



№ 2 (30), 2010 г.

# ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ

**Главный редактор:**

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН (г. Екатеринбург)

**Заместители главного редактора:**

В.Г. Климин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.М. Кутепов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
Б.Г. Юшков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

**Ответственный секретарь:**

С.Л. Леонтьев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

**Редакционная коллегия:**

Н.А. Агаджанян, академик РАМН (г. Москва); Ф.И. Бадаев, д.м.н. (г. Екатеринбург);  
А.Б. Блохин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); В.Н. Большаков, академик РАН (г. Екатеринбург);  
О.В. Бухарин, член-корреспондент РАН, академик РАМН (г. Оренбург);  
А.М. Дыгай, академик РАМН (г. Томск); В.Н. Журавлев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
Н.В. Зайцева, член-корреспондент РАМН (г. Пермь); Ю.М. Захаров, академик РАМН (г. Челябинск);  
О.П. Ковтун, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); М.И. Прудков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
К.В. Судаков, академик РАМН (г. Москва); Р.М. Хаитов, академик РАМН (г. Москва);  
М.В. Черешнева, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
В.И. Шевцов, член-корреспондент РАМН (г. Курган);  
А.П. Ястребов, член-корреспондент РАМН (г. Екатеринбург)

**Редакционный совет:**

Я.Б. Бейкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.А. Белкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
С.А. Берзин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Ф.Х. Камилов, д.м.н., профессор (г. Уфа);  
Б.А. Кацнельсон, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Л.А. Ковальчук, д.б.н. (г. Екатеринбург);  
С.А. Коротких, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.И. Кузьмин, к.м.н., доцент (г. Екатеринбург);  
С.В. Кузьмин, д.м.н. (г. Екатеринбург); Л.П. Ларионов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);  
Г.И. Ронь, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

# Содержание

## Общественное здоровье и организация здравоохранения

|   |    |
|---|----|
| Белявский А.Р., Лебедев И.А., Акинина С.А., Кольцов В.С., Копылов В.В., Анищенко Л.И., Шалапин В.Г. Организация медицинской помощи больным с мозговым инсультом мероприятия по предупреждению развития.....                                       | 4  |
| Боронина Л.Г., Блинова С.М. Лавриненко Е.В. Антибиотикорезистентность основных патогенов, вызывающих бронхолегочные заболевания у детей на среднем урале, в 2005-2009 гг. ....  | 7  |
| Жаров Н.Н., Бельтюков Е.К. Фармакоэкономический анализ эффективности экстренной стартовой терапии внебольничной пневмонии амоксициллином.....   | 12 |
| Ковтун О.П., Галюков И.А., Тюков Ю.А. Эпидемиологическая и прогностическая характеристика, клинические особенности и способы экстренной профилактики клещевого энцефалита, клещевого боррелиоза на южном урале и зауралье .....                   | 14 |
| Коган О.С. Состояние и тенденции изменения эпидемиологической ситуации по заболеваниям мочеполовой системы в Свердловской области.....  | 17 |
| Медведская Д.Р. Обоснование методики формирования рейтинга муниципальных систем здравоохранения .....   | 19 |
| Спирин Н.Н., Касаткина Е.Л., Тяттин А.А. Факторы риска болезни двигательного нейрона в популяции Ярославской .....  | 22 |
| Старшинова А.В., Блохина С.И. Раннее вмешательство в системе медико-социальной реабилитации детей с тяжелыми нарушениями здоровья: базовая модель .....   | 24 |
| Строганова О.А., Бессонова Е.Н., Никифорова О.Е., Лесняк О.М. Этиологическая структура, возрастные особенности и динамика распространенности цирроза печени за период 1999 г.- 2008 г. по данным Свердловского областного гепатологического ..... | 28 |
| Турков С.Б. Оценка состояния онкологической помощи населению муниципальных образований Свердловской области .....   | 31 |
| Ушакова Р.А., Ковтун О.П. Современные аспекты формирования затяжной желтухи у новорожденных детей.....  | 33 |

## Клинический опыт

|   |    |
|---|----|
| Василенко Л.В., Бельтюков Е.К. Эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях дневного стационара .....   | 37 |
| Говорова Н.В., Долгих В.Т., Говоров В.В., Мангус А.Э., Мурашов М.В., Байдалова Н.К. Роль механизмов окислительного стресса и его медикаментозной коррекции в исходах тяжелой черепно-мозговой травме.....                       | 39 |
| Гусманова П.С., Сергеев В.И., Хохлаков Р.В., Маркович Н.И., Мезенцев М.Ю., Токмакова О.Г., Букина Е.В. Стандартное эпидемиологическое определение случая пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных.....               | 43 |
| Новопольцева Е.Г., Воробьева В.А., Овсянникова О.Б., Тумакова Н.Б., Соловьева Е.Н. Особенности тиреоидного статуса дяди мать-недоношенный ребенок при внутриутробных инфекциях .....  | 46 |
| Мещанинов В.Н., Лещинская А.Ю. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как маркер эффективности предоперационной подготовки у геронтологических пациентов с хронической ишемией нижних конечностей..... | 49 |
| Мякотных В.С., Бальберт А.А., Самойлова В.Н. Клинико-морфологические сопоставления у больных с отдаленными последствиями современной Боевой закрытой черепно-мозговой травмы.....   | 52 |
| Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Тимербулатов Ш.В., Гареев Р.Н., Султанбаев А.У. Интраабдоминальная гипертензия в практике хирурга .....   | 56 |
| Хохлаков Р.В., Сергеев В.И., Мезенцев М.Ю., Гусманова П.С. Стандартное эпидемиологическое определение случая острого абсцесса легкого у взрослых.....   | 59 |

## Общая патология и патологическая физиология

|  |    |
|--|----|
| Бальберт А.А., Самойлова В.Н., Мякотных В.С., Мещанинов В.Н. Состояние перекисного окисления липидов и биологический возраст участников современных вооруженных конфликтов, перенесших боевые черепно-мозговые травмы..... | 62 |
| Гиниатуллина Е.Р., Головнева Е.С., Гиниатуллин Р.У., Кравченко Т.Г. Сравнительная оценка воздействия низкодозированного лазерного излучения с длиной волны 890 нм и 970 нм на ткани слизистой оболочки десны крысы . 65    | 65 |
| Гольдзон М.А., Долгих В.Т., Гириш А.О., Еришов А.В. Гемодинамические и метаболические нарушения у крыс при тяжелой термической травме и их коррекция .....   | 67 |

## Public health and the public health services organisation

|   |    |
|---|----|
| Belyavsky A.R., Lebedev I.A., Akinina S.A., Anishchenko L.I., Shalyapin V.G., Koltsov V.S., Kopylov V.V. Organizing medical aid to cerebral stroke patients and measures to prevent acute cerebrovascular accidents in khanty-mansi autonomous region ..... | 4  |
| Boronina L.G., Blinova S.M., Lavrinenko E.V. Antibiotic resistance of basic pathogens cause bronchopulmonary diseases of children in ural region in 2005-2009.....  | 7  |
| Zharov N.N., Beltyukov E.K. Pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of amoxicillin in an emergency therapy of community-acquired pneumonia .....   | 12 |
| Kovtun O.P., Galyukov I.A., Tyukov Y.A. Epidemiology, clinical peculiarities, predicting tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis of the south urals and trans-urals.....   | 14 |
| Kogan O.S. The state and tendencies in change of the epidemiological situation with urinary system diseases in Sverdlovsk oblast.....   | 17 |
| Medvedskaya D. R. Substantiating the methodology of determining the municipal health care systems rating .....  | 19 |
| Spirin N.N., Kasatkina E.L., Tyapin A.A. State higher educational establishment of professional education. "The yaroslavl state medical academy federal agency of health care and social development" .....   | 22 |
| Starshinova A.V., Blohina S.I. Early intervention in the medical and social rehabilitation of children with severe health problems: basic model .....   | 24 |
| Stroganova O.A., Bessonova E.N., Nikiforova O.Y., Lesnyak O. M. Etiological Structure and its Dynamics for the Period from 1999 to 2008 according to Sverdlovsk Regional Hepatological Center data .....  | 28 |
| Turkov S.B. Evaluation of oncologic medial care provided to population of municipal units of Sverdlovsk oblast.....   | 31 |
| Ushakova R.A., Kovtun O.P. Contemporary aspects of occurrence of prolonged jaundice in newborns .....   | 33 |

## Clinical experience

|   |    |
|---|----|
| Vasilenko L.V., Beltyukov E.K. Effectiveness of pulmonary rehabilitation among patients with chronic obstructive pulmonary disease in the conditions of a day hospital .....  | 37 |
| Govorova N. V., Dolgikh V. T., Govorov V. V., Mangus A. A., Baydalova N. K. The effect of mechanisms on oxidative stress and drug correction in patients with severe craniocerebral injury.....                               | 39 |
| Gusmanova P.S., Sergeev V.I., Khokhryakov R.V., Markovitch N.I. Mezentsev M.Yu., Tokmakova O.G., Byukina E.V. Standart epidemiological estimation of pneumonia attack in mature and premature newborns .....                  | 43 |
| Novopolceva E.G., Vorobieva V.A., Ovsyannikova O.B., Tumakova N.B., Solovieva E.N. Features thyroid hormone status in mother-preterm infants dyad with congenital infections.....   | 46 |
| Meschaninov V.N., Leschinskaya A.U. Processes of the lipid peroxidation and antioxidant defence as effectiveness marker of preoperative preparation in gerontological patients with the chronic ischemia of lower limbs ..... | 49 |
| Myakotnykh V.S., Balbert, A.A. Samoilova V.N. Clinicomorphological comparisons at patients with the remote consequences modern the fighting closed craniocerebral trauma .....  | 52 |
| Timerbulatov V.M., Fayazov R.R., Timerbulatov Sh.V., Gareev R.N., Sultanbaev A.U. Intraabdominal hypertension in practice of the surgeon.....   | 56 |
| Khokhryakov, R.V. Sergeev V.I. Mezentsev M.Yu., Gusmanova P.S. Standart epidemiological estimation of acute lung abscess in adult.....  | 59 |

## The general pathology and pathological physiology

|   |    |
|---|----|
| Balbert A.A., Samoilova V.N., Myakotnykh V.S., Meshchaninov V.N. Condition lipid peroxidation and biological age of participants of the modern confrontations, which have transferred fighting craniocerebral traumas ..... | 62 |
| Giniyatullina E.R., Golovneva, E.S. Giniyatullin R.U., Kravchenko T.G. Comparative assessment of influence of low intensive laser irradiation (890 nm and 970 nm wavelenth) on gingival mucosa of rat.....                  | 65 |
| Goldzon M.A., Dolgikh V.T., Girsh A.O., Ershov A.V. Rat's hemodynamical and metabolism dysfunctions after hard thermal trauma and it's correction ....  | 67 |

|  |    |
|--|----|
| Комлева А.С., Чепуркова О.А., Чеснокова М.Г., Недосеко В.В. Клинико-микробиологические особенности воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, ассоциированных с кандидозной инфекцией ..... | 70 |
| Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов В.М., Вагапова В.Ш. Особенности кровоснабжения области пищевода-желудочного соединения: прикладное значение для клинической хирургии .....   | 74 |
| Трубачева А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Джафарова О.А., Соколов А.В., Ершов А.В., Величко Г.Н. Электрография поджелудочной железы .....   | 76 |
| Черешнев В.А., Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А. Формирование микропреципитатов при взаимодействии желчи с растворами антибиотиков in vitro ....  | 79 |

## Методики

|   |     |
|---|-----|
| Агафонов Ю.А., Михальский К.С., Мурзакаев А.М. Изучение механизма действия ортофосфорной кислоты на поверхности твердых тканей зубов, обработанных разными видами абразивных вращающихся инструментов ....        | 82  |
| Белоконова Н.А., Калиниченко И.И., Пятков Е.А., Антропова О.А. Определение устойчивости и биологической активности органических соединений железа (ii, iii) в водных растворах .....                              | 86  |
| Гарипов Р.М., Авзалетдинов А.М., Трофимов В.А., Исмагилов Ф.Ш., Ионис Е.Ю., Латыпов Ф.Р. Варианты хирургического лечения грыж пищевода отверстия .....  | 89  |
| Егоров Д.А., Савельев Л.И., Цвиренко С.В. Применение силового поля «ptmf94s» для оценки моделей комплексов человеческой эритроцитарной каталазы с надфн2 и его фрагментами, построенных «autodock» .....          | 90  |
| Макеев О.Г., Коротков А.В., Бураев М.Э., Гисматов Р.Х., Костюкова С.В. Применение комплекса факторов растительного происхождения для лечения больных туберкулезом легких.....                                     | 95  |
| Мякотных В.С., Корелина А.А. Оценка эффективности и безопасности программируемой электромиостимуляции в восстановительном лечении больных рассеянным склерозом в стадии ремиссии .....                            | 98  |
| Смирнова С.С., Ронь Г.И., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Исайкин А.И., Валамина И.Е., Мельникова Т.М. Модификация клинического метода измерения толщины десны и экспериментальное обоснование его эффективности ..... | 100 |
| Черемискин В.П. Новые пути в диагностике послеродовых гнойно-септических заболеваний .....  | 103 |

## Иммунология, микробиология, генетика

|  |     |
|--|-----|
| Макеев О.Г., Кацнельсон Б.А., Ошурков П.А., Минин В.В., Довженко Е.И., Буханцев В.А., Ванчугова Н.Н., Гаврилов И.В. Повреждающий эффект моноцитного концентрата и его коррекция с использованием препарата полиненасыщенных жирных кислот на модели крыс ..... | 105 |
| Понезжева Ж.Б., Обернихин С.С., Данилова И.Г., Калюжин О.В. Динамика морфологических и иммунологических проявлений кон а-индуцированного гепатита у мышей balb/c при профилактическом и лечебном введении глимурида.....                                       | 108 |

## Фармакология и токсикология

|   |     |
|---|-----|
| Давидов М.И., Панцуркин В.И., Горнова Н.А., Шуренков И.В. Эффективность анестетика анилокаина при Трансуретральных инструментальных вмешательствах .....      | 110 |
| Сенцов В.Г., Богданов С.И., Бровкин М.В. Социальный и экономический ущерб в связи с преждевременной смертностью от отравлений наркотическими средствами ..... | 114 |

## Психопатология, психиатрия

|   |     |
|---|-----|
| Бабушкина Е.И. Медико-организационный анализ Распространенности шизофрении в Свердловской области ..... | 119 |
|---|-----|

## Научные обзоры

|  |     |
|--|-----|
| Крупина Н.Е., Патюков С.В., Феоктистов Д.Б. Вызванные потенциалы мозга в диагностике мальформации Киари (обзор литературы) ..... | 124 |
|--|-----|

|   |    |
|---|----|
| Чепуркова О.А., Комлева А.С., Чеснокова М.Г., Недосеко В.В. Клинико-микробиологические особенности воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, ассоциированных с Candida infection..... | 70 |
| Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов В.М., Вагапова В.Ш. The blood supply habits of esophageal-gastric junction, applied significance in clinical surgery 74   |    |
| Трубачева А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Джафарова О.А., Соколов А.В., Ершов А.В., Величко Г.Н. Electrography of the pancreas .....   | 76 |
| Черешнев В.А., Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А. Formation of microprecipitates by interaction of bile with solutions of antibiotics in vitro .....  | 79 |

## Technique

|  |     |
|--|-----|
| Агафонов Ю.А., Михальский К.С., Мурзакаев А.М. Mechanism of interaction of orthophosphoric acid with the surface of hard tooth tissues prepared with different kinds of abrasive rotation instruments .....              | 82  |
| Белоконова Н.А., Калиниченко И.И., Пятков Е.А., Антропова О.А. Definition of stability and biological activity of organic compounds of iron (II, III) in aqueous solutions .....   | 86  |
| Гарипов Р.М., Авзалетдинов А.М., Трофимов В.А., Месягутковский С.Б., Исмагилов Ф.С., Ионис Е.Ю., Латыпов Ф.Р. Variants of surgical treatment Hernias in the foramen gullet of diaphragm apertures.....                   | 89  |
| Егоров Д.А., Савельев Л.И., Тсвиренко С.В. Testing «MMFF94S» force field for assesment model complexes of human erythrocyte catalase with nadph and it's fragments, generated by «autodock».....                         | 90  |
| Макеев О.Г., Коротков А.В., Бураев М.Э., Гисматов Р.Х., Костюкова С.В. The use of factors of plant origin for the treatment of pulmonary tuberculosis. 95  |     |
| Корелина А.А. Estimation of efficiency and safety programmed electrical muscular stimulation in regenerative treatment sick of the multiple sclerosis in the remission stage.....  | 98  |
| Смирнова С.С., Ронь Г.И., Валамина И.Е., Мельникова Т.М., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Исайкин А.И. Modification of clinical method of gingiva thickness measuring and experimental substantiation of its efficiency ..... | 100 |
| Черемискин В.П. New ways for diagnosis of postnatal septic diseases .....  | 103 |

## Immunology, microbiology, genetics

|  |     |
|--|-----|
| Макеев О.Г., Кацнельсон Б.А., Ошурков П.А., Минин В.В., Довженко Е.И., Буханцев В.А., Ванчугова Н.Н., Гаврилов И.В. Damaging effect monocyte of the concentrate and its correction with use of the preparation of polyunsaturated fat acids on model of rats ..... | 105 |
| Понезжева Ж.Б., Обернихин С.С., Данилова И.Г., Калюжин О.В. The dynamics of morphological and immunological displays of KoN-A induced hepatitis at mice BALB/C with preventive and medical introduction of glimurid.....   | 108 |

## Pharmacology and toxicology

|   |     |
|---|-----|
| Давидов М.И., Панцуркин В.И., Горнова Н.А., Шуренков И.В. Efficacy of anaesthetic anilocaïn by transurethral instrumental interferences ..... | 110 |
| Сенцов В.Г., Богданов С.И., Бровкин М.В. Social & Economic Costs of Drugs Fatal Overdose.....   | 114 |

## Psychopathology, psychiatry

|   |     |
|---|-----|
| Бабушкина Е.И. MEDICO-organizational analysis of schizophrēnia incidence in sverdlovsk oblast ..... | 119 |
|---|-----|

## Scientific reviews

|   |     |
|---|-----|
| Крупина Н.Е., Патюков С.В., Феоктистов Д.Б. Evoked potentials in the chiari malformation diagnosis (literary review)..... | 124 |
|---|-----|

Белявский А.Р.<sup>1</sup>, Лебедев И.А.<sup>1</sup>, Акинина С.А.<sup>1</sup>, Кольцов В.С.<sup>2</sup>, Копылов В.В.<sup>2</sup>, Анищенко Л.И.<sup>1</sup>,  
Шалыпин В.Г.<sup>1</sup>

## ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ И МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ХАНТЫ-МАНСКИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ

<sup>1</sup> Окружная клиническая больница, <sup>2</sup> Департамент здравоохранения правительства Ханты-Мансийского автономного округа, г. Ханты-Мансийск

**Резюме.** На основании данных популяционного регистра мозгового инсульта проанализирована работа по предупреждению развития острых нарушений мозгового кровообращения среди жителей Ханты-Мансийского автономного округа и оценена организация медицинской помощи больным, перенесшим инсульт в 2004–2007 гг. Внедрение в практику комплекса профилактических мероприятий привело к достоверному снижению заболеваемости инсультом за исследуемый промежуток времени при отсутствии достоверного снижения смертности. Высокие показатели частоты госпитализации больных и распространённости применения нейровизуализационных методов исследования больных в острой стадии заболевания говорят об относительно высоком уровне организации медицинской помощи жителям изучаемого субъекта Российской Федерации, перенесшим мозговой инсульт.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, организация медицинской помощи, профилактика.

Мозговой инсульт – одна из важнейших медицинских и социальных проблем. Показатели заболеваемости и смертности при данном заболевании в Российской Федерации (РФ) – одни из самых высоких в мире. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), заболеваемость всеми видами инсульта в 2001–2003 гг. среди россиян старше 25 лет составила 348 случаев на 100 тыс. населения в год, а стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости равнялся 259 случаев на 100 тыс. жителей в год. Смертность от инсульта за тот же промежуток времени соответствовала 117 (стандартизованный показатель – 0,93) случаям на 100 тыс. населения в год. Общество несёт большие материальные потери в связи с затратами на лечение и реабилитацию пациентов, перенесших инсульт, а также в связи с длительными сроками временной нетрудоспособности и высокими показателями стойкой утраты трудоспособности. Из больных, перенесших мозговой инсульт, только около 20% возвращаются к трудовой деятельности и около 60% становятся инвалидами. До 30% больных, перенесших инсульт, становятся полностью или почти полностью зависимы от окружающих. Ожидается, что в ближайшее десятилетие значимость мозгового инсульта ещё более возрастёт, что объясняется «постарением» населения и увеличением числа лиц с факторами риска в популяции [1, 2, 7, 8, 9].

Проблема предупреждения и лечения цереброваскулярных заболеваний имеет особое значение для регионов с тяжёлыми климатическими условиями, влияние которых на организм человека приводит к более широкому и раннему развитию сердечно-сосудистой патологии. Одним из таких регионов, расположенных в зоне Крайнего Севера, является Ханты-Мансийский автономный округ (ХМАО), население которого в 2007 г. впервые превысило 1,5 млн. человек. Численность мужского и женского населения автономного округа почти равна, с незначительным преобладанием количества женщин, составивших в 2004 г. 50,5%, а в 2007 г. 50,9%. Особенностями демографической ситуации в изучаемом субъекте федерации является относительно низкий средний возраст жителей, составивший в том же году 33,4 года, и относительно высокая численность городского населения, около 91% [3, 4, 7].

Клинико-эпидемиологическое исследование ишемического инсульта, проводившееся в крупнейшем городе ХМАО Сургуте в 1985–1990 гг., показало увеличение заболеваемости данным видом инсульта до 5% в год. Учитывая тот факт, что количество ишемических инсультов, как правило, в 4–5 раз превышает количество нетравматических внутричерепных кровоизлияний, очевиден рост

заболеваемости всеми видами мозгового инсульта за исследуемый промежуток времени. Анализ возрастной структуры выявил относительно ранний возраст (30–39 лет), при котором развитие инфаркта мозга у сургутян становится реальным, и то, что заболеваемость мозговым инсультом в данное пятилетие соответствовала аналогичному показателю в городах европейской части РФ с большим средним возрастом населения [3, 4].

Изучение распространённости инсульта в г. Ханты-Мансийске, административной столице автономного округа, в 1995–1999 гг. не установило достоверной динамики заболеваемости и смертности при данной патологии за исследуемый промежуток времени. В этом же исследовании получен достоверный рост заболеваемости всеми видами мозгового инсульта среди жителей города в возрасте 40 лет и старше, а также показано значительное, двух-, четырёхкратное увеличение частоты новых случаев инсульта по достижении возраста 40 лет. Такое же увеличение заболеваемости установлено в исследовании в 2004–2007 гг. среди жителей ХМАО [6].

Учитывая отсутствие достоверных эпидемиологических данных по мозговому инульту и, в связи с этим, невозможность оценки качества медицинской помощи и эффективности профилактических мероприятий, отсутствие каких-либо предпосылок к уменьшению количества новых случаев мозгового инсульта, в 2003 г. Департаментом здравоохранения правительства ХМАО, согласно рекомендациям НАБИ, было принято решение о создании регистра мозгового инсульта. Одновременно с этим, были разработаны алгоритмы ведения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения или с подозрениями на них, а также комплекс мер по профилактике данного заболевания, что нашло отражение в соответствующих приказах по Департаменту здравоохранения и по крупнейшим лечебно-профилактическим учреждениям (ЛПУ) автономного округа. Ниже приводится перечень мероприятий, проводимых в ЛПУ ХМАО с 2004 г., на примере Окружной клинической больницы (ОКБ) г. Ханты-Мансийска, являющейся организационно-методическим центром лечебно-профилактической работы в ХМАО.

1. Обучение участковых врачей и неврологов.

Более половины участковых врачей прошли обучение по программе врача общей практики с углублённым изучением цереброваскулярной патологии. Все врачи-неврологи ОКБ проучены в центральных профильных учреждениях по данной проблематике.

2. Все врачи терапевтического профиля ежегодно сдают зачёт по диагностике и лечению артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена, по материалам национальных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов.

