитанции	Сумма, руб.	рецензию	редактирование	год	№	стр. от... до...