3. Дважды в год проводятся окружные неврологические конференции с участием ведущих специалистов автономного округа, Тюменской области и РФ.

4. Дважды в месяц для врачей ОКБ проводятся телемедицинские лекции с участием ведущих специалистов НИИ неврологии РАМН.

5. Участие врачей-неврологов в работе всероссийских и международных конференциях.

6. Ежемесячно, в присутствии зам. главного врача по терапии и заведующих профильными отделениями, участковыми врачами проводится разбор всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктов миокарда, прошедших в течение месяца среди жителей терапевтических участков, а также разбор летальных исходов.

7. Приказами по лечебному учреждению в виде алгоритмов ре-



Динамика стандартизованного показателя заболеваемости мозговым инсультом среди жителей ХМАО в 2004–2007 гг. (на 100 тыс.)

| Показатель                  | 2004 г.    | 2005 г.    | 2006 г.    | 2007 г.    | Среднезначение |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|----------------|
| Заболеваемостьобщая         | 272,1      | 230,3*     | 219,4      | 181,4*     | 224,1          |
| ДИ                          | 262,2282,1 | 221,3239,6 | 210,7228,4 | 173,6189,5 | 219,6228,6     |
| Заболеваемость среди мужчин | 390,8      | 331,6*     | 301,9      | 258,3*     | 317,3          |
| ДИ                          | 373,9408,3 | 316,1347,6 | 287,3317,1 | 244,9272,2 | 309,8325,0     |
| Заболеваемость среди женщин | 208,3      | 174,5*     | 170,1      | 137,9*     | 171,4          |
| ДИ                          | 196,2220,8 | 163,6185,9 | 159,5181,3 | 128,5147,9 | 166,0177,0     |

\* Достоверность различия с показателем предыдущего года ( $p < 0,05$ )

Динамика стандартизованного показателя смертности при мозговом инсульте среди жителей ХМАО (на 100 тыс.)

|                         | 2004 г.   | 2005 г.  | 2006 г.  | 2007 г.  | Среднее значение |
|-------------------------|-----------|----------|----------|----------|------------------|
| Смертностьобщая         | 65,5      | 48,3     | 46,4     | 51,8     | 52,8             |
| ДИ                      | 49,7–82,3 | 35,664,0 | 34,061,9 | 38,668,0 | 39,569,1         |
| Смертность среди мужчин | 84,5      | 69,0     | 59,7     | 75,1     | 72,0             |
| ДИ                      | 67,5104,5 | 53,787,3 | 45,576,9 | 59,194,1 | 56,890,7         |
| Смертность среди женщин | 55,7      | 36,7     | 36,9     | 39,7     | 42,0             |
| ДИ                      | 42,072,4  | 25,850,7 | 25,951,0 | 28,354,2 | 30,3 56,3        |

гламентированы все действия врачей при поступлении пациента с ОНМК в приёмное отделение или в поликлинику ЛПУ. Регламентированы и персонифицированы все мероприятия по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии, нарушений липидного спектра крови, ОНМК и инфаркта миокарда.

8. Все пациенты с симптоматикой ОНМК или с подозрением на него госпитализируются. Больные в состоянии средней степени тяжести поступают в палаты интенсивной терапии неврологического отделения, при нарушении жизненно важных функций – в отделение реанимации.

9. С более жёсткими требованиями проводится работа по профилактике инсульта среди больных, перенесших преходящие нарушения мозгового кровообращения и малые инсульты. Пациенты данной категории активно выявляются и диспансеризируются с обязательным составлением графика посещения врачей поликлиники, достижением целевых значений артериального давления и показателей липидного спектра, посещением школ здоровья, широким применением двух-, и трёхкомпонентной гипотензивной терапии и назначением статинов при выраженных липидемических нарушениях.

10. Ежеквартально врачами поликлинических подразделений подаются отчёты по качеству и эффективности диспансеризации больных, перенесших ОНМК, инфаркт миокарда, пациентов с высоким риском развития данных заболеваний, жителей города, страдающих артериальной гипертензией.

11. Ежегодно врачами поликлиники проводятся школы здоровья по артериальной гипертензии и предупреждению развития инсульта.

12. Каждый врач ЛПУ участвует в санитарно-просветительной работе с обязательным проведением бесед среди пациентов и работников предприятий ежемесячно, выступлением по радио и телевидению ежеквартально.

13. В ОКБ организована круглосуточная работа кабинета КТ, врач-невролог и рентгенолог.

14. Внедрён метод системного и селективного артериального тромболизиса в лечении больных с инфарктами мозга. Алгоритм проведения тромболизиса, а также показания и противопоказания к данному методу лечения строго регламентированы в приказах по ОКБ.

15. Ведётся регистр инсульта с учётом всех новых случаев всех форм ОНМК.

16. Поддерживается постоянная взаимосвязь с окружным нейрохирургическим центром г. Сургута.

17. Соблюдается этапность ведения больных, перенесших ОНМК. В раннем восстановительном периоде больные данной категории получают лечение в Окружной больнице восстановительного лечения г. Ханты-Мансийска, окружном центре реабилитации в г. Сургуте и санаторное лечение в пределах области.

По данным регистра, среднее значение стандартизованного по

Динамика стандартизованного показателя заболеваемости среди мужчин и женщин

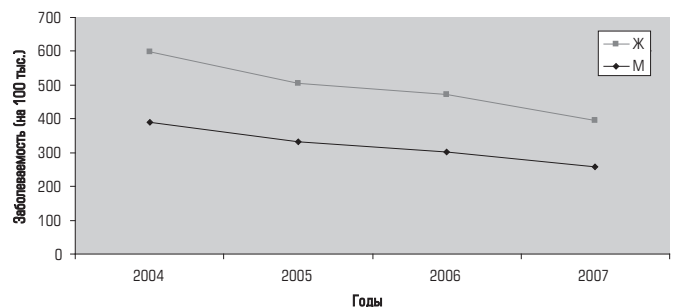


Рис. 1

полу и возрасту (мировой стандарт) показателя заболеваемости мозговым инсультом среди жителей ХМАО за 2004–2007 гг. равнялось 224,1 случая на 100 тыс. населения в год. Стандартизованный показатель смертности составил 52,8 (39,7–69,3) случая на 100 тыс. жителей в год. Сопоставление полученных эпидемиологических показателей с аналогичными показателями по РФ показало достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкие их значения у жителей автономного округа, что, очевидно, в большей мере связано с меньшим средним возрастом населения жителей изучаемого региона.

Сравнение стандартизованных по полу и возрасту значений заболеваемости за каждый год исследования с аналогичным показателем предыдущего года на основе 95% доверительных интервалов (ДИ) и общепринятой оценкой достоверности различия ( $p < 0,05$ ) показало статистически достоверное снижение данного эпидемиологического показателя за исследуемый промежуток времени. При этом обращает на себя внимание последовательное, из года в год, снижение уровня заболеваемости. Показатели заболеваемости среди мужчин значительно, с высокой достоверностью, превышали таковые показатели среди женщин во все исследуемые годы (табл. 1, рис. 1).

Внедрение вышеперечисленных методов профилактики и лечения инсульта в 2003–2004 гг. привело к значительному снижению смертности при данном заболевании в 2005 г. и менее выраженному снижению в 2006 г. с небольшим его повышением в 2007 г. При этом статистический анализ выявил отсутствие достоверности различия показателей смертности при изучаемом заболевании за каждый год по отношению к предыдущему году. Смертность от мозгового инсульта среди мужчин достоверно превышала аналогичный показатель среди женщин в 2005 г. и в 2007 г., а также за весь изучаемый период времени (табл. 2).

Одной из важнейших характеристик качества организации помощи больным с мозговым инсультом является частота госпитализации пациентов с данной патологией. По данным проводимого в

2004–2007 гг. исследования такая частота в ХМАО составила 93%. Сравнивая этот показатель с аналогичным в г. Тюмени (областной центр), где, по данным клинико–эпидемиологического исследования, в остром периоде заболевания получали стационарное лечение 85% больных, необходимо отметить некоторое преобладание частоты госпитализации среди жителей автономного округа [5].

Ещё одним важным показателем является распространённость методов нейровизуализации для установления диагноза инсульта и уточнения его характера. По данным регистра, около 62% всех случаев инсульта, зарегистрированных в ХМАО за исследуемый промежуток времени, диагностированы с помощью КТ или МРТ исследования. Такой же показатель, по данным эпидемиологического исследования в г. Тюмени составил около 79%. Более низкий процент охвата больных, находящихся в остром периоде мозгового инсульта, томографическими методами исследования объясняется отдалённостью и труднодоступностью многих населённых пунктов автономного округа от городов, в ЛПУ которых имеется необходимая диагностическая аппаратура. Частота нейровизуализации среди жителей городов ХМАО, перенесших тот или иной вид инсульта, за исследуемые годы приближалась к 90 %. Доля пациентов с инсультом, диагноз которого уточнялся с помощью КТ или МРТ, в г. Екатеринбурге (центр Уральского Федерального округа) равнялась 15,6%, аналогичный показатель по РФ – около 20% [1, 2, 5].

Анализируя частоту повторных инсультов, также в некоторой мере отражающую качество медицинской помощи пациентам данной категории и эффективность профилактических мероприятий, установлено, что такой показатель среди жителей автономного округа составил 18,4% случаев. Встречаемость повторных инсультов среди жителей г. Тюмени равнялась 35,7%, а среди жителей Екатеринбурга 25,3%. Необходимо отметить более низкий показатель в автономном округе [1, 2, 5].

Таким образом, принимая во внимание относительно небольшой средний возраст жителей ХМАО и тяжёлые климатические условия проживания жителей изучаемого региона, оказывающие противоположное влияние на распространённость цереброваскулярных заболеваний, отмечается позитивная динамика эпидемиологических показателей мозгового инсульта в 2004–2007 гг.

#### Выводы:

1. Медицинская помощь больным с мозговыми инсультами и мероприятия по профилактике их развития в Ханты–Мансийском автономном округе организованы на достаточно высоком уровне, о чём говорят высокие показатели госпитализации пациентов и частота использования методов нейровизуализации для уточнения диагноза в остром периоде заболевания.

2. Разработанный и внедрённый в практическую работу комплекс мер по лечению острых нарушений мозгового кровообращения и предупреждению их развития позволил достоверно снизить заболеваемость при данном заболевании за исследуемый промежуток времени.

3. Система мероприятий по снижению частоты развития новых случаев инсульта и летальных исходов при них может быть рекомендована к применению в других регионах Российской Федерации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимова О.С., Белкин А.А., Пинчук Е.А. Регистр инсульта как научная основа профилактики и организации медицинской помощи населению. // Уральский медицинский журнал. 2008, №1 (41), с.26–30.

2. Ефимова О.С., Белкин А.А., Пинчук Е.А., Слободенюк А.В. Регистр инсульта как компонент организации вторичной профилактики инсульта. Уральский медицинский журнал. 2008, №1 (41), с.26–30.

3. Кравцов Ю.И., Багданов А.Н. Микшина В.С. Сравнительная клиническая характеристика ишемических инсультов с обратимым и стойким неврологическим дефицитом. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991, т. 91, №7, с.10–12.

4. Кравцов Ю.И., Багданов А.Н. Эпидемиология и факторы риска ишемического инсульта в Среднем Приобье. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991, т. 91, №7, с.6–9.

5. Кудряшов А.А. Анализ эпидемиологических показателей и факторов риска мозговых инсультов в популяции г. Тюмени (по данным регистра мозгового инсульта). Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь. 2008.

6. Лебедев И.А. Эпидемиологическая характеристика мозгового инсульта и влияние метеорологических факторов на его развитие в городе Ханты–Мансийске. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб. 2004.

7. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орёл. 2006. 296 с.

8. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. – М., – 2002.

9. Kaste M. Public Heals / Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A. // 1998. – № 112. – P. 103–112.

*Belyavsky A. R., Lebedev I. A., Akinina S. A., Anishchenko L.I., Shalyapin V.G., Koltsov V.S., Kopylov V.V.*

## ORGANIZING MEDICAL AID TO CEREBRAL STROKE PATIENTS AND MEASURES TO PREVENT ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENTS IN KHANTYMANSY AUTONOMOUS REGION

**Abstract.** Based on data of cerebral stroke population register-preventing measures of cerebral stroke development in Khanty–Mansy Autonomous Region inhabitants, and organization of cerebral stroke preventing measurements in stroke patients in 2004–2007. Practical introduction of prophylactic complex measures resulted in significant mortality decrease. High levels of patient hospitalization and vast use of neuroimaging methods in acute patient hospitalization reveal relatively high delay of medical aid to acute stroke patients of the above Russian Federation Region inhabitants, suffering cerebral stroke. **Key words:** cerebral stroke, medical aid organization, prophylactic measures

#### Авторская справка

Белявский Аркадий Романович  
Belyavsky Arkady R.

Лебедев Илья Аркадьевич  
Lebedev Ilya A.

Акинина Светлана Андреевна  
Akinina Svetlana A.

Анищенко Людмила Ивановна  
Anishchenko Lyudmila I.

Шаляпин Владимир Григорьевич  
Shalyapin Vladimir G.

Окружная клиническая больница, г. ХантыМансийск  
Regional Clinical Hospital, KhantyMansiysk

Кольцов Всеволод Станиславович  
Koltsov Vsevolod S.

Копылов Виталий Владимирович  
Kopylov Vitaly V.

Департамент здравоохранения правительства ХантыМансийского автономного округа  
Health Department of KhantyMansy Autonomous Region Government

188640 Ленинградская область, Всеволожский район, пос. Бугры,  
ул. Школьная, д. 3, кв. 105.

188640 Leningrad Region, Vsevolozhsk District, Bugry  
Township, 3 Shkolnaya Str., Apartment 105.

e-mail: lebedef@inbox.ru

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ НА СРЕДНЕМ УРАЛЕ, В 2005-2009 гг.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава,<sup>2</sup>ГУЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Екатеринбург**Резюме.**

Для выбора правильной тактики лечения, в том числе эмпирической, снижения частоты необоснованного применения антимикробных препаратов необходимо учитывать региональные и локальные данные по распространенности и устойчивости к антибиотикам основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний легких. По данным представленного исследования *H. influenzae* имеет высокую чувствительность к β-лактамам антибиотикам (БЛНАЧ – 96,8%), а увеличение устойчивых штаммов пневмококка к пеницилину (18,7%) и другим β-лактамам требует дальнейшего контроля. Высокий уровень (до 70%) β-лактамазопродуцирующих штаммов *M. catarrhalis* делает сомнительным использование β-лактамов для лечения таких инфекций. Удельный вес MRSA составляет 4,7%, поэтому для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, у детей с бронхолегочной формой муковисцидоза на первом месте остаются β-лактамы антибиотиков. Выявлено 30,5% полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*.

**Ключевые слова:** бронхолегочные заболевания; антибиотикорезистентность; бактериальные патогены.

Болезни органов дыхания стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей. Некоторые клинические формы бронхолегочной патологии в значительной степени влияют на уровень младенческой смертности. Другие, начавшись в раннем возрасте, принимают хроническое течение, приводя к ограничению трудоспособности и/или к инвалидности в зрелом возрасте. Это подчеркивает значимость пульмонологии детского возраста как для педиатрии, так и для клинической медицины в целом [28]. Формирование и поддержание воспалительного процесса у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями вызвано патогенной и условно-патогенной микрофлорой [16]. Частота обострений при хронических воспалительных заболеваниях легких и прогноз заболевания в значительной степени определяется видовым составом микроорганизмов, колонизирующих респираторную систему. Из множества микроорганизмов, колонизирующих верхние отделы дыхательных путей, лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при проникновении в нижние дыхательные пути вызывать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов [31, 34]. Ведущие респираторные патогены относятся как к типичными бактериями (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*), так и к «атипичным» микроорганизмам (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) [22]. *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* наиболее часто ассоциируются с муковисцидозом и бронхиальной астмой [6, 17, 10, 11, 29, 35]. *P. aeruginosa* не является представителем нормальной микрофлоры человека. Часто этот микроорганизм обнаруживается в окружающей пациента среде, особенно в местах скопления влаги. Нередко первоначальное инфицирование детей, больных муковисцидозом, происходит во время диагностических процедур или терапии в стационаре. Поздняя нозокомиальная пневмония вызывается преимущественно *S. aureus*, *P. aeruginosa*, рядом представителей энтеробактерий [21]. Ведущим звеном в лечении таких больных является антибактериальная терапия.

В последнее время в связи с появлением большого количества различных антибактериальных препаратов и многообразием их форм выпуска перед практикующим врачом встает сложная задача оптимального выбора антибактериальной терапии (АБТ), применение которой определяется в первую очередь видом выделенного микроорганизма и его антибиотикорезистентностью. Адекватное использование антибактериальных средств осложняется частой полирезистентностью микроорганизмов вследствие их предшествовавшего применения [16]. Актуальность адекватного назначения АБТ возрастает в связи с тем, что нерациональная АБТ ведет к учащению и утяжелению обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей, а, следовательно, уве-

личению сроков лечения и возможности развития тяжелых осложнений, в том числе септических состояний.

Для выбора правильной тактики лечения, в том числе эмпирической, снижения частоты необоснованного применения антимикробных препаратов и связанного с этим риска развития и распространения антибиотикорезистентности необходимо учитывать региональные и локальные данные по распространенности и устойчивости к антибиотикам основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний легких [18]. Необходимость разработки национальных стандартов терапии инфекций диктует потребность учёта особенностей формуляров по антимикробной терапии и уровней резистентности антибиотиков по нашей стране.

**Цель**

Изучить частоту распространения и уровни резистентности к антибиотикам разных классов штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, выделенных на территории Свердловской области и Екатеринбурга в период 2005–2009 гг. от детей с бронхолегочными заболеваниями.

**Материалы и методы**

Проанализированы антибиотикограммы 122 нетипируемых штаммов *H. influenzae*, 44 штаммов *S. pneumoniae*, 43 штаммов *S. aureus*, 36 штаммов *P. aeruginosa* и продукция β-лактамазы 26 штаммов *M. catarrhalis*, выделенных из бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, трахеи, пунктата плевральной полости от 145 пациентов отделения торакальной хирургии со следующими нозоформами: хроническая инфекционно-воспалительная заболевания легких (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, облитерирующий бронхолит, рецидивирующий бронхит), врожденные пороки развития легких, пневмония, муковисцидоз, бронхиальная астма в 2005 – 2009 гг.

*S. aureus* и *P. aeruginosa* не относят к типичным респираторным патогенам, но вследствие особенностей клинического течения бронхолегочной формы муковисцидоза мы включили их в дизайн исследования.

Тестирование на чувствительность к антибиотикам проводилось 2 способами: диско-диффузионным методом (ДДМ) и с использованием тест-систем АТВ НАЕМО, АТВ STREP 5, АТВ PSE, АТВ STAPH для полуавтоматического анализатора АТВ Expression (bioMerieux, Франция) и тест-систем Combo 12, Combo 31, Combo 20 для автоматического анализатора MicroScan WalkAway 96 (DadeBehring, США). Для тестирования *H. influenzae* ДДМ использовался НТМ-агар (Haemophilus Test Medium); для тестирования *S. pneumoniae* – агар Мюллера-Хинтона (аМХ) с добавлением 5% дефибринированной крови, для определения чувствительности пневмококка к пеницилину использовали скрининговую методику тестирования (диск с оксациллином нагрузкой 1 мкг); для тестирования *S. aureus* и *P. aeruginosa* – аМХ (для определения метициллинорезистентности стафилококков – аМХ с добавлением 2% NaCl и диск с оксациллином нагрузкой 1 мкг); диски с антибиотиками (АБ, bioMerieux, Франция) с нагрузкой, соответственно: ампициллин, 10 мкг, амоксициллин/клавуланат, 20/10 мкг, тикарциллин/клавуланат, 75/10 мкг, цефуроксим, 30 мкг, цефотаксим, 30 мкг, цефтриаксон, 30 мкг, цефтазидим, 30 мкг, хлорамфеникол, 30 мкг, тетрациклин, 30 мкг, офлоксацин, 5 мкг, левофлоксацин, 5 мкг, ципрофлоксацин, 5 мкг, триметоприм/сульфаметоксазол, 1,25/23,75 мкг, оксациллин, 1 мкг, эритромицин, 15 мкг, азитромицин, 15 мкг, клиндамицин, 2 мкг, ванкомицин, 30 мкг, имипенем, 10 мкг, меропенем, 10 мкг, амикацин, 30 мкг, диск с нитроцефином для определения продукции β-лактамаз. Оценка результатов осуществлялась в соответствии с [14]. Контроль качества ДДМ: *H. influenzae* ATCC 49247, ATCC 49766; *S. pneumoniae* ATCC 49619; *S. aureus* ATCC 25923; *P. aeruginosa* ATCC 27853 [14]. Для сравнения уровней резистентности в разные годы использовался критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .



## Результаты и обсуждение.

### Антибиотикорезистентность штаммов *H. influenzae*

Результаты чувствительности 122 нетипируемых штаммов *H. influenzae* к различным антимикробным препаратам за исследуемый период представлены на рис. 1. Наибольшая частота резистентных штаммов к ампициллину была в 2005 году – 5,6%, затем наблюдалось снижение до 3,8% – в 2006г. – и небольшой подъем до 4,4% в 2007 г., но при этом в 2006г. также были обнаружены умеренно–резистентные штаммы (3,8%). Однако различия в уровне резистентности были статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). В последние 2 года нечувствительных (резистентных и умеренно–резистентных) штаммов к ампициллину выявлено не было. Эффективность  $\beta$ -лактамов антибиотиков, являющихся препаратами выбора при лечении инфекций, вызываемых *H. influenzae*, ограничивается возможной продукцией этим микроорганизмом  $\beta$ -лактамаз, которые разрушают аминопенициллины. Но устойчивость к ампициллину может быть также обусловлена изменением мишени действия  $\beta$ -лактамов антибиотиков – пенициллинсвязывающих белков – или снижением проницаемости наружной клеточной стенки, что обуславливает появление БЛНАР-штаммов гемофил; считается, что такие штаммы не чувствительны к ингибиторзащищенным пенициллинам и таким цефалоспорином (ЦС), как цефаклор, цефуроксим, цефиксим, цефтибутен. Тест с нитроцефином для определения резистентности к ампициллину проводился у 113 штаммов *H. influenzae*, при этом лишь у 2 (1,8%) штаммов он оказался положительным.

Среди этих 113 штаммов было выявлено 109  $\beta$ -лактамазо–негативных ампициллиночувствительных (БЛНАЧ); 2 –  $\beta$ -лактамазо–продуцирующие ампициллинорезистентные (БЛПАР); 1 штамм, скорее всего, можно отнести к  $\beta$ -лактамазо–негативным ампициллинорезистентным (БЛНАР); этот штамм давал отрицательный тест с нитроцефином, был резистентен к ампициллину и умеренно–резистентен к цефаклору. В 2006г. нами был выделен наиболее редко описываемый в литературе штамм *H. influenzae*, не продуцирующий  $\beta$ -лактамазу и умеренно–резистентный к ампициллину (БЛНАУР). Все штаммы, исследованные к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, ЦС II поколения, нитроцефину можно подразделить следующим образом: БЛНАЧ – 96,8%, БЛПАР – 1,6%, БЛНАР – 0,8%, БЛНАУР – 0,8%, что не противоречит данным мировой литературы; средний уровень продукции  $\beta$ -лактамаз по Европе – 14,5%.

Важным исключением является отсутствие активности в отношении *H. influenzae* у ЦС I поколения [14], поэтому явными преимуществами в терапии бронхолегочных заболеваний, вызванных БЛНАЧ–штаммами, обладают защищенные аминопенициллины и ЦС II поколения [4, 5, 22, 33, 34]. По данным зарубежных исследователей БЛНАР–штаммы встречаются редко, что видно и из нашего исследования, и не имеют существенного клинического значения [14]. Для терапии заболеваний, вызванных БЛНАР–штаммами, можно использовать ЦС III–IV поколений и карбапенемы, к которым до настоящего времени не описано резистентных штаммов, либо другие классы антибиотиков при непереносимости  $\beta$ -лактамов антибиотиков.

Согласно литературным данным результаты, полученные *in vitro*, демонстрируют высокую активность кларитромицина и азитромицина (МПК < 0,5 мг/л) в отношении *H. influenzae*. В нашем исследовании 8 штаммов, протестированных к азитромицину, оказались чувствительными. Однако кларитромицин и азитромицин обладают первично низкой активностью против *H. influenzae* в патологическом очаге. Максимальная концентрация кларитромицина и азитромицина в сыворотке для *H. influenzae* и *S. pneumoniae* меньше МПК<sub>90</sub> в тканях. Известно, что концентрация макролидов в тканях значительно превосходит таковую в сыворотке; однако высокая концентрация в тканях во многом является отражением высокой внутриклеточной концентрации. Уровни кларитромицина и азитромицина во внеклеточной тканевой жидкости, где локализуется *H. influenzae*, соответствуют концентрациям в сыворотке и, следовательно, являются недостаточными. Предполагают, что фагоциты направленно доставляют азитромицин к очагам инфекции, но доказательств этой гипотезы дискутабельны [8, 27, 33].

Несмотря на высокую эффективность фторхинолонов (ФХ) в отношении *H. influenzae*, они не обладают значительными преимуществами в сравнении с защищенными аминопенициллинами и ЦС II поколения, поэтому их применение в качестве средств первого ряда также не целесообразно [22]. Однако появились данные, что

частота встречаемости штаммов с повышенными значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) ФХ возрастает, что делает необходимым тестирование к этим антибиотикам [14]. В нашем исследовании также обнаружен такой штамм (1 резистентный к офлоксацину в 2007г.).

Не смотря на низкий уровень резистентности к тетрациклину (2,2%) по результатам нашего исследования и высокую эффективность тетрациклинов при лечении легочных заболеваний вследствие кумуляции их в легких, тетрациклиновые антибиотики нельзя рассматривать как препараты первого ряда в терапии бронхолегочных заболеваний у детей, что связано с большим количеством нежелательных лекарственных реакций [12]. По данным мировой литературы резистентность к тетрациклину составляет от 1,5% до 25,4% [36]. Уровень резистентности к хлорамфениколу составил 0,8%, в разных странах – 0,5–24,9% [36].

Наблюдается рост резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу: от 17,6% в 2005 г. до 31,5% в 2009 г. (с небольшим снижением в 2006–2008 гг.; различия в уровне резистентности были статистически достоверными  $p = 0,017$ ), кроме того, этот антибиотик дает относительно высокую частоту нежелательных лекарственных явлений, поэтому его нельзя рассматривать как препарат первого ряда [22].

### Антибиотикорезистентность штаммов *S. pneumoniae*

Результаты чувствительности 44 штаммов *S. pneumoniae* к различным антимикробным препаратам представлены на рис. 2. Доля нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину составила 18,7%. По величине МПК пенициллина пневмококки делят на 3 группы: чувствительные (МПК  $\leq 0,06$  мг/л), умеренно–резистентные (МПК 0,12–1 мг/л), резистентные (МПК  $\geq 2$  мг/л). Скрининговая методика определения чувствительности пневмококка к пенициллину позволяет разделить штаммы пневмококка на две группы: группу чувствительных штаммов (зона задержки роста  $\geq 20$  мм, МПК < 0,06 мг/л к пенициллину) и группу, в которую будут входить часть чувствительных (по литературным данным 12% штаммов *S. pneumoniae* с зоной задержки роста вокруг диска с оксациллином  $\leq 19$  мм имеют МПК к пенициллину в диапазоне 0,030,06 мг/л), а также умеренно–резистентные и резистентные штаммы. Поэтому для окончательной оценки необходимо определение МПК пенициллина методом серийных разведений в бульоне или Етестов [14, 23]. Уровень нечувствительности к пенициллину по данным многоцентровых проспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС–II в России (где были представлены и наши штаммы) составил в период с 1999–2005гг. 8,1–9,7% [2, 9]. За 2005–2009гг. в Екатеринбурге активность цефотаксима в отношении всех исследованных штаммов *S. pneumoniae* была 86,4%, что меньше, чем по России в целом (98%) [2].  $\beta$ -лактамы антибиотиков (в частности пенициллин) являются препаратами выбора для терапии пневмококковых инфекций, но появление и распространение пенициллинорезистентных пневмококков, как видно и из нашего исследования, может стать существенной проблемой в терапии данных инфекций. При лечении бронхолегочных заболеваний, вызванных штаммами *S. pneumoniae*, умеренно–резистентными к пенициллину,  $\beta$ -лактамы остаются в ряде случаев клинически эффективными, но применение их при менингите приводит к неудаче терапии [14, 22].

Уровень резистентности к эритромицину и клиндамицину штаммов *S. pneumoniae* составил 17,5% и 5%, что выше, чем в целом по России, но ниже чем в Европе и США [2, 9].

Выявлена низкая активность триметоприма/сульфаметоксазола в отношении штаммов *S. pneumoniae* – обнаружено 56,9% нечувствительных (40,5% – резистентные, 16,3% – умеренно–резистентные) штаммов, что соответствует показателям по России [2]. В Канаде и США распространенность нечувствительных штаммов составила 19,0–51% [9]. Такие результаты и наличие относительно высокой частоты нежелательных лекарственных реакций свидетельствуют о необходимости ограничить использование этого антибиотика для лечения бронхолегочных заболеваний, а большое количество устойчивых штаммов делает невозможным назначение триметоприма/сульфаметоксазола до получения результатов тестирования к антибиотикам.

Левифлоксацин относится к антипневмококковым ФХ, частота устойчивости, к которым минимальна [14, 22], что подтверждается и результатами нашего исследования – все тестируемые штаммы пневмококка были чувствительны.



В большинстве стран Европы и США частота тетрациклинорезистентности пневмококка находится в пределах 22–35%, однако большую проблему представляет в азиатских странах, так, по данным проекта Александр и Азиатской сети по надзору за резистентными патогенами (ANSORP) доля тетрациклинорезистентных пневмококков в Тайване составляла 96,3%. По данным отдельных исследований в России частота тетрациклинорезистентных штаммов варьирует от 22 до 43% [9]. Эти данные подтверждаются и результатами нашего исследования – устойчивость к тетрациклину составила 31,8%. Высокий уровень резистентности, а также значительное количество нежелательных лекарственных явлений ограничивает использование этого антибиотика [14, 22].

Резистентность к хлорамфениколу по нашим данным составила 5%. Этот антибиотик необходимо включать в исследование при определении чувствительности пневмококка, что особенно важно для лечения пневмококковых менингитов, так как хлорамфеникол может являться альтернативой ЦС III поколения.

Для лечения тяжелых пневмококковых инфекций, вызванных штаммами с высоким уровнем резистентности к антибактериальным препаратам разных классов, в ряде случаев применяется ванкомицин. В нашем исследовании все штаммы к нему были чувствительными.

#### Антибиотикорезистентность штаммов *M. catarrhalis*

$\beta$ -лактамазная (пенициллиназная) активность исследована у 26 штаммов *M. catarrhalis*, из которых у 69,2% штаммов она выявлена. Наибольшее число штаммов (10), вырабатывающих  $\beta$ -лактамазу, были обнаружены в 2009г. (в 2005–2006гг. таких штаммов не выявлено, в 2007г. – 1 штамм, 2008г. – 7 штаммов). Еще недавно считалось, что *M. catarrhalis* высокочувствительна к пенициллину [15], но по последним литературным сведениям, а также и по нашим данным, нарастает уровень  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов – до 90% и более [7, 22, 32]. При положительной  $\beta$ -лактамазной активности штаммы являются резистентными к природным пенициллинам, амино-, карбокси-, уреидопенициллинам. Поэтому в таких случаях необходимо определять чувствительность к другим  $\beta$ -лактамам. При тестировании 10 штаммов к антибиотикам 90% из них были резистентны к ампициллину (все они вырабатывали  $\beta$ -лактамазу); к амоксициллину/клавуланату, тетрациклину, офлоксацину, рифамицину, хлорамфениколу, цефуроксиму, цефалору, цефотаксиму в 100% случаев чувствительны. К триметоприму/сульфаметоксазолу 30% штаммов были резистентны; по литературным данным половина штаммов *M. catarrhalis* резистентна к триметоприму/сульфаметоксазолу [7].

#### Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*

Более половины (53,5%) всех штаммов *S. aureus* были выделены от детей с муковисцидозом. Результаты чувствительности 43 штаммов *S. aureus* к различным антимикробным препаратам представлены на рис. 3. Уровень резистентности к пенициллину составил 68,4%, в настоящее время большинство штаммов *S. aureus* устойчивы к нему, благодаря наличию  $\beta$ -лактамазы. Штаммы, чувствительные к пенициллину, относятся к «диким» и требуют дополнительно тестирования с нитроцефином для выявления  $\beta$ -лактамазы. Из 19 штаммов *S. aureus*, протестированных к пенициллину, чувствительными были 6 ( $\approx 30\%$ ): 2 – в 2007г., 3 – 2008г., 1 – 2009г.

В зависимости от чувствительности к оксациллину/метициллину все штаммы делят на 2 группы: метициллиночувствительные *S. aureus* (MSSA) и метициллинорезистентные (MRSA). Не только  $\beta$ -лактамы оказываются неактивными в отношении метициллинорезистентных стафилококков. Часто эти штаммы полирезистентны и к другим классам антибиотиков (аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам и др.) [21]. При изучении антибиотикочувствительности *S. aureus* обращает на себя внимание невысокий удельный вес MRSA – 4,7% изолятов, – характеризующихся устойчивостью ко всем  $\beta$ -лактамам, что значительно ниже, чем у взрослых пациентов с муковисцидозом [1, 11].

Отмечается чувствительность большинства штаммов *S. aureus* к гентамицину, по нашим данным – 96,5%. Однако по ряду отечественных публикаций резистентность к гентамицину держится на уровне 13% [20]. Уровень нечувствительных штаммов *S. aureus* к ципрофлоксацину по нашим данным составил 15%, в то время как у взрослых больных муковисцидозом по литературным данным – 47% [11], что, возможно, связано с ограниченным использованием ФХ в детской практике. Уровень нечувствительных штаммов к

эритромицину составил 32,4%, что значительно ниже, чем у взрослых пациентов с муковисцидозом – 77% [11]. Уровень нечувствительных штаммов к клиндамицину 2,7%. Препарат имеет высокую активность в отношении *S. aureus* (включая некоторые штаммы MRSA). Клиндамицин также может применяться у пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы. По лимитированным литературным данным сравнительные результаты чувствительности *S. aureus* к эритромицину и линкозамидам достаточно противоречивы, так, согласно одним частота резистентности штаммов к эритромицину составила 39,6%, клиндамицину – 27,1% [25], по другим резистентность штаммов MRSA к эритромицину достаточно высока ( $\approx 30\%$ ), а к клиндамицину резистентны менее 10% штаммов [26]. Кроме того, штаммы *S. aureus*, нечувствительные к эритромицину, часто сохраняли чувствительность к клиндамицину [3, 19].

Все штаммы *S. aureus*, протестированные к ванкомицину, были чувствительны.

#### Антибиотикорезистентность штаммов *P. aeruginosa*

Более половины (55,6%) штаммов *P. aeruginosa* были выделены от детей с муковисцидозом. Результаты чувствительности 36 штаммов *P. aeruginosa* к различным антимикробным препаратам представлены на рис. 4. Общеизвестна высокая антибиотикорезистентность синегнойной палочки. Как и у других бактерий, она связана с конститутивной резистентностью к ряду антибактериальных препаратов и с адаптивной (индуцибельной) устойчивостью, приобретаемой благодаря R-плазмидам [10].

Механизмы устойчивости у синегнойной палочки к  $\beta$ -лактамам антибиотикам чрезвычайно разнообразны и могут включать продукцию  $\beta$ -лактамаз всех известных молекулярных классов, а также снижение проницаемости наружной мембраны и активный эффлюкс антибиотиков [24]. Резистентность к тикарциллину/клавуланату и тикарциллину у штаммов *P. aeruginosa* по результатам нашего исследования составила 10% и 23,8%, соответственно; уровень резистентности у штаммов *P. aeruginosa* к другим антисинегнойным пенициллинам составил: к пиперациллину 12%, пиперациллину/тазобактаму 17,4%. По данным исследования SENTRY из всех штаммов *P. aeruginosa* нечувствительны к пиперациллину в странах Европы 14,4–26,2%, в США – 12,1–17,3% [24]. Резистентность штаммов *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему в нашем исследовании была одинаковой и составила 12,5%. Полученный уровень нечувствительных к имипенему штаммов был ниже, чем в Европе (26,5%) и США (19,7%) [10, 24]. В нашем исследовании доля нечувствительных штаммов *P. aeruginosa* к цефепиму и цефтазидиму составила 29,1% и 21,3%. С одной стороны, уровень нечувствительных штаммов к цефепиму больше, чем в США – 19,2%, и в среднем по России – 13,5%, но меньше, например, чем в Бельгии – 49,5% [24]. Уровень нечувствительных штаммов к цефтазидиму больше, чем в среднем по России – 10,6%, но близко к данным в Европе – 30,6% и США – 16,9%. Но общая тенденция – умеренно-резистентных штаммов к цефепиму (16,6%) больше, чем к цефтазидиму (6,1%), а резистентных, наоборот, – меньше (6,1%–цефепим и 15,2%–цефтазидим) – подтверждается и другими исследованиями [11, 24].

Амикацин по сравнению с гентамицином проявлял большую активность в отношении штаммов *P. aeruginosa*, доля чувствительных штаммов составила 64,8% и 47,6%, соответственно. Для сравнения: устойчивость нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в России к амикацину – 6,6%, к гентамицину 61,1% [24], у взрослых больных муковисцидозом устойчивость штаммов *P. aeruginosa* к амикацину – 36%, к гентамицину – 77%. Основной механизм устойчивости к аминогликозидам – продукция аминогликозидмодифицирующих ферментов, спектр которых достаточно широк, чем и объясняется высокий уровень резистентности [11, 24].

Уровень устойчивости к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* в нашем исследовании ниже (25,9%), чем в странах Европы (44,9%), ближе к результатам, полученным в США (24,3%) и ниже, чем у взрослых больных муковисцидозом (50%) [11, 24], что может быть связано с ограниченным использованием ФХ в детской практике. Два ФХ – ципрофлоксацин и офлоксацин – можно рассматривать как наиболее изученные и предпочтительные препараты резерва для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии. Но следует учитывать, что расширение использования ФХ в педиатрии приведет к повышению частоты выделения резистентных к ним штаммов и снижению эффективности препаратов, которые яв-

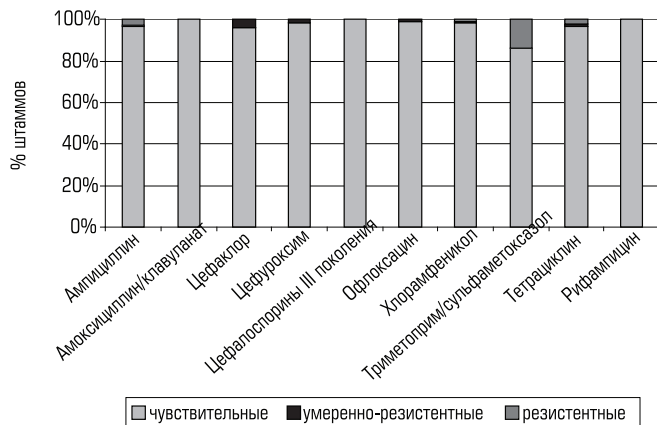


Рис. 1. Чувствительность нетипируемых штаммов *H. influenzae* (n=122), выделенных в 2005–2009гг., к различным антимикробным препаратам

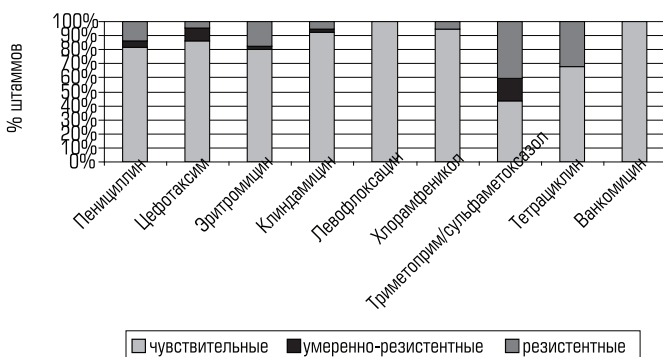


Рис. 2. Чувствительность штаммов *S. pneumoniae* (n=44), выделенных в 2005–2009гг., к различным антимикробным препаратам

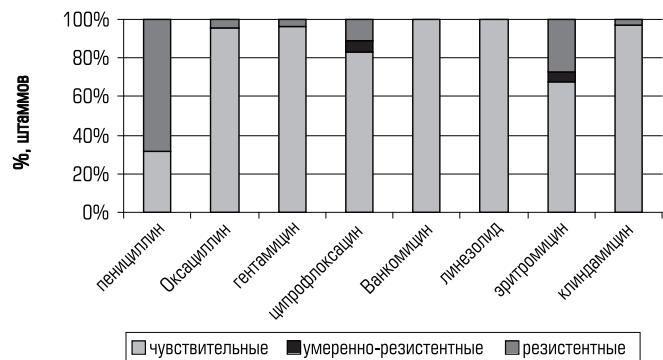


Рис. 3. Чувствительность штаммов *S. aureus* (n=43), выделенных в 2005–2009гг., к различным антимикробным препаратам

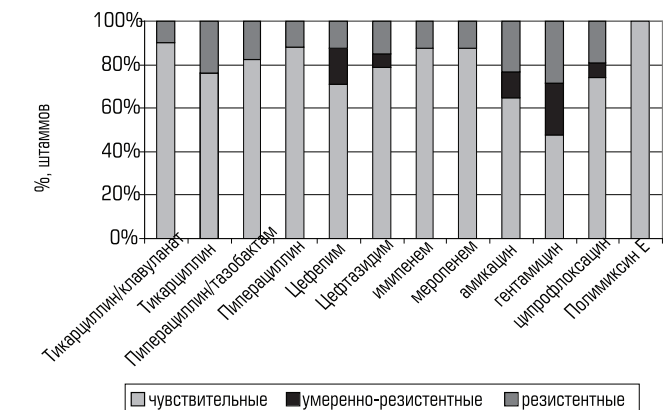


Рис. 4. Чувствительность штаммов *P. aeruginosa* (n=36), выделенных в 2005–2009гг., к различным антимикробным препаратам

ляются важными резервными средствами для лечения тяжелых инфекций [17].

Из 20 штаммов *P. aeruginosa*, протестированных к полимиксинам (полимиксину Е и В), резистентных выявлено не было. Полимиксин в современных условиях должен применяться лишь как препарат “глубокого” резерва при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами с множественной устойчивостью к другим классам антибиотиков, в первую очередь – синегнойной инфекции [30].

По литературным сведениям достаточно часто встречаются полирезистентные штаммы *P. aeruginosa*, в нашем исследовании таких штаммов было 30,5%. Обладая природной устойчивостью ко многим антибиотикам, *P. aeruginosa* способен к выработке резистентности и ко всем имеющимся в клинической практике, в том числе антисинегнойным, причем у 30–50% пациентов резистентность развивается при проведении монотерапии. Вследствие этого для назначения адекватной антибиотикотерапии следует знать о возможном развитии резистентности к следующим АБ: ЦС III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АБ); карбапенемам с антисинегнойной активностью (меропенему, имипенему, дорипенему, рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АБ); ФХ с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину); аминогликозидам (гентамицину, амикацину, рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АБ); полимиксинам. Дополнительно можно рекомендовать тестирование (в зависимости от клинической ситуации) к цефоперазону/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму [13].

#### Выводы:

1. При выборе антибиотиков для эмпирической терапии необходимы локальные данные микробиологического и эпидемиологического мониторинга антибиотикорезистентности, так как при обнаружении 15–20% и более устойчивых к антибиотику штаммов его нельзя рекомендовать для эмпирической терапии.

2. *H. influenzae* имеет высокую чувствительность к β–лактамам антибиотикам, а увеличение устойчивых штаммов пневмококка к пенициллину (18,7%) и другим β–лактамам требует дальнейшего контроля.

3. Увеличения частоты (до 70%) β–лактамазопродуцирующих штаммов *M. catarrhalis* делает сомнительным использование β–лактамов для лечения таких инфекций. При выявлении их в ассоциации с другими микроорганизмами, чувствительными к β–лактамам, необходимо назначение антибиотиков других классов или ингибиторзащищенных β–лактамов.

4. Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, у детей с бронхолегочной формой муковисцидоза на первом месте остаются β–лактамы антибиотики, так как удельный вес MRSA составляет 4,7%.

5. Выявление 30,5% полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* диктует необходимость использования данных локального мониторинга при выборе антибиотикотерапии с обязательной последующей коррекцией по результатам тестирования к антибиотикам. Полимиксины могут принести немало пользы, если их применять обоснованно, как препараты 2 ряда, особенно в тех случаях, когда к другим антибактериальным препаратам по данным тестирования выявлена полирезистентность штаммов.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Пособие для врачей. / В.К. Таточенко [и др.]. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2, № 1. С. 77–87.
2. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС–II / Р.С. Козлов [и др.]. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8, № 1. С. 33–47.
3. Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных от детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей / Г.К. Решедько [и др.]. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т. 11, № 4. С. 356–361.
4. Боронина Л.Г. Микробиологические аспекты инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, у детей [автореферат диссертации]. Санкт–Петербург: Военно–медицинская академия им. Кирова С.М., 2007. 43 с.

5. Боронина Л.Г., Блинова С.М. Антибиотикорезистентность *H. influenzae*, выделенных в Екатеринбурге в 2000–2005гг. у детей с инфекцией различных локализаций // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 2. С. 187–192.

6. Беляков В.Д., Рясин Л.А., Илюхин В.И. Псевдомонады и псевдомоназы. М.: Медицина, 1990. 224 с.

7. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких // Consilium medicum. 2001. Т. 3, № 12. С. 12–17.

8. Карбон К., Пул М.Д. Значение новых макролидов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей: обзор экспериментальных и клинических данных // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2, № 1. С. 47–56.

9. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2005. 127 с.

10. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология. Издательство НГМА, 2006. 519 с.

11. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых / М.Н. Зубков [и др.]. // Пульмонология. 2001. № 3. С. 38–41.

12. Методические рекомендации. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Страчунского // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 3. С. 200–210.

13. Национальные рекомендации. Нозокомиальная пневмония у взрослых / под ред. А.Г. Чучалин, Б.Р. Гельфанд. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т. 11, № 2. С. 4–102.

14. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания 4.2.1980–04. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 86 с.

15. Определитель бактерий Берджи / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. – Т. 1. – М.: Мир, 1997. 430 с.

16. Особенности микробной флоры бронхиального секрета детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и муковисцидозом и их антибактериальная терапия / Л.К. Катосова [и др.]. // Вопросы охраны материнства и детства. 1987. № 8. С. 9–14.

17. Падейская Е.Н. Хинолоны в педиатрической практике и при беременности. Обоснование их применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6, № 4. С. 377–393.

18. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. 463 с.

19. Рациональная антимикробная фармакотерапия. руководство для практикующих врачей / под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – Т. 2. – М.: Литтерра, 2003. 1008 с.

20. Решедько Г.К. Нетилмицин: необходимый компонент комбинированной терапии нозокомиальных инфекций // Инфекции и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 1. С. 4–10.

21. Руководство по инфекционному контролю в стационаре / под ред. Р. Венцель. – 2-е изд. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. 272 с.

22. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // Consilium medicum. 2002. Т. 4, № 1. С. 4–10.

23. Современные методы клинической микробиологии / под ред. Л.С. Страчунского, Р.С. Козлова. – вып. № 1. – Смоленск: КМАХ, 2003. 104 с.

24. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекции в России / Л.С. Страчунский [и др.]. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5, № 3. С. 259–274.

25. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4, № 2. С. 157–163.

26. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Внебольничные MRSA – новая проблема антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7, № 1. С. 32–46.

27. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/>.

28. Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту / Н.Н.

Розинова [и др.]. // Пульмонология. 2002. № 1. С. 85–90.

29. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7, № 3. С. 271–285.

30. Щетинин Е.В. Полимиксины – новый взгляд на известные антибиотики // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2, № 3. С. 68–73.

31. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // Consilium medicum. 2002. Т. 4, № 1. С. 10–21.

32. Anzueto A. Contemporary Diagnosis and Management of Bronchitis. 1998. 23 p.

33. Baba H., Inoue M., Farrell D. Increasing prevalence of beta-lactam resistant *Haemophilus influenzae* in Japan: in vitro activity of telithromycin and beta-lactam antimicrobials over 4 years // In: Abstract of the 15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2005. P 1789.

34. Boronina L.G. Aetiology of community-acquired pneumonia in children // In: Abstract of the 6 European Congress of Chemotherapy and Infection. 2004. P 81.

35. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid / J.J. Smith [et al.]. M. J. Cell. 1996. № 85. P. 229–236.

36. Daoud Z., Hanna N., Cocosaki A. Patterns of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* at a university hospital // In: Abstract of the 15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2005. P 1461.

## Boronina L.G., Blinova S.M., Lavrinenko E.V. ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BASIC PATHOGENS CAUSE BRONCHOPULMONARY DISEASES OF CHILDREN IN URAL REGION IN 2005-2009

**Abstract:** For a choice of correct tactics of treatment, including empirical, decrease in frequency of unreasonable application of antimicrobial preparations it is necessary to take into account the regional and local data on prevalence and resistance to antibiotics of the basic pathogens of infectious – inflammatory pulmonary diseases. According to submitted research *H. influenzae* has high sensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics (BLNAS – 96.8 %), while increase of *S. pneumoniae* strains resistance to penicillin (18.7 %) and another  $\beta$ -lactam antibiotics demands the further control. The high level (up to 70 %) of  $\beta$ -lactamase-producing *M. catarrhalis* strains does doubtful use  $\beta$ -lactam antibiotics for treatment of such infections. Densities MRSA makes 4.7 %, therefore for treatment of the infections caused *S. aureus*, in children with bronchopulmonary form of cystic fibrosis on the first place remain  $\beta$ -lactam antibiotics. 30.5 % polyresistant *P. aeruginosa* strains are revealed.

**Key words:** bronchopulmonary diseases; antibiotic resistance; bacterial pathogens.

### Авторская справка

Боронина Любовь Григорьевна/ Boronina Lioubov G.  
e-mail: [odkb1@mail.ru](mailto:odkb1@mail.ru)

Блинова Светлана Михайловна/ Blinova Svetlana M.  
e-mail: [odkb1@mail.ru](mailto:odkb1@mail.ru)

Лавриненко Елена Валерьевна / Lavrinenko Elena V.  
e-mail: [lavrinenko@eka-net.ru](mailto:lavrinenko@eka-net.ru).

Уральская государственная медицинская академия, Областная детская клиническая больница №1, лаборатория клинической микробиологии  
Ural State Medical Academy, chair of clinical laboratory diagnosis and bacteriology at the faculty of professional skill improvement and professional retraining;  
Regional Children's Clinical Hospital №1, clinical microbiology laboratory

Россия, Екатеринбург, 620149, ул. Серафимы Дерябиной, 32  
Областная детская клиническая больница №1  
Russia, Yekaterinburg, 620149, Serafimi Deriyabinoi str. 32,  
Regional Children's Clinical Hospital №1



## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ АМОКСИЦИЛЛИНОМ

<sup>1</sup> ФГУ «Центральная медико-санитарная часть № 31» Федерального медико-биологического агентства России, г. Новоуральск, Свердловская область; <sup>2</sup> ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

### Резюме

Проведен фармакоэкономический анализ эффективности экстренного применения амоксициллина (в течение первого часа при первичном обращении к врачу) в сравнении с амоксициллином в более поздние сроки у больных внебольничной пневмонией (ВП) на догоспитальном этапе в условиях реальной клинической практики. Определялась стоимость лечения внебольничной пневмонии (ВП). По соотношению «затраты / эффективность» экстренная терапия ВП амоксициллином (начало лечения в течение первого часа во время первичного обращения к врачу) оказалась клинически и экономически выгоднее по сравнению с применением амоксициллина в более поздние сроки. Экономия средств достигается за счет снижения числа госпитализаций при экстренном назначении амоксициллина.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, фармакоэкономический анализ, амоксициллин, экстренное применение

**Актуальность исследования.** Значительная распространенность внебольничной пневмонии (ВП) определяет значительные экономические потери, которые несет государство. Подсчитано, что ежегодно ВП переносит 1,5% населения развитых стран [5]. В США ВП ежегодно заболевают 5 – 6 млн. человек, из которых более 1 млн. нуждаются в госпитализации [3]. Заболеваемость ВП в Европе 2 – 15 случаев [7], в России 3,9 случаев на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет [4].

Пневмонии приводят к значительным прямым и косвенным затратам. Расходы, связанные с ВП, достигают в США 24 млрд. долл. в год [5]. Для стран Европы ежегодные экономические потери, связанные с ВП, оцениваются в 10,1 миллиардов евро [6].

В связи с этим на первый план выдвигается рациональное использование средств, основанное на фармакоэкономическом анализе [2].

Экономическая оценка в системе здравоохранения представляет собой способ определения денежной стоимости различных технологий, применяемых в данной отрасли. Для оценки клинических и экономических преимуществ тех или иных лекарственных препаратов или схем лекарственной терапии, вмешательств используются методы клинко-экономического анализа [2,1].

**Целью данного исследования** явилась оценка клинической и экономической эффективности применения различных режимов лечения амоксициллином у больных ВП на догоспитальном этапе

### Материал и методы

В г. Новоуральске Свердловской области в первом полугодии 2009 г. проведено открытое сравнительное исследование эффективности различных режимов стартовой терапии ВП амоксициллином 0,5 г 3 раза в сутки на догоспитальном этапе. В основную группу (n=58) вошли пациенты с нетяжелой ВП до 60 лет, получавшие амоксициллин в течение первого часа во время первичного обращения к врачу. В группу сравнения (n=53) вошли пациенты с нетяжелой ВП до 60 лет, получавшие амоксициллин в более поздние сроки. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводилась по срокам разрешения легочной инфильтрации, временной нетрудоспособности, числу амбулаторно вылеченных пациентов, по динамике прямых и косвенных затрат, а также методом фармакоэкономического анализа затраты / эффективность.

В структуру прямых затрат (ПЗ) были включены: затраты на антибактериальную терапию с учетом курсовой дозы препарата (средняя розничная цена по данным аптек города) (табл. 1); затраты на амбулаторный визит к врачу – 55,7 руб. и диагностическое обследование пациента (общий анализ крови – 75,25 руб., рентгенография легких – 95,62 руб.) в зависимости от кратности посещения (прей-

скурант стоимости медицинских услуг ФГУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России); затраты на госпитализацию пациента: 1 койко-день – 605,39 руб. (прейскурант стоимости медицинских услуг ФГУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России).

В качестве не прямых затрат (НЗ) учитывали: оплату дней нетрудоспособности (при условии 100%-ой компенсации больничного листа исходя из средней заработной платы 23312 руб. и 165,5 рабочих часов в месяц – официальный сайт Новоуральского городского округа – <http://www.novouralskadm.ru/ngo/harakterist.htm>); экономические потери, связанные со снижением производительности труда из-за отсутствия больного на рабочем месте (учитывались как эквивалент среднемесячной заработной платы отсутствовавшего работника); сумма неуплаченных налогов в связи с временной нетрудоспособностью.

Затраты на лечение рассчитывали в рублях для каждого фармакотерапевтического режима исходя из данных о потреблении медицинских ресурсов и стоимости каждого из них по единому временному срезу (на 01.02.2010).

На всех пациентов заполняли индивидуальные карты, в которые вносили визиты пациента к врачу, степень тяжести состояния, сопутствующие заболевания, данные общего анализа крови, результаты рентгенологического исследования, назначения препарата, эффективность лечения, сроки госпитализации и сроки временной нетрудоспособности. Визиты к врачу повторялись через 2, 5, 10 и 14 суток.

Алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии применялись в соответствии с практическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых [3].

Для статистической обработки материала применялись следующие показатели: средняя арифметическая (M), средняя ошибка средней арифметической ( $m^+$ ), статистическая достоверность различий параметрических величин подтверждалась парным критерием Стьюдента (T) и критерием Фишера. Значения считали достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере в OS Windows XP с использованием программного обеспечения MS Excel (описательная статистика).

### Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность терапии амоксициллином, примененным у больных ВП в 1-й час при первичном обращении к врачу, составила 91% против терапии амоксициллином, назначенным в более поздние сроки – 66%. Число госпитализированных пациентов в результате неэффективности амбулаторной терапии в основной группе составило 5 человек, а в группе сравнения – 18 чел. Сроки разрешения легочной инфильтрации, временной нетрудоспособности и антибактериальной терапии были значимо меньше в основной группе, чем в группе сравнения,  $p < 0,05$  (табл. 2).

Сумма прямых и косвенных затрат на лечение в расчете на 1 пациента группы сравнения составила 26915 руб., основной группы – 19418 руб. Отношение затрат на единицу эффективности в основной группе составило 213 руб., что в 1,9 раза меньше, чем в группе сравнения – 408 руб. (табл. 3).

Таким образом, применение амоксициллина у больных ВП в течение первого часа во время первичного обращения к врачу оказалось клинически и экономически более эффективным, чем применение амоксициллина в более поздние сроки: у больных ВП, экстренно принимавших амоксициллин. Значимо были меньше сроки разрешения легочной инфильтрации, временной нетрудоспособности, антибактериальной терапии, сумма прямых и косвенных затрат, чем у пациентов, получавших амоксициллин в более поздние сроки. По соотношению «затраты / эффективность» экстренная терапия амоксициллином в 1,9 р. экономически эффективнее лече-

Стоимость антибактериальной терапии на догоспитальном этапе

| Название препарата                             | Розничная стоимость руб. | Курс лечения дни | Стоимость курса руб. |
|--|--------------------------|------------------|----------------------|
| Амоксициллин 500 мг № 20 в 1й час              | 55,62                    | 9,13±0,19        | 76,14                |
| Амоксициллин 500 мг № 20 в более поздние сроки | 55,62                    | 9,91±0,19        | 82,65                |

Таблица 2

Клиническая эффективность амоксициллина

|  | Амоксициллин в более поздние сроки (группа сравнения, n = 53) | Амоксициллин в 1й час (основная группа, n = 58) |
|--|---|---|
| Амбулаторно вылеченные пациенты        | 35 (66%)  | 53 (91%)  |
| Госпитализированные                    | 18  | 5   |
| Сроки антибактериальной терапии        | 9,91±0,13   | 9,13±0,17                                       |
| Сроки временной нетрудоспособности     | 14,00±0,23n=32  | 11,85±0,28n=33                                  |
| Сроки разрешения легочной инфильтрации | 24,51±0,53  | 21,32±0,30                                      |

Таблица 3

Фармакоэкономическая эффективность амоксициллина

| Показатели                              | Амоксициллин в более поздние сроки (группа сравнения, n=53) | Амоксициллин в 1-й час (основная группа, n=58) |
|---|---|--|
| Амбулаторно вылеченные пациенты         | 35  | 53   |
| Госпитализации, чел.                    | 18  | 5  |
| Эффективность, %                        | 66  | 91   |
| Амбулаторный прием и лечение            | 29999,42  | 38271,56                                       |
| Госпитализации, руб.                    | 220119,80   | 61144,39                                       |
| Оплата листов нетрудоспособности, руб.  | 492217,60   | 429646,64                                      |
| Потери производства, руб.               | 492217,60   | 429646,64                                      |
| Неуплаченные налоги, руб.               | 191964,86   | 167562,19                                      |
| Общие затраты, руб. (прямые + непрямые) | 1426519   | 1126271  |
| Общие затраты на 1 пациента             | 1426519 / 53 = 26915  | 1126435 / 58 = 19418                           |
| Соотношение «затраты / эффективность»   | 26915 / 66 = 408  | 19418 / 91 = 213                               |

ния амоксициллином, применявшимся в более поздние сроки. Экономия средств достигается в основном за счет меньшего количества госпитализаций при экстренном применении амоксициллина.

#### Литература

- Герасимов Б.Н. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений: учеб. пособие для слушат. сист. последиплом. образования [Текст] / под ред. проф. Б.Н. Герасимова. – М.: Медицина, 2005. – 351 с.
- Кадыров Ф.Н. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений [Текст] / Ф.Н. Кадыров // М.: ИД «Менеджер здравоохранения». – 2007. – 458 с.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Том 8, № 1. – 54–86.
- Чучалин А.Г., Синопальников А. И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. Смоленск 2003. – 53с.
- Bartlett J.G. Community-acquired pneumonia / J.G. Bartlett // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1618–1624.
- European Lung White Book. Available from: [www.ersnet.org/1/6/Order-form\\_bigWB.pdf](http://www.ersnet.org/1/6/Order-form_bigWB.pdf)
- Huchon G. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections / G. Huchon, M. Woodhead // Eur. Resp. Rev. – 1998. – Vol. 8. – P.391–426.

Zharov N.N., Beltyukov E.K.

## PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF AMOXICILLIN IN AN EMERGENCY THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

#### Abstract

A pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of emergency prescription of amoxicillin (during the first hour of the primary visit to

a doctor) was conducted in comparison with prescription of amoxicillin at a later period for patients with community-acquired pneumonia (CAP) during the pre-hospital phase in the current clinical practice. The total cost of community-acquired pneumonia (CAP) was calculated. The emergency treatment of CAP with amoxicillin (the beginning of treatment during the first hour of the primary visit to a doctor) turned out to be clinically and economically profitable in comparison with the prescription of amoxicillin at a later period, in proportion of cost and effectiveness. Saving of money is achieved by reducing the number of hospitalizations during an emergency prescription of amoxicillin.

**Key words:** community-acquired pneumonia, pharmacoeconomic analysis, amoxicillin, emergency prescription

#### Авторская справка

Жаров Николай Николаевич / Zharov Nikolay N

Федеральное государственное учреждение здравоохранения «центральная медико-санитарная часть № 31» Федерального медикобиологического агентства России (ФГУЗ «ЦМСЧ № 31» ФМБА России), г. Новоуральск, Свердловская область Federal State Institute of Health "central medical department № 31" of Federal Medical-Biological Agency of Russia (FSIH "CMD № 31" FMBA of Russia), Novouralsk, Sverdlovsk region

e-mail: [ngarov@rambler.ru](mailto:ngarov@rambler.ru),

624133, Россия, Свердловская область, г. Новоуральск ул. Ленина 9086

624133, Russia, Sverdlovsk region, Novouralsk, street of Lenin 9086

Бельюков Евгений Кронидович / Beltyukov Evgeniy K

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, кафедра внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, город Екатеринбург, д.м.н., профессор State Educational Establishment of Higher Learning (SEEHL) Urals State Medical Academy (USMA) of Russian Public Health Service; Department of Internal Diseases, Endocrinology and Clinical Pharmacology; the city of Yekaterinburg; Doctor of Medical Science, Professor

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

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СПОСОБЫ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА НА ЮЖНОМ УРАЛЕ И ЗАУРАЛЬЕ

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург, ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава, г. Челябинск

### Резюме

Среди важнейших проблем отрасли здравоохранения, имеющих эпидемиологическую и медико-социальную значимость, находятся природно-очаговые инфекции – клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз. Высокий уровень заболеваемости, тяжесть клинических проявлений, риск инвалидизации и прогрессирования болезней требуют совершенствования методов плановой и экстренной профилактики.

**Ключевые слова:** клещевые инфекции, эпидемиология, прогноз, профилактика

В ряду важнейших проблем эпидемиологического и медико-социального характера как в отдельных регионах, так и в целом по России, находятся трансмиссивные иксодовые клещевые инфекции - клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз. Наибольшая часть мирового нозоареала этих инфекций находится на территории России. По числу случаев заболеваний наша страна вышла на первое место среди европейских стран. За период 1996-2008 г.г. заболеваемость клещевым боррелиозом увеличилась в 2 раза, а заболеваемость клещевым энцефалитом остаётся на прежнем уровне.

**Целью исследования** явилось изучение эпидемиологических, клинических особенностей, результатов прогнозирования клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на Южном Урале и Зауралье.

### Материалы и методы исследования

Проанализировано 4612 случаев заболеваний клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом, зарегистрированных на территории природных очагов Южного Урала и Зауралья за период с 2000 по 2008 гг. В работе использованы медико-географический, эпидемиологический, социально-гигиенический и статистический методы.

### Результаты исследования и их обсуждение

Заболеваемость клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом на территории Южного Урала и Зауралья характеризуется как напряженная. За период 2000-2008 гг. средний уровень заболеваемости клещевым энцефалитом составил - 6,9 случая, клещевым боррелиозом - 11,4 случая, в России - 2,8 и 5,1 случая на 100,0 тыс. населения соответственно. Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом представлена на рис. 1.

В природных очагах, приуроченных к определенным территориальным зонам, между районом проживания и заболеваемостью отмечается прямая сильная корреляционная связь ( $r = +0,87$ ), при этом на показатель оказывают влияние численность клещей, их зараженность возбудителями.

Согласно территориальному районированию, заболеваемость клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом в горнолесном (горно-заводском районе) составляет 50,5 и 25,3; промышленно-индустриальном - 22,7 и 57,1; лесостепном - 15,6 и 7,6; в степном - 4,1 и 2,1 случая на 100,0 тыс. населения соответственно.

Заболеваемость клещевыми инфекциями имеет циклические периоды подъема и снижения, которые связаны с климатическими процессами (5-летний период) -  $r = +0,67$  и метаморфозом развития клещей (2х-летний период)  $r = +0,86$ .

Основным источником инфицирования на Южном Урале являются клещи рода *Ixodes*; *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus* (в некоторых районах - *Dermacentor pictus*), они рассматриваются как переносчики возбудителей комплекса вирусов клещевого энцефалита и комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Зараженность клещей неравномерна, в ряде районов эти показатели имеют значительные годовые колебания. Средняя заклещевленность изучаемой территории в направлении с юга на север составила от 3,2 до 45 особей на флажок/час, на отдельных территориях этот показатель составлял до 87 на флажок/час - (флажок/км).

Инфицированность клещей боррелиями представлена геновидами

*B. Afzelii* - 32,7%; *B. Garinii* 9,6%, инфицированность геновидами двух видов - 5,8%.

Зараженность клещей вирусами клещевого энцефалита составляла от 3,2 % до 15,7%, в некоторых очагах достигает 27,8%. Вирусоформность клещей представлена штаммами: Софьин (восточный серотип), Айна-1448 (среднесибирский - забайкальский серотип) и 256 (западный серотип) Курган-4.

Одним из основных факторов, влияющих на процесс миграции клещей и спонтанное увеличение их численности на новых территориях, является хозяйственная деятельность человека. Этот процесс, прежде всего, связан с активизацией садово-огороднической деятельности, ростом числа приусадебных участков, содержанием животных и птиц на этих участках, а также с интенсивной вырубкой хвойных лесов и замещением этих территорий лиственными породами деревьев. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь заболеваемости с социально-экономическими процессами, происходящими в обществе ( $r = +0,79$ ).

Эпидемиологической особенностью на Южном Урале и Зауралье является закономерность формирования новых природных эндемичных очагов клещевых инфекций и повышение напряженности в старых очагах, вокруг малых и средних городов.

В настоящее время сформировалась ситуация, когда факторы хозяйственно-бытовой деятельности человека на ряде территорий оказывают влияние на уровень заболеваемости.

Изучение причин контакта заболевших клещевым энцефалитом или клещевым боррелиозом показало, что большинство пациентов имели контакт с природными очагами инфекций, связанный с хозяйственно-бытовыми мотивами или отдыхом на природе в 96,2% , по производственной необходимости в 3,8% случаях.

Изучая роль человека в эпидемиологическом процессе, было установлено, что наиболее активное участие принимают лица в возрасте 30-39 и 50-59 лет - 28,3%, по социальной принадлежности - это пенсионеры 28,3%; рабочие - 18,9; служащие - 16,6%, неработающие - 15,2% (рис. 2).

Одним из факторов, влияющих на заболеваемость, является материальная обеспеченность пациентов, которая определяет большую активность посещения в эпидемиологический сезон природных очагов, тем самым увеличивая контакты и риск инфицирования. Причины заболевания, связанные с производственной деятельностью, составили при клещевом энцефалите - 0,6%; клещевом боррелиозе - 3,2%.

Анализ обстоятельств, способствующих поддержанию высокого уровня заболеваемости изучаемых инфекций, выявил наличие прямой сильной корреляционной связи с бытовой деятельностью населения ( $r = +0,93$ ) и местом проживания (уровень эндемичности района) ( $r = +0,87$ ).

В целом, можно отметить, что заболеваниями, как на Южном Урале, так и в Зауралье, были чаще всего подвержены лица, имевшие низкий уровень доходов.

При анализе структуры клинических форм клещевых инфекций на Южном Урале и Зауралье нами было установлено, что первое ранговое место занимала лихорадочная форма заболевания - 61,7%; второе - менингеальная - 25,8%; далее - очаговая - 12,5% и инapparантная - 5,3% (рис. 3).

При клещевом боррелиозе наиболее часто встречались эритемная форма - 54,3%, безэритемная (лихорадочная) форма - 34,1%; реже нейроборрелиоз - 11,6%.

При изучении клинических особенностей клещевых инфекций было установлено, что на территории Южного Урала и Зауралья распространены все формы и варианты их течения.

Особенностью клещевого энцефалита на Южном Урале и Зауралье явилось увеличение числа случаев с легким течением заболевания, рост лихорадочной формы и преобладание очаговых форм в сравнении со Свердловской областью. По данным Волковой Л.И. в остром



периоде клещевого энцефалита очаговые формы составили в общей структуре заболевания 9,8%. Разница в структуре клинических форм заболевания обусловлена более высоким уровнем вакцинации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области.

Особенностью клещевого боррелиоза являлся широкий спектр клинических проявлений. Для кольцевой мигрирующей эритемы характерным признаком явилось её раннее серологическое подтверждение с высоким титром антител, при этом в анамнезе у 39,5% пациентов имелись указания на ранее перенесенные лихорадочные состояния, связанные с укусами клещей, или укусы клещей без лихорадочных состояний.

В 23,5% серологически подтвержденная эритемная форма заболевания была представлена: формой «одиночного полукольца» - 46,3%; «формой одиночного пятна» - 30,9%; и «мультифокальной формой», когда заболевание начиналось с появления от 2 до 5 очагов эритемы на одном участке тела - 22,8%.

Учитывая эти данные, было сделано предположение, что кольцевая мигрирующая эритема в своем классическом проявлении «кожного маркера» формируется на фоне вторичного иммунного ответа и является одним из кожных вариантов реакции феномена Артюса.

Лихорадочные состояния, серологически подтвержденные на клещевой боррелиоз, но без кожных и каких-либо других проявлений заболевания, на некоторых территориях Южного Урала и Зауралья составили 59,6%. При этом они являлись единственным проявлением заболевания, что позволило расценить их как самостоятельную лихорадочную форму клещевого боррелиоза.

Острый период нейроборрелиоза на Южном Урале и Зауралье характеризовался синдромами: менингеальным - 17,0%; менингоэнцефалитическим в 35,6%; невритами черепных нервов - в 16,1%; менингоградикулоневритическим - 27,6%; миелитическим - 2,7%.

Особенностью проявления менингеального синдрома при нейроборрелиозе явилось несоответствие клинических проявлений лабораторным данным (выраженность оболочечных симптомов в сочетании с незначительным плеоцитозом).

Региональной отличительной особенностью нейроборрелиоза следует также считать Лайм-энцефаломиелит. Подтвержденные клинико-серологические случаи рассеянного Лайм-энцефаломиелита свидетельствуют о том, что эта форма заболевания может встречаться чаще регистрируемых случаев, в основном у женщин в 30-40 летнем возрасте, и характеризуется скрытым прогрессирующим течением.

Клиническим вариантом клещевого боррелиоза также является и Лайм-энцефалопатия. Клиническая картина проявляется неврозоподобными, астеническими состояниями, вегетативной дисфункцией и выраженной хронической утомляемостью.

Вместе с тем, Лайм-кардит и Лайм-артрит не являются характерными формами проявления заболевания для Южного Урала и Зауралья. Лайм-кардит встречается в 0,1% случаев. По течению и проявлению клинической симптоматики не отличается от кардита другой этиологии. Лайм-артрит в общей структуре заболевания встречается в 0,6% случаев.

Прогнозирование заболеваемости, выполненное на основании статистических данных за период с 1991г. по 2008 г., показало, что при сохранении действующих профилактических программ уровень заболеваемости клещевым энцефалитом населения к 2015 году на Южном Урале и Зауралье будет незначительно снижаться и составит 7,8 случаев, а клещевым боррелиозом увеличится в 1,5 раза и составит 11,5 случаев на 100,0 тысяч населения. По России показатель заболеваемости клещевым энцефалитом увеличится в 1,5 раза и составит 3,1; клещевым боррелиозом увеличится в 1,2 раза и составит 6,2 случая на 100,0 тыс. населения.

Ожидаемый прогноз инвалидности по клещевому энцефалиту к 2015 году по России увеличится в 1,5 раза и составит 0,5 случаев, на Южном Урале и в Зауралье увеличится в 4 раза и составит 1,6 случаев на 10,0 тыс. населения. В России показатель инвалидности по клещевому боррелиозу останется без изменений на уровне 2008 г. - 2,1 случая; на Южном Урале и Зауралье незначительно возрастет до 2,4 случаев на 10,0 тыс. населения.

Прогностический уровень смертности по России по клещевому энцефалиту к 2015 году останется без изменений и составит 0,02 случая на 100,0 тыс. населения; по Южному Уралу и Зауралью увеличится в 1,4 и в 1,1 раза и составит 1,1 и 0,8 случаев на 100,0 тыс. населения соответственно.

Для оценки динамики клинических форм клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза был проведен их анализ за период 1991-2008 гг. и рассчитан прогноз до 2015 года (рис. 4).

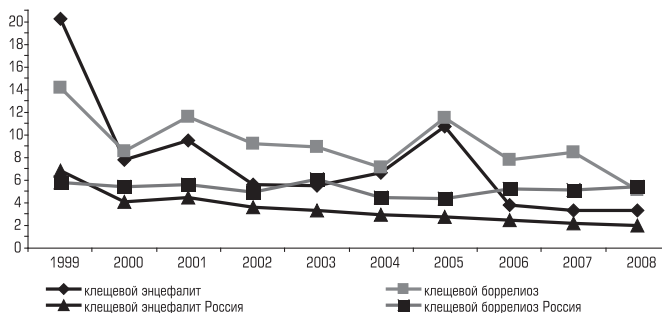


Рис. 1. Заболеваемость клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом на территории Южного Урала, Зауралья и России за период 1999-2008 гг.

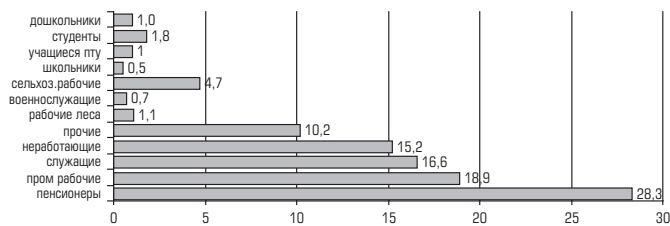


Рис. 2. Заболеваемость клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом по группам социальной принадлежности (%).

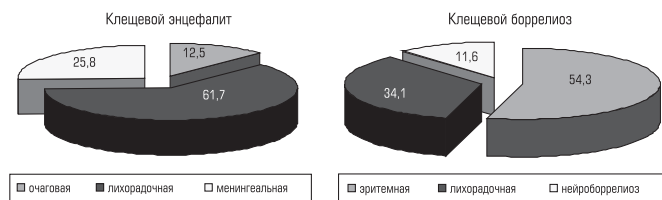


Рис. 3. Структура клинических форм при клещевом энцефалите и клещевом боррелиозе на Южном Урале и в Зауралье (%).

Прогноз показателей заболеваемости по клиническим формам к 2015 году показал, что иннапарантная форма составит - 6,0; лихорадочная - 48,0; менингеальная - 36,2; очаговая - 9,8 случаев на 100 заболевших.

Прогноз показателей частоты проявления клинических форм клещевого боррелиоза в 2015 году составит: иннапарантная - 6,5; лихорадочная форма - 45,2; эритемная - 35,1; нейроборрелиоз - 11,5; кардиальная - 1,5; суставная - 0,2 случая на 100 заболевших (рисунок 5).

Наблюдаемая при клещевом энцефалите тенденция смещения в сторону более легких форм заболевания - уменьшение очаговых форм и менингеальных, некоторое увеличение лихорадочных форм, будут сохраняться до 2015 года.

При клещевом боррелиозе выявленные изменения соотношений между эритемной и лихорадочной формами и увеличение числа случаев нейроборрелиоза будут сохраняться до 2015 года.

Согласно проведенным исследованиям слабым звеном в профилактике клещевых иксодовых инфекций является экстренная профилактика. Нами были разработаны и предложены новые способы экстренной профилактики клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита, заключающиеся в принципе локального блокирования возбудителей и направленные на раннюю их инактивацию в месте внедрения (получены патенты Российской Федерации).

Экстренный способ профилактики клещевого боррелиоза заключается в подкожном введении (под место присасывания клеща) инсулиновым шприцем (2 мл) натриевой соли пенициллина, разведенной раствором новокаина, до образования «лимонной корочки, остальной объем препарата продолжают вводить подкожно.

Экстренный метод профилактики клещевого энцефалита заключается в во введении реалдирона (3 млн МЕ) инсулиновым шприцем (2 мл) под место укуса клеща до образования эффекта «лимонной корочки», остальной объем препарата вводят внутримышечно. В последующие четыре дня ежедневно внутримышечно вводят по 3 млн МЕ реалдирона.

При применении этих методов заболевания клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом зарегистрировано не было, во всех случаях зараженность клещей возбудителями была доказана лабораторными методами.

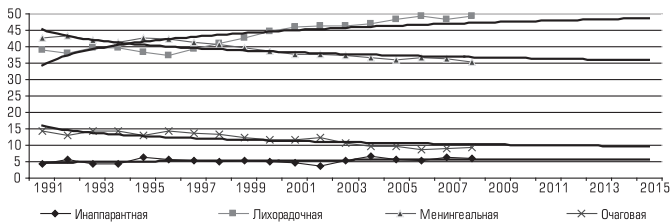


Рис.4. Динамика клинических форм заболевания клещевого энцефалита в 1991-2008 гг. и их прогноз до 2015 года на Южном Урале и Зауралье (на 100 заболевших).

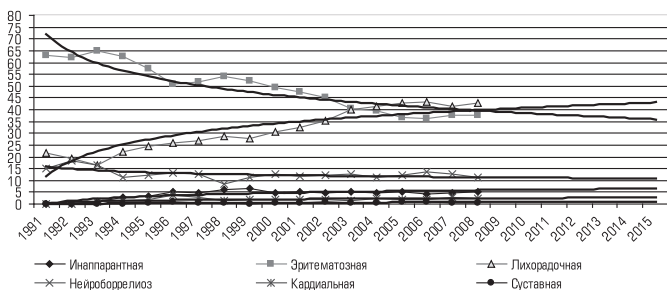


Рис. 5. Динамика клинических форм заболевания клещевым боррелиозом 1991-2008 г.г. и их прогноз до 2015 года в изучаемом регионе (на 100 заболевших).

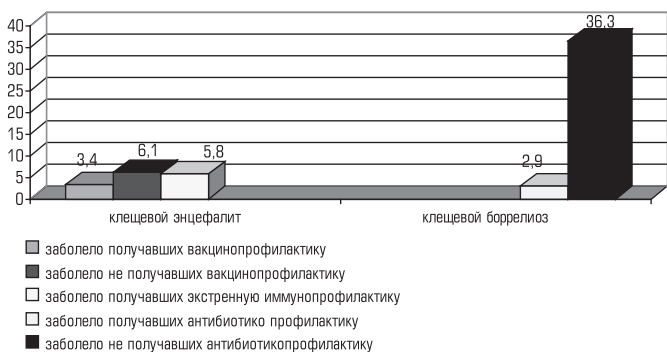


Рис. 6. Сравнительный анализ применяемых средств профилактики (на 1000 укушенных)

Эффективность методов профилактики по числу случаев заболевания при применении других методик составила: антибактериальная профилактика - 12,5 случаев; вакцинопрофилактика - 1,8; иммунопрофилактика - 1,1 на 1000 укушенных (рис. 6).

### Заключение

На основании изучения сравнительной характеристики современной эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту и клещевому боррелиозу на Южном Урале и Зауралье, выделения социального звена проблемы и медико-социальной структуры заболевших, описания мало изученных клинических вариантов клещевых инфекций, требующих принципиально новых подходов в диагностике, клиническом наблюдении, а также результатов прогнозирования основных показателей представлены научные обоснования для разработки комплексной системы диагностики, организации медицинской помощи, диспансеризации и профилактики клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза с учетом медико-географических, социально-гигиенических особенностей Южного Урала и Зауралья.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аитов К. А. Клинические варианты течения клещевого боррелиоза в Восточной Сибири / К.А. Аитов, И.В. Малов, В.И. Злобин и [др.] // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2003. - № 4. – С. 93-95.
2. Амосов М.Л. Некоторые особенности клинических проявлений раннего периода микст инфекции клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза / М.Л. Амосов, О.М. Лесняк, В.Г. Мельников и [др.] // Журн. инфекционной патологии (Иркутск). - 1996.- Т. 6, № 1.- С. 21-25.
3. Ковтун О.П. Клинико – патогенетические закономерности, пути оптимизации, лечения и прогноза клещевого энцефалита и боррели-

оза у детей: дис.... д-ра мед наук /О.П. Ковтун.-Екатеринбург,1997.- 275с.

4. Конькова А.Б. Клинико-лабораторные критерии клещевого менингоэнцефалита и прогноз прогрессивного течения /А.Б. Конькова, Л.И. Ратникова //Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2005. - № 1. – С. 27-30.

5. Медик В.А. Современные подходы к изучению заболеваемости населения / В.А. Медик // Проблемы социальной гигиены здравоохранения и истории медицины. - М.: Медицина, 2004. - С.6-9.

6. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в сопряженных очагах (пособие для врачей) /А.А.Огурцов, Л.Б.Козлов, В.В.Медфодьев и др.; под ред. В.В.Медфодьева. - Тюмень, 2003.- 47с

7. Satz N. Zur Epidemiologie der Infektion mit Borrelia burgdorferi / N. Satz, R. Ackermann, L. Gern et al. // Schw Med Wschr. – 1988. – Vol. 118. – P. 422-426.

## Kovtun O.P., Galyukov I.A., Tyukov Y.A. EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PECULIARITIES, PREDICTING TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND TICK-BORNE BORRELIOSIS OF THE SOUTH URALS AND TRANS-URALS

**Abstract.** Abreast the most important problems epidemiological and physician-social nature in Russia and separate their regions are found tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis. Epidemiology, clinic of the manifestation, have their own nozogeographical to particularities, exactly they allow to realize the forecasting these infection, and develop the model of the complex observation for patient.

**Key notions:** tick-borne infections, preventive maintenance

### Авторская справка

Ковтун Ольга Петровна / Kovtun Olga P.

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрав.

Federal state educational establishment of higher professional education The South Ural State medical academy

Россия 620028 Екатеринбург, Репина,3

Russia 620028 Ekaterinburg st. Repina, 3

e-mail: usma@usma.ru

Галюков Игорь Анатольевич/Galyukov Igor A.

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрав

Federal state educational establishment of higher professional education The Chelyabinsk state medical academy

Россия 454092 г. Челябинск, Воровского 64

Russia 454092 Chelyabinsk st.Vorovskogo 64

Тюков Юрий Аркадьевич/ Tyukov Yuriy A.

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрав

Federal state educational establishment of higher professional education The Chelyabinsk state medical academy

Россия 454092 г. Челябинск, Воровского 64

Russia 454092 Chelyabinsk st.Vorovskogo 64

## СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург

### Резюме

В статье приведены материалы, отражающие состояние и динамику изменений заболеваемости болезнями мочеполовой системы в Свердловской области. Показано, что эпидемиологическая ситуация в регионе имеет тенденцию к ухудшению и наименее благополучна она среди подростков.

Последние годы характеризуются интенсивным ростом заболеваемости урологических болезнями среди мужчин. Сделан вывод, что одним из факторов этого роста является реализация региональной целевой программы «Урологическое здоровье мужчины».

**Ключевые слова:** болезни мочеполовой системы, заболеваемость.

Последние два десятилетия в России сложилась устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости населения: если в 1990 г. уровень её составлял 1069,8 на 1000 человек, то в 2006 г. уже 1517,3, тем самым рост составил 41,8%. Среди видов патологии, по которым наблюдается наиболее быстро растущая заболеваемость, одно из первых ранговых мест занимают болезни мочеполовой системы (МПС). В период с 1990 по 2006 гг. уровень общей заболеваемости ими в Российской Федерации увеличился в 3,5 раза, с 42,9 до 149,1 на 1000 человек. Соответственно, доля этой патологии в структуре общей заболеваемости увеличилась с 4,0% в 1990 г. до 6,9% в 2006 г. [ 2 ].

В Свердловской области наблюдается аналогичная тенденция: с 2002 по 2008 гг. уровень общей заболеваемости болезнями МПС увеличился на 29% с 66,7 до 86,5 на 1000 населения. Возросла и доля этой патологии в структуре общей заболеваемости – с 5,6 до 6,3%. Результаты более детального анализа показали, что тенденция к росту как общей, так и первичной заболеваемости болезнями МПС характерна для всех возрастных групп населения. Согласно приведенным в таблице 1 материалам, с 2004 по 2008 гг. уровни общей заболеваемости среди взрослых (старше 18 лет) увеличились на 20,5%, среди подростков (15–17 лет) – на 18,6%, детей (0–14 лет) – на 6,2%; первичной заболеваемости – на 16,6%, 18,0% и 10,9%, соответственно. Разработанные прогнозы свидетельствуют о том, что при сохранении существующих тенденций уровень общей заболеваемости болезнями МПС у взрослых к 2012 году может достигнуть 104, у подростков – 133, у детей – 67 на 1000 человек, а первичной заболеваемости, соответственно, 47,70 и 28 на 1000. Обращает на себя внимание и тот факт, что наиболее высокие показатели заболеваемости наблюдаются среди подростков, уровень её за рассматриваемый период времени был на 22,6–39,8% выше, чем среди взрослых и на 66,8–86,3% выше, чем среди детей.

В структуре болезней МПС основную часть составляют: воспалительные заболевания почек и мочеточника, почечная недостаточность и мочекаменная болезнь. В связи с этим представлял интерес анализ распространенности этих видов патологии. Как видно из материалов, приведенных в таблице 2, ведущее место во всех возрастных группах занимают гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек. Наиболее высокий их уровень отмечается среди подростков, при этом прослеживается тенденция к его росту. Согласно результатам прогноза, к 2012 году можно ожидать увеличения этой патологии до 48,9 на 1000 подростков.

Столь же высокая распространенность этих заболеваний регистрируется среди детей в возрасте до 14 лет, однако в отличие от подростков, в этой возрастной группе ситуация за последние 5 лет остается

стабильной и к 2012 году можно ожидать сохранения её на близком к существующему уровню.

Наименее высок уровень общей заболеваемости этими болезнями у взрослых жителей Свердловской области. В рассматриваемый временной интервал он был в 3 раза ниже, чем среди подростков, тем не менее, и в этом случае наблюдается тенденция к росту, в связи с чем, при сохранении этой тенденции, к 2012 году данный показатель может достигнуть 15 на 1000 человек.

Распространенность почечной недостаточности и мочекаменной болезни среди детей и подростков невелика, однако настораживает рост первой из них, отмечаемый в последние годы. Аналогичная тенденция характерна и для взрослой части населения области. С 2004 по 2008 гг. общая заболеваемость почечной недостаточностью увеличилась в 2,5 раза с 0,16 до 0,41 на 1000 и, согласно разработанному прогнозу, уровень её может достигнуть к 2012 году 0,69 на 1000 населения. Что же касается мочекаменной болезни, то, в отличие от детей и подростков, заболеваемость ей среди взрослых имеет тенденцию к увеличению – за 5 последних лет она возросла на 14,6%, с 3,96 до 4,54 на 1000 человек и к 2012 году может составить 5,12 на 1000.

В последние годы все больше внимания, как в России, так и за рубежом уделяется урологическому здоровью мужчин. Вместе с тем, при проведении эпидемиологических исследований применительно к этой половой группе, возникают трудности в получении необходимой информации, обусловленные ограниченностью форм государственной медицинской статистики. Во-первых, форма №12 не содержит сведений о заболеваемости отдельно для лиц мужского и женского пола, за исключением подростков, где выделен раздел о заболеваемости юношей. Во-вторых, в класс болезней мочеполовой системы для взрослого населения включены только 2 вида патологии – болезни предстательной железы и мужское бесплодие. Что же касается андрологических заболеваний у детей и подростков, то информация о них в форме №12 не предусмотрена.

Анализ имеющихся данных показал, что распространенность болезней мочеполовой системы у юношей–подростков достаточно велика. Как видно из материалов, приведенных в таблице 3, в течение последних 5 лет доля случаев заболеваний МПС у юношей составляла от 31,6 до 36,7%; гломерулярных, тубулоинтерстициальных болезней почек – 52,0–59,0%; почечной недостаточности – 33,0–100%; среди больных мочекаменной болезнью – 61,6–97,8%.

Что же касается результатов анализа распространенности таких «мужских» заболеваний, как болезни предстательной железы (БПЖ) и мужское бесплодие (МБ), то последнее десятилетие характеризовалось интенсивным ростом показателей общей и первичной заболеваемости (таблица 4). Так, общая заболеваемость БПЖ увеличилась на 76,9%, а первичная – на 67,4%. Согласно прогнозам, при сохранении этих тенденций к 2012 г. можно ожидать роста этих показателей по сравнению с 2008 г. на 44,7 и 44,4% соответственно.

Еще более высокими темпами происходил рост распространенности такой патологии как мужское бесплодие. За рассматриваемый пятилетний период общая заболеваемость увеличилась в 2,2 раза, а первичная – в 2,0 раза. Исходя из результатов прогноза, к 2012 году рост этих показателей по сравнению с 2008 г. может составить 63,6 и 70,0%.

Факт более быстрого роста распространенности урологической патологии у мужской части населения Свердловской области в 2004–

Динамика изменений общей и первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы разных возрастных групп населения Свердловской области, 2004–2008 гг. (на 1000 человек соответствующего возраста)

| Возрастная группа   | Показатель               | 2004 г. | 2005 г. | 2006 г. | 2007 г. | 2008 г. | 2012 г. (прогноз) |
|---------------------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------------------|
| Взрослые            | Общая заболеваемость     | 73,4    | 79,9    | 89,0    | 91,4    | 8,5     | 104,2             |
|                     | Первичная заболеваемость | 35,0    | 38,2    | 42,0    | 43,9    | 40,8    | 47,2              |
| Подростки(1517 лет) | Общая заболеваемость     | 101,4   | 111,7   | 116,3   | 112,1   | 120,3   | 133,3             |
|                     | Первичная заболеваемость | 49,2    | 47,3    | 47,8    | 55,3    | 58,1    | 70,0              |
| Дети(014 лет)       | Общая заболеваемость     | 60,8    | 65,8    | 69,1    | 66,8    | 64,6    | 66,7              |
|                     | Первичная заболеваемость | 23,8    | 27,3    | 28,4    | 27,6    | 26,4    | 27,9              |

Таблица 1



Таблица 2

Динамика общей заболеваемости различными видами урологических заболеваний среди разных возрастных групп населения Свердловской области за 2004–2008 гг. (на 1000 человек соответствующего возраста)

| Возрастная группа     | Вид патологии                                       | 2004 г. | 2008 г. | 2012 г. (прогноз) |
|-----------------------|---|---------|---------|-------------------|
| Взрослые              | Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек | 12,40   | 14,02   | 15,07             |
|                       | Почечная недостаточность                            | 0,16    | 0,41    | 0,69              |
|                       | Мочекаменная болезнь                                | 3,96    | 4,54    | 5,12              |
| Подростки (15-17 лет) | Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек | 36,97   | 43,46   | 48,93             |
|                       | Почечная недостаточность                            | 0,07    | 0,12    | 0,16              |
|                       | Мочекаменная болезнь                                | 0,57    | 0,45    | 0,30              |
| Дети (0-14 лет)       | Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек | 32,92   | 32,29   | 30,22             |
|                       | Почечная недостаточность                            | 0,02    | 0,07    | 0,14              |
|                       | Мочекаменная болезнь                                | 0,18    | 0,18    | 0,20              |

Таблица 3

Заболеваемость различными видами урологических болезней юношей – подростков в Свердловской области, 2004–2008 гг. (на 1000 человек)

| Вид патологии                                       | Половая принадлежность | 2004 г. | 2005 г. | 2006 г. | 2007 г. | 2008 г. |
|---|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Болезни мочеполовой системы                         | юноши                  | 35,6    | 36,8    | 37,2    | 36,7    | 44,2    |
|   | оба пола               | 101,4   | 111,7   | 116,3   | 112,1   | 120,3   |
| Гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек | юноши                  | 21,8    | 21,2    | 22,3    | 24,5    | 25,0    |
|   | оба пола               | 37,0    | 40,8    | 40,2    | 42,5    | 43,5    |
| Почечная недостаточность                            | юноши                  | 0,06    | 0,04    | 0,04    | 0,12    | 0,05    |
|   | оба пола               | 0,07    | 0,12    | 0,10    | 0,12    | 0,12    |
| Мочекаменная болезнь                                | юноши                  | 0,38    | 0,37    | 0,41    | 0,47    | 0,47    |
|   | оба пола               | 0,57    | 0,60    | 0,61    | 0,51    | 0,45    |

Таблица 4

Динамика общей и первичной заболеваемости болезнями предстательной железы и мужским бесплодием в Свердловской области в 2004–2008 гг. (на 1000 человек)

| Вид патологии                 | Показатель               | 2004 г. | 2005 г. | 2006 г. | 2007 г. | 2008 г. | 2012 г. (прогноз) |
|-------------------------------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------------------|
| Болезни предстательной железы | Общая заболеваемость     | 4,59    | 5,44    | 6,38    | 7,39    | 8,12    | 11,75             |
|                               | Первичная заболеваемость | 1,84    | 2,09    | 2,58    | 3,00    | 3,08    | 4,45              |
| Мужское бесплодие             | Общая заболеваемость     | 0,1     | 0,14    | 0,15    | 0,25    | 0,22    | 0,36              |
|                               | Первичная заболеваемость | 0,05    | 0,05    | 0,09    | 0,12    | 0,10    | 0,17              |

2008 гг., чем среди всего населения региона, может быть обусловлено началом реализации в 2006 г. областной программы «Урологическое здоровье мужчин». Основной причиной её принятия Правительством Свердловской области было то, что на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации по урологической патологии в регионе отмечались общий дефицит специалистов–урологов, особенно на уровне малых и средних муниципальных образований, слабость диагностической и лечебной базы, низкая обеспеченность службы современной диагностической аппаратурой, нерациональная организация системы урологической помощи мужчинам [ 1 ].

Основными направлениями программы «Урологическое здоровье мужчины» стали: создание и оснащение урологических кабинетов в муниципальных учреждениях здравоохранения; создание и оснащение окружных урологических кабинетов; подготовка и повышение квалификации врачей–специалистов. Действительно, за период 2006–2008 гг. количество врачей–урологов в области увеличилось со 131 до 148 (на 13,0%), уровень обеспеченности населения этими специалистами возрос с 0,30 до 0,35 на 10000 человек (на 16,7%), а доля врачей с высшей квалификационной категорией – с 40 до 47%. Можно полагать, что укрепление кадровых и материально–технических ресурсов урологической службы повысило доступность этого вида медицинской помощи для мужчин и, тем самым, создало предпосылки для интенсивного роста среди этой части населения показателей общей и первичной заболеваемости.

#### Выводы

1. Эпидемиологическая ситуация по заболеваниям мочеполовой системы в Свердловской области имеет тенденцию к ухудшению. По характеру и темпам изменений она близка к таковой по Российской Федерации в целом. Настораживающим является факт высокой распространенности заболеваний мочеполовой системы среди детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет).

2. Период после 2006 г. в Свердловской области характеризуется ин-

тенсивным ростом показателей распространенности урологической патологии среди мужчин. Одной из причин его следует считать начало реализации региональной программы «Урологическое здоровье мужчины», и обусловленное этим повышение доступности и качества специализированной медицинской помощи для мужской части населения.

#### Литература

1. В.Н.Журавлев, И.В.Баженев, А.В.Зырянов и др. Опыт организации специализированной медицинской (урологической) помощи мужскому населению в крупном промышленном регионе (Свердловской области) // Уральский медицинский журнал. Урология. Нефрология.– 2007.– №9.– С.3–6.

2. Здравоохранение в России. 2007: Стат.сб. / Росстат.– М., 2007.– 355 с.

*Kogan O.S.*

### THE STATE AND TENDENCIES IN CHANGE OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION WITH URINARY SYSTEM DISEASES IN SVERDLOVSK OBLAST

#### Abstract:

The article reflects the state and dynamics of urinary system incidence in Sverdlovsk oblast. It is shown that the epidemiological situation in the region has a tendency to worsening and the most unfavorable it is among the teenagers.

The last years are characterized by the intensive increase of urologic diseases among males. It is concluded that one of the factors causing the increase of incidence data is realization of regional specialized programme «Man's Urological Health».

**Key words:** urinary system diseases, incidence

УДК 614.8

*Медведская Д.Р.***ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЙТИНГА МУНИЦИПАЛЬНЫХ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Министерство здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург

**Резюме**

В статье приведены результаты исследований по обоснованию методики определения рейтинга муниципальных систем здравоохранения. Установлено, что надежные оценки могут быть даны на основании небольшого числа медико-статистических показателей. Для свертывания множественной информации предложен метод расчета интегральных показателей. На основании разработанной методики определен рейтинг муниципальных систем здравоохранения Свердловской области в 2008 году.

**Ключевые слова:** рейтинг, муниципальное здравоохранение.

Метод рейтинговых оценок широко используется в различных секторах экономики. Начало его применения в системе государственного управления в России было положено Указами Президента страны от 28.06.2007 г. № 825 «Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации» и от 28.04.2008 г. № 607 «Об оценке эффективности деятельности органов местного самоуправления городских округов и муниципальных районов». В соответствии с ними, распоряжением Правительства России № 1313-р от 11.09.2008 был утвержден перечень показателей для оценки эффективности деятельности органов власти муниципальных образований.

Попытки использования рейтингов отмечаются и в здравоохранении. Так, в Докладе ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире за 2000 г. была представлена методика оценки эффективности национальных систем [1]. В США достаточно широко используется методика расчета рейтинга больниц [2]. В России же применение рейтинговых оценок в здравоохранении пока крайне ограничено. Одним из немногих примеров может служить Приказ Росздравнадзора от 26.02.2008 г. №1027-Пр/08 «О формировании рейтинга учреждений родовспоможения» [5].

В Свердловской области в развитие вышеназванных документов высшей исполнительной власти страны Министерством здравоохранения в 2008 г. была разработана методика и начато внедрение системы мониторинга эффективности деятельности муниципальных систем здравоохранения. Для этого был установлен комплекс из 96 показателей, относящихся к 3 группам: 1) для оценки здоровья населения муниципального образования (31 показатель); 2) для оценки ресурсного обеспечения муниципальной системы здравоохранения (47 показателей); 3) для оценки эффективности использования ресурсов муниципального здравоохранения (18 показателей).

Оценивая эту систему рейтинга, можно отметить следующие её недостатки:

1. Использование значительного по объему комплекса медико-статистических показателей создает сложности как для местных органов управления здравоохранением в обеспечении полного и качественного сбора необходимой информации, так и для работников Министерства здравоохранения при её анализе и определении рейтинговой оценки.

2. Разработчиками методики не был предусмотрен алгоритм свертывания многомерной информации в единый показатель, и эта процедура выполняется экспертами, тем самым полученные оценки отличаются высокой степенью субъективизма.

В связи с этим, для совершенствования методики формирования рейтинга муниципальных систем здравоохранения требовалось решение следующих задач:

1. Оценить надежность медико-статистической информации, собранной в соответствии с Приказом Минздрава Свердловской области № 1663-п от 29.09.2008 г.

2. Установить информативность каждого из используемых показателей и определить минимально необходимый их комплекс.

3. Разработать методику свертывания многомерной информации в интегральный показатель и на основе её определить рейтинг муниципальных систем здравоохранения Свердловской области.

**Материал и методы**

Основой исследования служила информация за 2008 г., собранная по 65 муниципальным образованиям, согласно перечню показателей, установленного Приказом Министерства здравоохранения Свердловской области № 1663-п от 29.09.2008 г.

На первом этапе проводилась оценка неопределенности собранной информации, под которой понимались: 1) пропуски данных; 2) обоснованные сомнения экспертов в достоверности данных; 3) неудовлетворительные результаты оценки достоверности информации с помощью средств автоматического контроля. Анализ базы данных проводился с помощью программы SPACE [4].

На втором этапе исследования проводился поиск минимально необходимого комплекса медико-статистических показателей для получения рейтинговых оценок. Эта задача решалась применительно к каждому из трех вышеназванных блоков информации. Для свертывания многомерной информации используются 2 методических подхода: многомерной таксономии и расчета интегральных показателей (ИП). На первой стадии исследование проводилось с помощью обоих вышеназванных методов, однако, поскольку способ расчета ИП продемонстрировал большую адекватность решаемой задаче, в дальнейшем он использовался при разработке алгоритма определения рейтинга муниципальных образований по совокупности нескольких показателей.

Для оценки информативности признаков использовались 2 подхода. Методика первого из них была следующей. На основании расчета ИП все муниципальные образования ранжировались в порядке убывания. Затем весь их массив разделялся на 2 равных группы: 1) с высоким уровнем оцениваемого параметра (здоровье населения, ресурсное обеспечение муниципального здравоохранения, эффективность их использования); 2) с низким его уровнем. В дальнейшем по каждому из первичных медико-статистических показателей определялось среднее его значение в указанных группах и проводилось их сравнение по критерию Стьюдента. Выбор наиболее информативной подсистемы осуществлялся путем включения в неё тех показателей, которые имели различия по критерию Стьюдента более 2,0.

Второй вариант оценки информативности показателей и выбора их минимально необходимого комплекса, заключался в использовании методов распознавания образов. Процедура обработки информации состояла из последовательного решения следующих задач:

1) определение достаточности избранного комплекса признаков для надежного описания различий между объектами из выделенных групп;

2) количественная оценка информативности отдельных факторов;

3) выделение минимально необходимого комплекса признаков.

Решение всех перечисленных задач проводилось с помощью пакета прикладных программ распознавания образов КВАЗАР [3].

На заключительном этапе исследования была разработана методика и на её основе определен рейтинг муниципальных систем здравоохранения Свердловской области.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты оценки неопределенности исходной информации приведены в таблицах 1 и 2. Как видно в первой из них, оцениваемый

Таблица 1

Результаты оценки полноты медикостатистической информации, собранной по Приказу Министерства здравоохранения Свердловской области № 1663 – п за 2008 г.

| Показатель               | Нет пропусков | Доля пропусков (%) |            |            |
|--------------------------|---------------|--------------------|------------|------------|
|                          |               | до 10              | 10-20      | более 20   |
| Колво и доля МО          | 7 (10,6%)     | 33 (50,0%)         | 17 (25,8%) | 9 (13,6%)  |
| Колво и доля показателей | 12 (12,5%)    | 57 (59,4%)         | 16 (16,6%) | 11 (11,5%) |

Таблица 2

Результаты оценки достоверности медикостатистической информации, собранной по Приказу Министерства здравоохранения Свердловской области № 1663 – п за 2008 г.

| Показатель               | % средних ошибок |             |            |
|--------------------------|------------------|-------------|------------|
|                          | до 10,0          | 10,1 – 20,0 | более 20,0 |
| Колво и доля МО          | 10 (15,2%)       | 45 (68,2%)  | 11 (16,6%) |
| Колво и доля показателей | 22 (22,9%)       | 57 (59,4%)  | 17 (17,7%) |

массив данных имел значительное количество пропусков: из 65 муниципальных образований (МО) лишь по 7 (10,6%) таковые отсутствовали, и то же время по 9 (13,6%) количество пропусков превышало 20%. Аналогичная картина наблюдалась и по пропускам данных среди отдельных показателей – отсутствовали таковые в 12 из 96 (12,5%), а более 20% пропусков данных были отмечены в 11 (11,5%) из них.

Контроль достоверности собранных данных показал, что по 16,6% МО и по 17,7% показателей информация по уровню средних ошибок превышала допустимый 20% уровень (Таблица 2).

Таким образом, на основании результатов данного этапа исследований можно было сделать заключение, что собранная информация отличается высокой степенью неопределенности. Исходя из этого, можно полагать, что установленный Приказом № 1663–п перечень из 96 медико–статистических показателей является чрезмерно большим, и на практике сложно обеспечить сбор качественной информации в полном объеме. Данное обстоятельство делает актуальной задачу поиска минимально необходимого и достаточного комплекса показателей, дающего возможность формировать рейтинг эффективности работы муниципальных систем здравоохранения без снижения точности получаемых оценок. Для последующего её решения с помощью алгоритма SPACE было проведено восстановление большинства имеющихся пробелов данных.

Далее проводился поиск минимально необходимого комплекса показателей для оценки состояния здоровья населения. На основании данных об ИП, рассчитанным с учетом всего комплекса из 31 показателя, было проведено ранжирование МО. В дальнейшем в соответствии с ним все территории были разделены на две группы: 1) с ИП 0,7 и выше («высокий» уровень здоровья населения); 2) с ИП менее 0,7 («низкий» уровень здоровья населения). Сравнение средних значений каждого показателя по критерию Стьюдента позволило сформировать комплекс из 11 показателей, имеющих значение этого критерия более 2,0 (Таблица 3). На его основе также был проведен расчет ИП и ранжирование МО.

Оценка двух вариантов ранжирования (на основе 31 и 11 показателей) проводилась путем сопоставления 10 МО, занимающих первые и 10 – последние ранговые места. По первой «десятке» совпадение было отмечено по 7 МО, а по второй – по 6 МО.

Для выявления минимально необходимого комплекса показателей также был использован метод распознавания образов. Наилучшие результаты процедуры «экзамена» (100% правильных ответов по обеим группам) были получены при учете 8 наиболее информативных показателей, совпадающие с полученными ранее исходя из критерия Стьюдента. На основании совокупности этих показателей был проведен расчет ИП и ранжирование МО. Результаты сравнения этого варианта ранжирования с полученными на основе исходного 31 показателя были следующие: по 10 МО, занимающим первые ранговые места, совпадение отмечалось по 5 из них, а по 10 последним – по четырем.

Таким образом, можно сделать заключение о большем совпадении с базовой системой ранжирования той, которая была получена путем расчета ИП на основании комплекса из 11 показателей, избранных по критерию Стьюдента. Тем самым, он мог быть использован для определения рейтинга МО по состоянию здоровья населения.

В дальнейшем аналогичное по методике исследование было выполнено применительно к блоку медико–статистических данных, характеризующих ресурсное обеспечение муниципальных систем

Таблица 3

Комплекс наиболее информативных показателей, характеризующих здоровье населения по критерию Стьюдента

| № п/п | Наименование показателя  | Значение критерия Стьюдента |
|-------|--|-----------------------------|
| 1     | Смертность населения, всего  | 3,89                        |
| 2     | Смертность населения, младенческая                                     | 4,06                        |
| 3     | Смертность населения, от 1 года до 4 лет                               | 4,44                        |
| 4     | Смертность материнская   | 2,73                        |
| 5     | Смертность населения трудоспособного возраста (НТВ)                    | 5,09                        |
| 6     | Смертность НТВ от болезней системы кровообращения                      | 4,09                        |
| 7     | Смертность НТВ от травм и отравлений                                   | 3,69                        |
| 8     | Смертность лиц в возрасте до 65 лет                                    | 2,07                        |
| 9     | Первичная инвалидность взрослого населения, всего                      | 2,59                        |
| 10    | Первичная инвалидность НТВ   | 3,11                        |
| 11    | Продолжительность временной нетрудоспособности в связи с заболеваниями | 3,69                        |

здравоохранения. На основании информации о всех 47 показателях был проведен расчет ИП и соответствующее ранжирование МО Свердловской области.

Поиск минимально необходимого комплекса показателей, как и в предыдущем случае, проводился двумя способами. Для этого все муниципальные территории были разделены на две группы: 1) с ИП более 0,5 – «высокий» ресурсный потенциал здравоохранения; 2) с ИП 0,5 и менее – «низкий» ресурсный потенциал. В дальнейшем, с помощью критерия Стьюдента определялась степень различий между средними значениями каждого показателя в выделенных группах. Те из них, где значения этого критерия превышали 2,0, вошли в комплекс наиболее информативных. Перечень их приведен в таблице 4. На его основе был проведен расчет соответствующих ИП и проведено ранжирование МО.

Второй вариант определения наиболее информативных показателей был выполнен по методике распознавания образов. Наилучшие результаты «экзамена» (100% правильных ответов по обеим группам) были получены при учете комплекса из 7 наиболее информативных показателей. На его основе также был проведен расчет ИП и выполнено ранжирование МО.

Таким образом, в ходе этого исследования были получены 2 подсистемы информативных показателей, в связи с чем, требовалось установить, какая из них предпочтительнее. Для этого было проведено сравнение 10 первых и 10 последних МО, полученных путем ранжирования на основе: 1) всех 47 первичных показателей; 2) 17 показателей, избранных по критерию Стьюдента; 3) 7 показателей, полученных с помощью методов распознавания образов. При сопоставлении первого и второго вариантов совпадение было отмечено по 7 МО из первой и последней «десятки»; при сопоставлении первого и третьего вариантов ранжирования совпадали 6 и 5 МО соответственно. Таким образом, согласно этим результатам, как и в предыдущем случае, большее совпадение с базовой системой ранжирования имел вариант, полученный на основании комплекса из первичных показателей, отобранных по критерию Стьюдента.

На третьем этапе решалась задача поиска минимально необходи-



Таблица 4

Комплекс наиболее информативных показателей, характеризующих ресурсный потенциал муниципального здравоохранения по критерию Стьюдента

| № п/п | Наименование показателя  | Значение критерия Стьюдента |
|-------|--|-----------------------------|
| 1     | Средняя стоимость койкодня в стационарах МУ здравоохранения                                | 4,02                        |
| 2     | Консолидированные расходы, на 1 жителя, всего  | 2,99                        |
| 3     | Консолидированные расходы средств ОМС на 1 жителя  | 3,60                        |
| 4     | Капитальные расходы на здравоохранение, тыс.руб.   | 2,07                        |
| 5     | Расходы консолидированных средств на стационарную помощь (%)                               | 2,24                        |
| 6     | Расходы консолидированных средств на дневные стационары (%)                                | 2,59                        |
| 7     | Среднемесячная зарплата работников МУ здравоохранения (руб.)                               | 2,05                        |
| 8     | Число работающих в МУ здравоохранения (штатные должности) на 10 тыс. населения             | 5,10                        |
| 9     | Число работающих в МУ здравоохранения (занятые должности) на 10 тыс. населения             | 3,56                        |
| 10    | Число работающих в МУ здравоохранения (физические лица) на 10 тыс. населения               | 4,23                        |
| 11    | Число врачей в МУ здравоохранения (штатные должности) на 10 тыс. населения                 | 5,53                        |
| 12    | Число врачей в МУ здравоохранения (занятые должности) на 10 тыс. населения                 | 5,43                        |
| 13    | Число врачей (физ.лиц) в МУ здравоохранения, всего, на 10 тыс. населения                   | 3,55                        |
| 14    | Число среднего мед.персонала в МУ здравоохранения (штатные должности) на 10 тыс. населения | 4,00                        |
| 15    | Число среднего мед.персонала в МУ здравоохранения (занятые должности) на 10 тыс. населения | 3,89                        |
| 16    | Число среднего мед.персонала (физ.лица) в МУ здравоохранения, всего, на 10 тыс. населения  | 3,76                        |
| 17    | Число участковых мед.сестер (физ.лица) в МУ здравоохранения, на 10 тыс. населения          | 2,01                        |

Таблица 5

Комплекс наиболее информативных показателей эффективности использования ресурсов муниципального здравоохранения по критерию Стьюдента

| № п/п | Наименование показателя   | Значение критерия Стьюдента |
|-------|---|-----------------------------|
| 1     | Доля ЛПУ, переведенных на оплату медперсонала по результатам деятельности | 2,67                        |
| 2     | Доля детского населения, охваченного профосмотрами, %                     | 4,21                        |
| 3     | Доля участников ВОВ, охваченных профосмотрами, %                          | 2,62                        |
| 4     | Процент расхождения клинических и паталогоанатомических диагнозов (%)     | 3,16                        |
| 5     | Охват населения профилактическими флюорографическими обследованиями, %    | 4,20                        |

мого комплекса показателей для оценки эффективности использования ресурсов в муниципальных системах здравоохранения. Исследование проводилось по тому же алгоритму, что и в двух предыдущих случаях. Первоначально был проведен расчет ИП на основе данных о всех 18 первичных показателях, а затем, исходя из его величины, было проведено ранжирование всех МО. В дальнейшем все территории были разделены на 2 группы: 1) с ИП более 0,6 («высокий» уровень эффективности) и 2) с ИП 0,6 и менее («низкий» уровень эффективности). Расчет значений критерия Стьюдента между средними значениями каждого из 18 первичных показателей по этим двум группам позволил выделить комплекс из 5 наиболее информативных (Таблица 5). На его основе был осуществлен расчет соответствующих ИП, и выполнено ранжирование МО.

Наилучшие результаты анализа с помощью методов распознавания образов (100% правильных ответов на «экзамене») также были получены при учете 5 наиболее информативных показателей.

Таким образом, были получены 2 близкие между собой подсистемы информативных показателей. Для их оценки было проведено сравнение 10 первых и 10 последних МО, полученных путем ранжи-

рования: 1) на основе всех 18 первичных показателей; 2) 5 показателей, отобранных по критерию Стьюдента; 3) 5 показателей, полученных методом распознавания образов. При сопоставлении 1 и 2 вариантов ранжирования, совпадение было обнаружено по 5 МО первой «десятки» и по 6 МО второй, а при сопоставлении 1 и 3 вариантов, совпали 7 и 5 МО соответственно. Как видно, степень совпадения была примерно одинаковой, но с учетом результатов двух предыдущих этапов исследования, предпочтение было отдано комплексу, отобранному по критерию Стьюдента.

На основании результатов исследования, была разработана новая методика формирования рейтинга муниципальных систем здравоохранения, основными преимуществами которой перед существующей являются: 1) потребность в относительно небольшом объеме информации; 2) наличие алгоритма для свертывания множества данных в интегральный рейтинговый показатель. Необходимая для неё информационная база существенно сократилась по сравнению с предусмотренной Приказом Минздрава Свердловской области № 1663–п от 29.09.2008 г.: комплекс показателей для оценки здоровья населения включает всего 11 показателей (вместо 31), для оценки ресурсов муниципального здравоохранения – 17 показателей (вместо 47), для оценки эффективности использования ресурсов – 5 показателей (вместо 18–ти).

Проведенные с помощью этой методики расчеты показали, что наиболее высокий рейтинг в 2008 г. по всем трем группам показателей занимали г. Верхняя Тура, п. Свободный и г. Ирбит; по состоянию общественного здоровья – п. Свободный, Гаринский район и Заречный городской округ; по уровню ресурсного потенциала муниципального здравоохранения – г.Асбест, г.Камышлов, г.Ирбит; по эффективности использования ресурсов муниципального здравоохранения – п.Свободный. Красноуфимский район, п.Рефтинский.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев В.А. Оценка систем здравоохранения с позиций Всемирной организации здравоохранения / В.А.Алексеев, Ф.Е.Варианян, И.С.Шурандина // Здравоохранение.– 2009.– № 11.– С. 57–67.
- Варавикова Е.А. Лучшие больницы Америки в 2007 году – методология оценки / Е.А.Варавикова // Менеджер здравоохранения.– 2008.– № 9.– С. 58–61.
- Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение (пакет КВАЗАР) / В.С.Казанцев. – М.: Наука, 1990.– 136 с.
- Казанцев В.С. Математические методы и новые информационные технологии в решении медицинских задач / В.С.Казанцев – Екатеринбург, 2002. – 80 с.
- Юргель Н.В. Первые результаты составления общероссийского рейтинга роддомов / Н.В.Юргель, Е.Л.Никонов, А.В.Саверский // Здравоохранение.– 2009.– № 8.– С.36–55.

*Medvedskaya D. R.*

## SUBSTANTIATING THE METHODOLOGY OF DETERMINING THE MUNICIPAL HEALTH CARE SYSTEMS RATING

#### Abstract

The article scows the study results aiming to substantiate the methodology of determining the municipal health care systems rating. It is shown that the reliable estimates could be obtained basing on a not large number of medico–statistical indices. For reduction of multiple information the method of integral indices is suggested. Basing on the suggested methodology the rating of municipal health care systems in Sverdlovsk oblast in 2008 is determined.

**Key words:** rating, municipal health care system.

#### Авторская справка

Медведская Дилара Рашидовна / Medvedskaya Dilara R. Министерство здравоохранения Свердловской области / Health Ministry of Sverdlovsk oblast e-mail: dilara@zdravso.ru 620075, г.Екатеринбург, ул. К.Либкнехта, 8-Б, НПЦ «Уралмедсоцэкономпроблем», к. 38 (для Д.Р.Медведской) / (for Dr.D.R. Medvedskaya) SPC Uralmedsotseconomproblem, of. 38, 8-B Karl Liebknecht St., Ekaterinburg, 620075, Russia

*Спирин Н.Н., Касаткина Е.Л., Тяптин А.А.*  
**ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА В ПОПУЛЯЦИИ  
 ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ**

ГОУ ВПО “Ярославская государственная медицинская академия”, Ярославль

**Резюме.**

Целью данной работы является выявление возможных факторов риска в развитии БДН в Ярославской области. В исследование вошло 56 человек с достоверным БДН и 56 человек группа контроля. Лиц контрольной группы подбирали по принципу пар, сходных по полу, возрасту и району проживания с соответствующими больными исследуемой группы. Всех участников просили ответить на вопросник, в который было включено 17 вопросов по факторам, возможно играющим роль триггера для БДН, или способных участвовать в патогенезе заболевания.

Достоверно чаще у больных болезнью двигательного нейрона отмечались механические травмы  $p=0,017$  и контакт с тяжелыми металлами, органическими растворителями, химикатами  $p=0,026$ .

Таким образом, эпидемиология БДН в Ярославской области в основном соответствует российским и зарубежным данным. Выявленные отличия обусловлены особенностями образа жизни, климатическими и социальными факторами.

**Ключевые слова:** болезнь двигательного нейрона (amyotrophic lateral sclerosis), факторы риска (risk factor).

В настоящее время считается, что болезнь двигательного нейрона (БДН) является мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежат генетическая предрасположенность и взаимодействие организма с факторами внешней среды. Указывают на ассоциацию риска развития БДН с инфекциями, травмами и стрессовыми ситуациями [6,7], с тяжелым физическим трудом [5,8]. В некоторых работах в качестве одного из возможных факторов указывается наличие грыжи межпозвоночного диска в области дебюта заболевания [2].

**Материалы и методы**

Целью данной работы является выявление возможных факторов риска в развитии БДН в Ярославской области.

В основную группу вошло 56 человек с достоверным БДН согласно пересмотренным Эль-Эскориальским критериям – 30 женщин и 26 мужчин в возрасте от 20 до 82 лет, средний возраст составил  $54 \pm 13,9$  лет. Диагноз был подтвержден игольчатой электромиографией мышц шеи, верхней и нижней конечности, стимуляционной миографией, а также магнитно-резонансной томографией, выполненной в проекции первичного уровня сегментарного поражения. Контрольную группу составили 56 человек из отделений терапевтического профиля НУЗ “ДКБ на станции Ярославль ОАО “РЖД”. Лиц контрольной группы подбирали по принципу пар, сходных по полу, возрасту и району проживания с соответствующими больными исследуемой группы.

Нами был составлен вопросник о наиболее часто отмечаемых факторах, возможно, играющих роль триггера для БДН, или способных участвовать в патогенезе заболевания. Всех участников просили дать сведения о имеющихся в семейной анамнезе онкологических, сердечнососудистых, нейродегенеративных заболеваниях; о наличии у них в течение жизни укуса клеща, механической травмы, контакта с химикатами, в том числе с тяжелыми металлами, с радиацией; о занятиях спортом, либо тяжелым физическим трудом; в течение 5 лет до дебюта заболевания – операций, наркоза, курения, злоупотребления алкоголем; в течение 1 года до дебюта заболевания – беременности и родов, стрессовых ситуаций, голодания (использования диет для снижения веса), острых инфекционных заболеваний; учитывалось наличие грыжи межпозвоночного диска.

Статистическая обработка информации проводилась с помощью программы StatPlus; Частоту встречаемости факторов оценивали методом  $\chi^2$ . Различия считались статистически достоверными на уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** (Таблица 1.)

У пациентов с БДН по данным анамнеза достоверно чаще отмечались травмы по сравнению с контрольной группой  $p=0,017$ . У больных БДН черепно-мозговые травмы были зафиксированы у 7 человек (12.5%), травмы позвоночника – у 2 человек (3.5%), прочие травмы – у 12 человек (21.4%). В основной группе, как было указано ранее, в анамнезе зафиксированы 2 травмы позвоночника. У этих больных пострадал поясничный отдел, что в обоих случаях совпало с уровнем дебюта заболевания. Из 7 больных, перенесших черепно-мозговые травмы, ПБП развивался только у 2 больных.

У пациентов с БДН достоверно чаще отмечался контакт с тяжелыми металлами, органическими растворителями и химикатами, причём у части пациентов отмечался контакт с тяжелыми металлами в совокупности с органическими растворителями (маляры – 3 человека и рабочие лакокрасочной промышленности – 3 человека)  $p=0,026$ .

Связь остальных возможных факторов риска с развитием БДН достоверно определить не удалось, однако прослеживающаяся тенденция по некоторым факторам выглядит достаточно убедительной. В частности, достаточно высокий процент грыж в области дебюта у больных с БДН по сравнению с контрольной группой  $p=0,081$ . Грыжи в шейном отделе позвоночника выявлены при нейровизуализации у 8 больных (14.2%), в пояснично-крестцовом – у 13 пациентов с БДН (23.2%).

Обе молодые больные БДН, у которых заболевание дебютировало в 20 и 22 года отмечают его начало после родов, такая же взаимосвязь отмечена и в эпидемиологических данных, приводимых по Москве [2].

Ярославская область эндемична по развитию клещевого энцефалита и боррелиоза. Возбудители клещевых инфекций всегда привлекали к себе пристальное внимание способностью к персистенции в нервной системе с последующим возможным развитием хронических форм заболевания, тропизмом к двигательным структурам ЦНС. Мы не получили различия эпидемиологических данных между наличием в анамнезе укусов клеща в исследуемой и контрольной группе – в обеих группах лица, указавшие на наличие укусов клещей в анамнезе, составили 20%. Также не было достоверных различий в плане перенесенных в детстве экзантемных инфекций (кори, ветрянки, краснухи). Не отличались больные 2 групп достоверно и по частоте острых инфекций в течение года перед клинической манифестацией БДН.

**Обсуждение и выводы**

Полученные результаты по популяции Ярославской области в отношении некоторых внешних факторов риска развития БДН, отличаются от зарубежных исследований. При оценке таких факторов риска, как физический труд и занятие спортом, достоверных данных о значимости этого фактора для популяции Ярославской области не получено. Некоторые авторы, сообщая о повышенной частоте БДН у спортсменов [3,9], увеличение риска развития БДН связывали со спортивными травмами головы [4]. В нашей работе отмечено достоверное увеличение числа травм в анамнезе больных БДН, причем существенное число составили именно черепно-мозговые травмы.

Хотя многие пациенты с БДН связывают начало заболевания с сильным стрессом, но, учитывая отсутствие достоверных различий между основной и контрольной группами по данному фактору, а также то, что развитие болезни начинается задолго до клинических проявлений, говорить о том, что стресс может провоцировать развитие БДН нельзя. Скорее всего, стресс вызывает своего рода декомпенсацию процесса и способствует его клиническому проявлению.

Что касается влияния таких внешних факторов как механиче-

Таблица 1

Исследование возможных факторов риска БДН.

| Возможные факторы риска БАС                           | Основная группа (%) | Контроль (%) | Достоверность (р) |
|---|---------------------|--------------|-------------------|
| Механическая травма                                   | 38                  | 11           | 0,017             |
| Роды  | 3,5                 | 0            | 0,491             |
| Операции  | 11                  | 3,5          | 0,317             |
| Эмоциональный стресс                                  | 20                  | 18           | 0,970             |
| Голодание   | 7                   | 7            | 0,714             |
| Наркоз  | 9                   | 7            | 0,979             |
| Контакт с радиацией                                   | 7                   | 5            | 0,982             |
| Контакт с химикатами в том числе с тяжелыми металлами | 25                  | 5            | 0,026             |
| Укус клеща  | 20                  | 20           | 0,816             |
| Курение   | 34                  | 21           | 0,442             |
| Употребление алкоголя                                 | 16                  | 18           | 0,971             |
| Занятия спортом и физический труд                     | 28,5                | 23           | 0,773             |
| Семейный анамнез нейродегенеративных заболеваний      | 3,5                 | 3,5          | 0,611             |
| Наличие грыжи межпозвоночного диска                   | 37,5                | 16           | 0,081             |
| Острое инфекционное заболевание                       | 35                  | 28,5         | 0,698             |
| Семейный анамнез онкологических заболеваний           | 36                  | 37,1         | 0,961             |

ская травма, контакт с химикатами, то они согласуются с зарубежными данными. Также отмечается высокий процент грыж межпозвоночного диска в области дебюта заболевания по сравнению с контрольной группой, что также наблюдалось при аналогичном исследовании в г. Москве.

Таким образом, эпидемиология БДН в Ярославской области в основном соответствует российским и зарубежным данным. Вероятно, роль внешних факторов в развитии БДН, так же, как и при других мультифакториальных заболеваниях, зависит от связи этих факторов с образом жизни и от взаимодействия этих факторов между собой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой амиотрофический склероз / И.А. Завалишин, А.Н. Бойко, М.А. Захарова, Д.М. Меркулова М., 2008. – 43 с.
2. Смирнов А.П. Клинико-эпидемиологическое исследование болезни двигательного нейрона в г. Москве: дис. к-та мед. наук / А.П. Смирнов. – Москва, 2009.
3. Belli S., Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? // Eur. J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 20. — P. 237–242.
4. Chen H., Richard M., Sandler D.P et al. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis // Am. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 166. — P. 810–816.
5. Cronin S., Hardiman O., Traynor B.J. et al. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review // Neurology. — 2007. — Vol. 68. — P. 1002–1007.
6. Deapen D.M., Henderson B.E. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis // Am. J. Epidemiol. — 1986. — Vol. 123. — P. 790–799.
7. Govoni V., Granieri E., Capone J. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the local health district of Ferrara, Italy, 1964–1998 // Neuroepidemiology. — 2003. — Vol. 22. — P. 229–234.
8. Gunnarsson L.G., Palm R. Motor neuron disease and heavy manual labor: An epidemiologic survey of Varmland County, Sweden // Neuroepidemiology. — 1984. — Vol. 3. — P. 195–206.
9. Uccelli R., Binazzi A., Altavista P. et al Geographic distribution of amyotrophic lateral sclerosis through motor neuron disease mortality data // Eur. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 22. — P. 781–790.

## Spirin N.N., Kasatkina E.L., Tyaptin A.A. STATE HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF PROFESSIONAL EDUCATION. “THE YAROSLAVLE STATE MEDICAL ACADEMY FEDERAL AGENCY OF HEALTH CARE AND SOCIAL DEVELOPMENT”

#### Abstract

The aim of this research is to reveal amyotrophic lateral sclerosis risk factors in Yaroslavl region. The research includes 56 persons with confirmed amyotrophic sclerosis diagnosis and 56 persons of control group. People of control group are chosen in couples according to the similar sex, age and place of living characteristics with the representatives of research group respectively. All participants were to complete a questionnaire of 17 questions about the factors predisposing to ALS and those likely to contribute into the pathogenesis of the disease.

Significantly patients with amyotrophic lateral sclerosis mostly were stated mechanical traumas  $p=0,017$  and contact with heavy metals, organic solvents, chemicals  $p=0,026$ .

Thus the epidemic status of ALS in Yaroslavl region mainly corresponds to the Russian and foreign data. The differences revealed are due to specifics of lifestyle, climate and social factors.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, risk factor.

#### Авторская справка

Спирин Николай Николаевич / Spirin Nikolai N;  
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Ярославская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию”.  
Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики.  
State higher educational establishment of professional education. “The yaroslavl state medical academy federal agency of health care and social development”.  
The chair of neurology and neurosurgery with the course of medical genetics.

Касаткина Елена Львовна / Kasatkina Elena L;  
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Ярославская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию”.  
Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики.  
State higher educational establishment of professional education. “The yaroslavl state medical academy federal agency of health care and social development”.  
The chair of neurology and neurosurgery with the course of medical genetics.

Тяптин Артём Анатольевич / Tyaptin Artyom A;  
НУЗ “ДКБ на станции Ярославль ОАО “РЖД”  
Railway hospital of city Yaroslavl  
e-mail: artemt@bk.ru  
150047 г. Ярославль ул. Чехова д. 34 НУЗ “ДКБ на ст. Ярославль ОАО “РЖД”.  
150061 Yaroslavl st. Chehova 34 Railway hospital of city Yaroslavl.



## РАННЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО В СИСТЕМЕ МЕДИКОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЗДОРОВЬЯ: БАЗОВАЯ МОДЕЛЬ

ГОУ ВПО «Уральский государственный университет им. А.М. Горького», ГУЗ Свердловской области детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно–практический центр «Бонум», г. Екатеринбург

### Резюме

В статье рассмотрены основные черты и принципы базовой модели раннего вмешательства – партнерство с семьей, воспитывающей ребенка с тяжелыми нарушениями здоровья, командный принцип работы специалистов разного профиля. Обосновано, что раннее вмешательство выступает необходимым компонентом комплексной медико–социальной реабилитации детей с врожденными или приобретенными пороками развития. Приводятся данные социологического исследования семей, воспитывающих детей с ретинопатией недоношенных, проведенного в Научно–практическом центре «Бонум», для обоснования необходимости создания службы раннего вмешательства.

**Ключевые слова:** дети, нарушения развития, раннее вмешательство, реабилитация.

**Цель исследования:** описать базовую модель раннего вмешательства для обоснования создания службы раннего вмешательства в структуре Научно–практического центра «Бонум» и реализации основных принципов технологии раннего вмешательства, изучить типичные проблемы, запросы и потребности семей, воспитывающих детей с нарушениями зрения,

**База исследования:** Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно–практический центр «Бонум» (ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум»), областной центр ретинопатии недоношенных.

**Респонденты:** родители, воспитывающие детей с нарушениями зрения младшего возраста, состоящих на учете в центре ретинопатии недоношенных. N=304 человека.

**Методы:** анализ литературных источников, сплошной анкетный опрос в период проведения исследования. Выборка целевая.

Раннее вмешательство представляет собой систему раннего выявления и ранней специальной медицинской и психолого–педагогической помощи детям с отклонениями в развитии, их родителям и специалистам, работающим с данной группой детей, и включает своевременную *диагностику* ребенка, определение его специальных психологических и образовательных *потребностей* с целью эффективного преодоления и *коррекции* отклонений в развитии ребенка с *первых дней жизни*. По международной классификации в раннем вмешательстве нуждаются преимущественно следующие группы детей: дети с нарушениями интеллекта, с нарушениями зрения и слуха, движений, с коммуникационными и языковыми проблемами, с аутизмом, с нарушениями поведения. К этой группе относятся, в том числе, дети биологического и социального риска: недоношенные и маловесные, после внутриутробных инфекций или тяжелых родовых травм, а также дети, родители которых не могут обеспечить им необходимых условий развития: дети матерей–подростков, дети неграмотных бедных родителей, дети психически больных мам, дети, подвергавшиеся насилию в семье.

Раннее вмешательство, как ключевая идея и утверждающаяся современная технология, имманентна сложившейся системе медико–социальной реабилитации детей с врожденными и приобретенными пороками развития в ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум». Реабилитационный центр выступает своеобразной ячейкой социальной сети, формирующейся для поддержки самого ребенка и его семьи. Медико–социальная реабилитация детей с врожденными и приобретенными пороками развития в условиях центра включает несколько основных направлений, среди которых – оперативное и восстановительное лечение, психолого–педагогическая и социальная реабилитация. Центр занимает лидирующую позицию среди медицинских учреждений аналогичного профиля в стране, руководствуясь реабилитационной идеологией с момен-

та своего становления в начале 1990–х годов и последующего развития в 2000–х годах, в которой акцент сделан на раннюю, комплексную, непрерывную, индивидуальную реабилитацию каждого ребенка. Включение семьи и ее участие на всех этапах реабилитации ребенка также относится к основополагающим принципам в профессиональной идеологии специалистов центра. Реализация выбранного подхода в деятельности детского медицинского центра, внедрение высоких технологий и методик в процесс восстановительного лечения, соединение медицинского и немедицинских направлений в единый реабилитационный процесс, креативность, как необходимое условие профессионалов, работающих в центре, и многое другое, что отличает функционирование центра сегодня, позволили получить заметное снижение детской инвалидности среди целевой группы детей нашего учреждения, существенно изменить качество жизни не только маленьких пациентов, но и семей, в которых они воспитываются.

Раннее вмешательство рассматривается обычно, как раннее медицинское и психолого–педагогическое влияние на воспитание и обучение маленького ребенка, имеющего нарушения в развитии, которые осуществляют родители или взрослые, заменяющие их, специалисты детских учреждений, чья профессиональная деятельность связана с ребенком с момента рождения до трех лет [4]. В широком смысле раннее вмешательство включает в себя весь комплекс предложений, которые выдвигаются родителями ребенка с целью разрешения возникающих у них затруднений в ситуации, обусловленной рождением ребенка с нарушениями развития. Как правило, оно включает в себя задачи раннего выявления проблем в развитии, раннюю диагностику, обучение детей с младенческого возраста и охватывает далее дошкольный период до детского сада [1]. В работе по раннему вмешательству участвует весь круг лиц, контактирующих с ребенком, который имеет нарушение или риск нарушения. Все мероприятия по раннему вмешательству должны базироваться на реальном представлении о характере нарушения, о типах нарушений в целом. Основные задачи раннего вмешательства заключаются в том, чтобы научить применению компенсирующих технических средств, развитию телесной подвижности, развитию языка, поддержанию и формированию речевой сферы, способностям к различным видам деятельности, использованию чувств, и, в конечном счете, способности к воссозданию социальных отношений.

Ранняя комплексная помощь создает предпосылки для более эффективной компенсации в психическом и физическом развитии младенцев, которые при наличии врожденных или приобретенных пороков развития, объективно попадают в так называемую группу риска, поскольку для них существует реальная угроза отставания в развитии. Организация такой помощи позволяет предупредить или смягчить вторичные и последующие отклонения, скорректировать возникшие трудности развития, а в дальнейшем *снизить степень социальной недостаточности* детей–инвалидов и детей с нарушениями в развитии, *достигая максимально возможного для каждого ребенка уровня общего развития*, образования, в целом степени интеграции в общество. В результате раннего вмешательства в ряде случаев возможно полное устранение трудностей, связанных с нарушениями развития ребенка: при проведении своевременных коррекционных мероприятий в раннем возрасте до 30% детей к 6 месяцам достигают показателей нормы, у 90% детей наблюдается стойкий положительный эффект. Это означает, что благодаря раннему вмешательству происходит сокращение числа детей, которые, достигнув школьного возраста, будут нуждаться в специальном образовании в специальных школах [2].

Система раннего вмешательства направлена на решение ряда задач:

Значимая информация для родителей, воспитывающих детей с тяжелыми нарушениями зрения (% к числу ответивших)

| № | Характер информации                     | Очень важна | Средней важности | Не важна |
|---|---|-------------|------------------|----------|
| 1 | О мерах государственной поддержки семей | 56,4        | 28,2             | 15,5     |
| 2 | О клубах для родителей                  | 34,8        | 34,2             | 30,9     |
| 3 | О воспитании и обучении ребенка         | 61,3        | 24,3             | 14,4     |
| 4 | О вспомогательных средствах для ребенка | 55,8        | 28,7             | 15,5     |
| 5 | О реабилитационных учреждениях          | 56,9        | 30,9             | 12,2     |
| 6 | Об этапах восстановительного лечения    | 79,6        | 14,4             | 6,1      |
| 7 | О возможностях центра «Бонум»           | 71,3        | 23,2             | 5,5      |
| 8 | Об особенностях развития ребенка        | 82,3        | 12,2             | 5,5      |
| 9 | О состоянии здоровья ребенка            | 90,1        | 5,5              | 4,4      |

– как можно более раннее выявление и диагностика особых нужд ребенка, вызванных особенностями его психофизического развития, и его последующих потребностей в обучении, образовании;

– максимальное сокращение временного интервала между моментом определения первичного отклонения в развитии ребенка и началом целенаправленных действий в отношении него со стороны специалистов, родителей с целью развития и обучения;

– создание условий для непрерывного обучения и образования ребенка с момента его рождения и на протяжении всей жизни;

– в целях образовательной интеграции включение в существующую систему современного образования детей комплекса специальных коррекционно-развивающих программ, предназначенных для детей с особыми потребностями, реализация которых позволит использовать специфические методы, приемы, средства обучения «особых» детей, в частности, «пошаговое» обучение и др.;

– организация особой реабилитационной и образовательной среды, характеризующейся дифференцированным и индивидуальным подходом обучения детей с отклонениями развития;

– включение родителей в обучение детей, в реабилитационные, коррекционные и образовательные процессы и их особую подготовку специалистами раннего вмешательства;

Основной принцип базовой модели раннего вмешательства – активное *междисциплинарное, межведомственное взаимодействие специалистов*, оказывающих помощь ребенку и его родителям, семье, в которой он воспитывается. Специалисты, принимающие участие в раннем вмешательстве в отношении ребенка и его семьи, образуют своеобразную междисциплинарную, межведомственную команду. В их сферу деятельности попадают дети раннего возраста:

– с врожденными или приобретенными пороками развития;

– имеющие заболевания, приводящие к нарушениям развития;

– дети, принадлежащие к группам биологического и социального риска.

К основным принципам раннего вмешательства как деятельности по выявлению проблем развития детей раннего возраста и оказанию им и их семьям помощи, наряду с междисциплинарным или командным принципом, следует отнести принцип партнерства с семьей.

Принцип *партнерства с семьей* означает, что семья как естественная среда проживания, воспитания и развития ребенка становится основным субъектом его развития. Специалисты, оказывая профессиональную помощь ребенку, одновременно помогают семье обрести необходимые знания, навыки и умения для развития, обучения и воспитания ребенка с «особыми» потребностями.

Реализация семейного принципа в программах раннего вмешательства начинается с процедуры оценивания потребностей и запросов самой семьи для выполнения функций развития и обучения ребенка. Специалистам важно четко понимать сильные и слабые стороны семьи для планирования работы с ней и ее работы по развитию и обучению ребенка, опираясь в работе с семьей на ее сильные стороны. В процессе оценивания необходимо учитывать проблемы, возникающие в семье и влияющие на взаимодействие родителей и других детей с ребенком. Важным итогом процедуры оценивания семьи выступает совместное с семьей составление ближайших (краткосрочных) и долгосрочных целей, на которые она будет ориентироваться в развитии и обучении ребенка.

Следует подчеркнуть особую роль данного принципа, поскольку именно семья, мать и отец ребенка, его братья и сестры значительно лучше понимают его, чувствуют и представляют, что для него хорошо или плохо в той или иной ситуации, чем другие люди, в том числе профессионально подготовленные специалисты. Профессионалы могут лишь направлять, помогать и поддерживать семью в ее повседневной кропотливой работе с ребенком. В конечном счете, поддержка семьи имеет своей целью создание таких условий ее жизнедеятельности, которые были бы оптимальными для развития, воспитания и обучения ребенка [3]. Такая поддержка в последующей работе направлена также на то, чтобы предупредить состояние отчуждения семьи от ребенка, особенно, если в семье есть другие дети, которые требуют к себе постоянного внимания родителей.

Раннее вмешательство как система комплексной междисци-

плинарной помощи и поддержки ребенка и его семьи связано с формированием совокупности услуг (*сервисов*), среди которых:

– информационное обеспечение семьи о том, какие услуги они могут получить для развития своего «особого» ребенка;

– консультационные услуги в виде рекомендаций по актуальным для семьи вопросам, связанным с развитием и обучением ребенка;

– организационные услуги, направленные на поиск и включение ребенка в программы обучения и развития, на помощь родителям при организации взаимодействия с родительскими группами самопомощи, родительскими общественными объединениями;

– посреднические услуги между семьями детей с проблемами развития и другими учреждениями и специалистами, способными оказать им поддержку;

– психологическая поддержка и помощь членам семьи.

Как показало наше исследование, семья способна стать равноправным партнером со специалистами центра в реабилитации ребенка. Несмотря на стремление родителей решать возникающие трудности в процессе реабилитации ребенка собственными усилиями, они нуждаются в профессиональной помощи. Роль специалистов реабилитационного центра состоит в том, чтобы нейтрализовать воздействие неблагоприятных факторов на семью, комплексно применяя все возможные технологии, включая технологичную социальную работы. Не случайно логика развития реабилитационного центра «Бонум» привела к включению в его структуру специалистов по социальной педагогике, социальной работе, психологов, а в настоящее время актуализировалась задача создания службы раннего вмешательства.

Примечательно, что для значительной части респондентов при посещении Центра ретинопатии НППЦ «Бонум» очень важна возможность почувствовать внимание и заботу к ребенку и своей семье – 61,6 % респондентов указали на важность для них участливого отношения со стороны специалистов центра.

Как следует из приведенных данных табл. 1, для родителей приоритетна информация, связанная со здоровьем ребенка и возможностями его восстановления, но существенное значение для них имеют знания о возможностях развития своих «особых» детей, их воспитания и обучения.

Профессиональная команда в базовой модели раннего вмешательства может быть организована по-разному. Условно выделяют следующие модели командной помощи детям раннего возраста с нарушениями развития:

*Мультидисциплинарная (многопрофильная)* команда включает множество различных специалистов, с которыми ребенок и его семья общаются индивидуально по мере необходимости. По поводу проблем ребенка между собой специалисты могут взаимодействовать лишь посредством его «Карты пациента» или электронной базы данных. Информацию о ребенке и его семье специалисты могут получать от социального работника или иного специалиста раннего вмешательства, который выполняет функции посредника-организатора. В качестве образца мультидисциплинарной команды может выступать поликлиника, деятельность специалистов в ней сосредоточена в разных кабинетах, семья с ребенком посещает их по мере возникновения тех или иных проблем или в соответствии с определенным планом.

*Междисциплинарная команда (межпрофильная)* действует по принципу совместной работы профессионалов в виде консили-

ума, который специально собирается для обсуждения проблем ребенка, выработки совместных решений, рекомендаций. Совместная работа такой команды предполагает наличие общего пространства, т.е. специально организованного места и времени. Примером организации работы такой команды может служить реабилитационный центр или многопрофильная больница. Достоинством такой модели выступает возможность непосредственного общения, взаимодействия как специалистов между собой, так и специалистов с ребенком и его семьей, что позволяет видеть и наблюдать реакции всех в той или иной ситуации и более гибко, адекватно и быстро реагировать на обозначившиеся проблемы в развитии ребенка или взаимодействия семьи с ним.

*Трансдисциплинарная (сквозная) команда* отличается тем, что каждый из ее специалистов обладает профессиональными знаниями во многих областях, он универсально подготовлен для практической работы с детьми, имеющими отклонения в развитии и их семьями. Команда работает совместно как при выявлении проблем, возникающих у ребенка и его семьи, так и при проведении их анализа, выработки рекомендаций и принятии совместных решений. Для организации ее работы необходимо соответствующее общее пространство. Данная модель командной работы наиболее желательна для системы раннего вмешательства, поскольку в центре постоянного внимания специалистов не только результат, но и процесс, что имеет не меньшее значение в развитии ребенка и поддержки его семьи.

Независимо от типа модели, командная работа позволяет специалистам разного профиля, нередко осуществляющим свою деятельность в учреждении разной ведомственной подчиненности, тесно взаимодействовать между собой по поводу проблем, возникающих у ребенка, и непосредственно осуществлять контакт с семьей, в которой он воспитывается [5]. Тесное сотрудничество специалистов с семьей происходит при составлении программ развития ребенка, на занятиях с ним, при разработке общей стратегии развития ребенка не только посредством специальных занятий, но и в повседневной жизни ребенка. Все члены профессиональной команды стремятся к тому, чтобы любой член семьи участвовал в принятии решений по поводу ребенка, в выработке общих принципов его воспитания, в специальных занятиях с ним.

Совместная работа профессионалов одновременно с родителями и ребенком обладает большим практическим эффектом. У них появляется возможность наблюдать, как взаимодействует, общается ребенок с каждым из взрослых и, в свою очередь, как реагирует каждый взрослый член семьи на ребенка. В ситуации совместной деятельности происходит быстрое накопление информации об особенностях поведения и развития ребенка и окружающих его взрослых, опыта их взаимодействия и общения. Родители и профессионалы имеют возможность непосредственно обмениваться своими впечатлениями и представлениями о том, как лучше развивать и обучать ребенка. Специалисты получают возможность использовать опыт родителей, накопленный в повседневном взаимодействии с ребенком, на специальных занятиях, которые они организуют для ребенка в службе раннего вмешательства, и транслировать его другим родителям.

При совместной работе специалистов и родителей достигается еще один важный эффект, имеющий существенное значение для жизни семьи, в которой воспитывается ребенок. Вокруг такой семьи и самого ребенка образуется сообщество заинтересованных в их жизни людей, стремящихся им помочь и доброжелательно к ним относящихся. Созданная благоприятная атмосфера разрушает часто возникающую изоляцию таких семей, их невольное отчуждение от мира здоровых детей и взрослых. Обособление, сегрегация могут быть преодолены в процессе выстраивания таких отношений, которые объективно привносят командный принцип работы заинтересованных профессионалов. Следует особо подчеркнуть, что командный принцип предполагает именно сотрудничество с родителями и семьей в целом, а не их инструктирование, выдвигание требований и т.п., т.е. отсутствие всего того, что формирует директивный стиль профессионального взаимодействия с маленькими пациентами и их семьями.

В процессе работы с профессиональной командой сами родители и другие члены семьи стремятся изменить свое поведение в лучшую сторону, часто не задумываясь, они начинают конструировать иной тип отношений, более позитивный, не только со своим «особым» ребенком, но и с другими детьми, с другими члена-

ми семьи. Тип отношений и поведения, который они воспринимают на занятиях в службе раннего вмешательства, привносится и в домашнюю обстановку, в обычную жизнь. Тем самым обеспечивается преемственность взаимодействия с ребенком на занятиях со специалистами и в домашних условиях, в повседневном семейном общении.

Устанавливающиеся отношения доброжелательности между специалистами и родителями позволяют более чутко улавливать те вопросы, связанные с ребенком, которые обычно родители считают очень сложными, и по разным причинам не обсуждаются. Происходит более глубокое проникновение в понимание проблем и поиск их совместного решения.

Складывающиеся отношения могут помочь каждому члену семьи найти свою роль в жизни ребенка, формы участия в его обучении и развитии в соответствии с индивидуальными возможностями, способностями и ресурсами.

В совместной деятельности специалистов и родителей появляется больше возможностей задавать и отвечать на вопросы, которые возникают у тех и других для лучшей организации помощи ребенку. Важно, чтобы в процессе совместного взаимодействия специалисты и родители, все члены семьи смогли сформировать общее представление о том, что такое «успех помощи ребенку в процессе раннего вмешательства». Существенное значение имеет и достижение такого взаимодействия всех участников раннего вмешательства, при котором происходит *совместный анализ результатов*, достигнутых посредством тех или иных мероприятий раннего вмешательства.

Специалисты, работающие в команде раннего вмешательства, также попадают в уникальные условия профессиональной деятельности.

Командная работа позволяет глубже изучать опыт коллег, в своей непосредственной деятельности использовать знания из смежных профессиональных сфер. Появляется возможность поддержки при решении сложных вопросов со стороны других членов профессиональной команды. Складывается своеобразная ситуация супервизии, когда более опытные коллеги подвергают анализу деятельность другого коллеги, что создает предпосылки для быстрого профессионального роста. Помощь команды профессионалов одному из членов команды всегда психологически и эмоционально защищает, препятствуя так называемому синдрому профессионального выгорания.

Таким образом, раннее вмешательство предполагает такую организацию командной работы профессионалов, при которой происходит вовлечение родителей в команду в качестве полноправных членов, установление профессионального диалога между специалистами команды, сотрудничество между ними с акцентом на возможностях развития ребенка, а не на его дефектах, недостатках и «проблемах». Организация командной работы при проведении раннего вмешательства должна быть открыта для нового знания о ребенке, получаемого специалистами и родителями в ходе оказания ему помощи (вмешательства).

В команду раннего вмешательства входят обычно специалисты следующих профессий – врач, психолог, логопед (речевой специалист), реабилитолог (физический терапевт), социальный работник/социальный педагог, специалист по коммуникации. Каждый из них обладает необходимыми знаниями и навыками, позволяющими ему работать в программах раннего вмешательства.

По данным нашего исследования, при обращении в центр большинство родителей ориентировано на сотрудничество, прежде всего, с медицинскими специалистами. По их мнению, ребенку в первую очередь необходима помощь таких специалистов, как офтальмолог, невролог, ортопед, педиатр. Потребность в психологе стоит на пятой позиции, что свидетельствует также об актуальности для родителей услуг специалиста данного профиля. Примерно каждый четвертый из опрошенных родителей отметил потребность в специалисте по ЛФК и логопеду. Тифлопедагог и социальный работник завершают перечень 10 наиболее востребованных специалистов.

Создание службы раннего вмешательства в структуре центра, следовательно, выступает последовательным воплощением тех принципов, которые находят свое осуществление в деятельности центра «Бонум» на протяжении почти двух десятилетий. Сосредоточенная на возрастной группе детей с врожденными пороками от рождения до трех лет деятельность специалистов службы



раннего вмешательства позволяет обеспечить своевременное и максимально возможное их психическое, эмоциональное, интеллектуальное и физическое развитие и, что не менее важно для данной группы детей, предупредить у них вторичные патологии.

Подчеркнем, что традиционно в реабилитационном центре медицинские мероприятия выступают основой реабилитационного процесса и доминируют на всех этапах реабилитации. В отношении целевой группы детей данной службы в условиях центра возможно и необходимо перераспределение приоритетов. Врач остается значимой фигурой в команде специалистов службы, но не меньшую значимость приобретают психолог, педагог, специалист по коммуникации, социальный работник и любой другой специалист раннего вмешательства, вклад каждого из них равноценен и имеет существенное значение для ребенка и его семьи. Проблема «немедицинских» специалистов в условиях медицинского учреждения снимается, и это имеет значение не столько для самих профессионалов, сколько для маленьких пациентов, развитие потенциала которых в этом возрасте зависит во многом не столько от докторов, а от совместных усилий разных специалистов. Своевременно выявленный потенциал ребенка, имеющего нарушения развития, позволяет сформировать программу его обучения, прохождение которой дает ему существенный шанс на последующие успехи в социальном развитии по мере своего взросления.

Деятельность специалистов службы раннего вмешательства помогает предотвратить семейные нарушения, т.е. нарушения связей между ребенком и его родителями, братьями и сестрами, другими родственниками. Процесс выявления возможностей ребенка длителен и неоднозначен, его способности формируются и обнаруживаются не сразу, хотя любой младенец, как показывают исследования, изначально обладает многими талантами и предрасположен к овладению навыками и способностями, позволяющими ему интегрироваться в общество. Важно, чтобы близкие ему люди не отказались от своих ожиданий в отношении его или скорректировали их. В этом им и способны помочь специалисты службы раннего вмешательства. Уровень доверия к медицинским учреждениям родителей маленьких пациентов сохраняется и является достаточно высоким. Это гарантирует особое положение службы раннего вмешательства в медицинском центре, хотя и увеличивает ответственность специалистов, привлеченных к ее деятельности. Основываясь на доверии родителей, задача специалистов службы в усилении самой семьи, чтобы она могла наилучшим образом удовлетворять потребности своего «особого» ребенка.

*Статья подготовлена в рамках реализации проекта 718п-2009 «Создание службы раннего вмешательства в системе комплексной медико-социальной реабилитации детей с тяжелыми нарушениями здоровья и их семей (на базе ГУЗ СО ДКБВЛ «НПЦ Бонум»), финансируемого Фондом поддержки детей, находящихся в трудной жизненной ситуации (Москва).*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Н.Н., Денисова О.В. Модель службы ранней диагностики и коррекционной помощи в регионе детям с проблемами в развитии // Вестник Тамбовского университета. Серия: гуманитарные науки. 2008. № 11. С. 77–81.
2. Коррекционная помощь детям раннего возраста с органическим поражением центральной нервной системы в группах кратковременного пребывания / под ред. Е.А. Стребелевой. – М., 2003. – 127 с.
3. Мишина Г.А. Формы организации коррекционно-педагогической работы специалиста-дефектолога с семьей, воспитывающей ребенка раннего возраста с нарушениями психофизического развития // Дефектология. 2001. №1. С. 60–64.
4. Методическое руководство службами раннего вмешательства // Негосударственное образовательное учреждение повышения квалификации «Санкт-Петербургский институт раннего вмешательства». – СПб, 2003. – 116 с.
5. Разенкова Ю.А. Проблемы и перспективы региональной политики в области ранней помощи детям с ограниченными возможностями здоровья // Ранняя психолого-медико-педагогическая помощь детям с особыми потребностями и их семьями: материалы конференции. Москва, 18–19 февр. 2003г. / сост. Ю.А. Разенкова, Е.Б. Айвазян. – М., 2003. – 340 с.

## Starshinova A.V., Blohina S.I. EARLY INTERVENTION IN THE MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH SEVERE HEALTH PROBLEMS: BASIC MODEL

Ural State University by A.M. Gorky, State healthcare institution of Sverdlovsk region, Children's clinical and rehabilitation hospital «Scientific and practical center "Bonum"»

#### Abstract

The article describes the basic features and principles of the basic model of early intervention – a partnership with a family raising a child with severe health problems, principle of the multidisciplinary team. It is known that early intervention is a necessary component of a comprehensive medical and social rehabilitation of children with congenital or acquired malformations. The data of sociological study of families with children with retinopathy of prematurity, held at center "Bonum" to justify the need for early intervention services.

**Keywords:** children, developmental disorders, early intervention, rehabilitation

#### Авторская справка:

Старшинова Алла Викторовна /Starshinova Alla Viktorovna  
Ural State University by A.M. Gorky, State healthcare institution of Sverdlovsk region  
Children's clinical and rehabilitation hospital «Scientific and practical center "Bonum"»  
e-mail: Ala.Starshinova@usu.ru  
620043, Екатеринбург, Ленина 51, кафедра социальной работы

Блохина Светлана Ивановна / Blohina Svetlana Ivanovna  
State healthcare institution of Sverdlovsk region  
Children's clinical and rehabilitation hospital «Scientific and practical center "Bonum"»  
Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно-практического центра «Бонум»»  
e-mail: ekavlasova@bonum.info  
620129, Екатеринбург, Бардина, 9а, ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум»

Строганова О. А., Бессонова Е. Н., Никифорова О. Е., Лесняк О. М.  
**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА  
 РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ЗА ПЕРИОД 1999 – 2008 гг.  
 ПО ДАННЫМ СВЕРДЛОВСКОГО ОБЛАСТНОГО ГЕПАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА**

ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1»,

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург

**Резюме:**

Целью настоящего исследования был анализ этиологической структуры, возрастные особенности и динамика распространенности ЦП за период 1999 г. – 2008 г. по данным Свердловского областного гепатологического центра на базе ГУЗ «СОКБ № 1». В исследовании включено 1033 пациента с ЦП, поступившие в ОГЦ центр за период с 1999 г. по 2008 г. Вирусные ЦП (HBV+HCV) составляют 30 % , холестатические заболевания печени 28 % и алкогольные ЦП 22% от общего количества ЦП за период с 1999г по 2008 г. Рост ЦП за исследуемый период составил: вирусного генеза HCV+HBV в 2,2 раза, алкогольного в 2,9 раза, холестатические заболевания печени выросли в 1,58 раза. Холестатические заболевания распространены больше в возрасте 40–49 лет. Алкогольные ЦП чаще диагностируются в 40–59 лет. При исследовании этиологической структуры ЦП было выявлено, что самой частой причиной является вирусное поражение печени (30%) от общего количества ЦП. За десятилетний период отмечается выраженный рост алкогольных поражений печени в 2, 9 раза. Вирусные ЦП преобладают над другими ЦП в возрасте 20–29 лет, 50–59 лет Алкогольными ЦП страдают люди наиболее трудоспособного возраста.

**Ключевые слова:** цирроз печени, вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, холестаза.

**Введение**

Цирроз печени (ЦП) – хроническое прогрессирующее заболевание, которое при прогрессирующем течении приводит к летальному исходу. Во всем мире насчитывается примерно 20 млн. больных хроническими заболеваниями печени, около 14 млн. из них имеют ЦП. По данным ВОЗ, опубликованным в 2004 г, болезни печени входят в десятку наиболее частых причин смерти. В возрастной группе 45–64 лет ЦП занимает пятое место среди наиболее частых причин смерти. В 20–40 лет летальность от ЦП превосходит летальность от ишемической болезни сердца.

По данным литературы наиболее частыми причинами развития ЦП признаются хроническая интоксикация алкоголем (40%) и вирусные гепатиты, вызванные вирусами HBV, HCV и HBV+HDV [3]. По результатам большинства исследований, проводимых в Северной Америке и Европе, основной причиной ЦП являются хронический гепатит, вызванный HCV–инфекцией и алкоголизм [18, 9, 17, 11, 14, 15, 6]. Нарастание распространенности ЦП в исходе хронического гепатита С в небольшой степени обусловлено наркотической и сексуальной «революцией» 70–90гт минувшего века. Напротив, в Юго–Восточной Азии главной причиной цирроза печени является исход хронического гепатита, вызванного HBV [12,8]. Среди азиатского населения большинство пациентов заражаются гепатитом В либо при рождении, либо в ранние годы жизни, с чем связана высокая частота хронической инфекции [16]. По данным мировых трансплантационных центров, за последние 8–10 лет отчетливо наметилась тенденция к увеличению пациентов с ЦП вирусного генеза [13]. В России на 2007г. в листе ожидания городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского большую часть (30,8%) составляли больные с ЦП вирусной этиологии [1].

Алкоголь, наряду с вирусными гепатитами, так же играет чрезвычайно значимую роль в развитии ЦП. В последние десятилетия наметился явный рост злоупотребления алкоголем как в развитых и экономически «благополучных» странах, так и в регионах с низким уровнем жизни [7]. Так, в США до 40% летальных исходов при болезнях печени обусловлены алкогольной этиологией заболевания [10]. В исследовании, проведенном в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко и Центральном военном клиническом госпитале им. А. А. Вишневского, постоянный контингент которого (88,3%) составляют мужчины, за последние десять лет среди летальных исходов ЦП алкогольные циррозы составили 60% , а вирусные (HBV+HCV) – 25,3% [4].

Целью настоящего исследования было изучение этиологической и возрастной структуры ЦП среди госпитализированных больных Областного гепатологического центра на базе ГУЗ «СОКБ№1» г. Екатеринбурга в период с января 1999г. по декабрь 2008г для установления наиболее распространенных этиологических причин ЦП в Свердловской области. Анализ полученных результатов позволит продолжить совершенствование методов профилактики, диагностики и прогнозирования потребности в высокотехнологической медицинской помощи при лечении ЦП в данном регионе.

**Методы исследования**

Исследование проводилось в Областном гепатологическом центре на базе ГУЗ «СОКБ №1» г. Екатеринбурга, который осуществляет обследование и лечение пациентов с заболеваниями печени на территории Свердловской области с населением более 4, 5 млн. человек. Критериями включения в исследование были: 1) портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода и/или увеличение диаметра воротной вены, спленомегалия, наличие асцита – по данным компьютерной томографии брюшной полости, УЗИ брюшной полости, МРТ), 2) печеночно–клеточная недостаточность (желтуха, печеночная энцефалопатия, нарушение синтетической функции печени), 3) обследование с целью выявления этиологического фактора: а– наличие данных серологического и молекулярно–биологического исследований (антитела HCV, HBsAg, antiHBsAg, antiHBcAg IgM, antiHBsAg, б– антиядерных, антигладкомышечных антител, в– содержание меди в моче и крови, г– указание на злоупотребление алкоголем в анамнезе.

Критериями исключения были: отсутствие данных серологических и инструментальных методов исследования для дифференциального диагноза этиологии ЦП.

Был проведен анализ данных, касающихся этиологии ЦП, с распределением этиологических групп в зависимости от возраста с анализом динамики числа пациентов за десятилетний период с 1999 – 2008гг. Информация была получена из историй болезни пациентов, госпитализированных в Областную гепатологический центр с января 1999г. по декабрь 2008г. путем выявления из базы данных историй болезни с МКБ–10: К 74. 0, К 74.3, К 71.7. Все случаи анализировались для исключения дублирования. На каждого пациента заводилась информационная карта, куда вносились данные больного. Наличие портальной гипертензии подтверждалось протоколами УЗИ брюшной полости, компьютерной томографии брюшной полости, ФГДС и, у части больных, МРТ.

Печеночно–клеточная недостаточность определялась на основе анализа биохимического исследования крови (билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, холестерин, общий белок, альбумин, ГГТП), коагулограммы (ПТИ, фибриноген, тромбиновое время, МНО, АПТВ ). Для верификации вирусного поражения печени использовались–тест системы «ДС–ИФА–HBsAg», «ИФА–АНТИ–HCV», «Диагностические системы» г. Нижний Новгород, PCR HCV, HBV– тест системы ДНК– Технология г. Москва.

У части больных диагноз был подтвержден морфологически при биопсии и/или лапароскопии 17(1,6%), а также результаты аутопсии в случае летального исхода 22 (2%) .

**Результаты**

За десятилетний период с 01 января 1999г по 31 декабря 2008г было госпитализировано 1050 пациентов с ЦП. Согласно критериям включения в анализ включено 1033 пациента, 430 (41,6 %) женщин и 603 (58 %) мужчины, средний возраст составил 52,3 (20–72) года. 17 пациентов исключены в связи с неполной медицинской документацией.

Все больные были разделены на группы в соответствии со следующими этиологическими формами: а) вирусный ЦП, как исход HCV– инфекции; б) вирусный, как исход HBV–инфекции; в) болезнь

Этиологическая структура цирроза печени в зависимости от возраста

| Этиология\ Возраст                 | 2029 | 3039 | 4049 | 5059 | 6069 |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Вирусные HCV+HDV                   | 32   | 41   | 73   | 95   | 62   |
| Алкогольные ЦП                     | 7    | 40   | 79   | 74   | 32   |
| Холестатические заболевания печени | 5    | 39   | 122  | 89   | 46   |
| Другие ЦП                          | 17   | 18   | 44   | 62   | 40   |
| Бнь Вильсона-Коновалова            | 13   | 1    | 2    | 0    | 0    |

1999г до 197 чел. в 2008г).

Лидирующие позиции по численности больных занимали группы ЦП в исходе вирусных поражений печени (HBV, HCV, HBV+HDV) – 30 %, холестатические заболевания печени – 28 % и алкогольный ЦП – 22%. Болезнь Вильсона–Коновалова составила 2 %, другие формы ЦП – 18%.

За исследуемый период, число больных с циррозом вирусного генеза HCV+ HBV и HBV+HDV возросло в 2,2 раза, с алкогольным циррозом в 2,9 раза, с холестатическими заболеваниями печени в 1,58 раза. Динамики роста числа больных с болезнью Вильсона–Коновалова и других форм ЦП отмечено не было.

При исследовании возрастного состава больных с ЦП было выявлено преобладание числа пациентов (640 чел) в возрастной группе с 40–49 и 50–59 лет. При сравнении этиологической структуры ЦП и возраста пациентов, были получены следующие результаты: вирусные поражения печени выявляются в любой возрастной группе, а в группах 20–29 лет, 50–59 лет и 60–69 лет преобладают над остальными ЦП. Группа холестатических заболеваний печени существенно преобладает над другими причинами ЦП в возрастной группе 40–49 лет. Алкогольные ЦП распространены больше в возрастных группах 40–49 лет и 50–59 лет. Другие формы ЦП чаще выявляются в группах 40–49 лет, 50–59 лет и 60–69 лет.

**Обсуждение**

В настоящее время ЦП становится актуальной проблемой для здравоохранения. Темпы распространения ЦП являются достаточно быстрыми с поражением самых трудоспособных слоев населения. При сравнении общего количества пациентов ежегодно госпитализированных в Областной гепатологический центр на базе ГУЗ «СОКБ №1» в 1999г и в 2008г было отмечено увеличение их числа в 3.3 раза.

Тенденцию к увеличению этой категории больных можно объяснить следующими факторами: а) улучшением за последние десятилетия прижизненной диагностики ЦП, б) наркотическая волна, наблюдавшаяся в 70–80гг привела к росту числа больных с ЦП вирусной этиологии, в) увеличением употребления алкогольных напитков и их суррогатов населением. Кроме того, одним из направлений работы Областного гепатологического центра является ведение пациентов с терминальными заболеваниями печени. В связи с развитием в ГУЗ «СОКБ №1» методики трансплантации печени поток пациентов значительно возрос, что продиктовано возможностью оказания им высокотехнологичной медицинской помощи, необходимостью создания листа ожидания и ведения больных в нем.

По данным проведенного исследования первое место по распространенности занимают ЦП вирусного генеза – 30 % от общего числа ЦП. Анализ числа пациентов с вирусными ЦП (HBV и HCV этиологии) выявил их увеличение за период с 1999г по 2008г в 2,2 раза. При этом ЦП вирусного генеза ассоциированного с HCV– инфекцией преобладают над ЦП ассоциированными с HBV–инфекцией. Надо отметить, что в возрасте 20–29 лет ЦП вирусного генеза преобладают над другими этиологическими формами ЦП, что указывает на инфицирование в детском и подростковом возрасте и, как следствие, высокую частоту хронизации инфекции. В связи с этим необходимо обратить особое внимание на профилактические мероприятия по выявлению и предупреждению хронических гепатитов у детей и подростков. Еще одной возрастной группой, где наблюдается высокая частота выявления ЦП вирусной этиологии, является группа 50 – 69 лет. Вероятно, данный факт является результатом инфицирования в молодом возрасте.

Среди причин ЦП второе место занимают холестатические заболевания печени.

(28 %). При оценке темпов роста за десятилетний период увеличение числа больных в данной группе произошло в 1,58 раза. Сред-

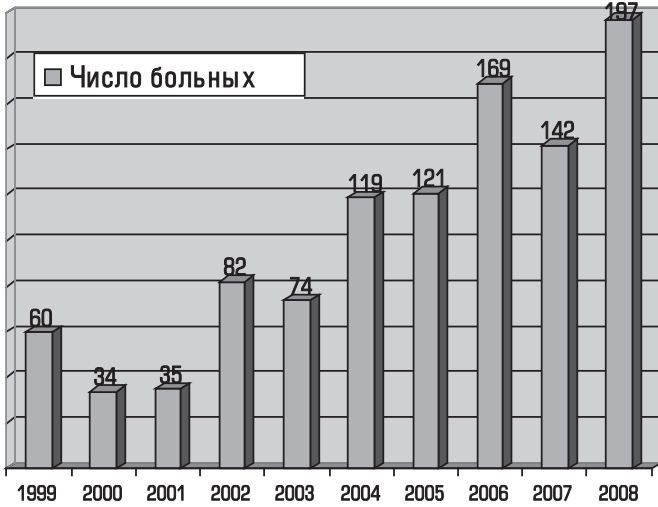


Рис 1. Динамика числа больных с циррозом печени за период 1999г – 2008г.

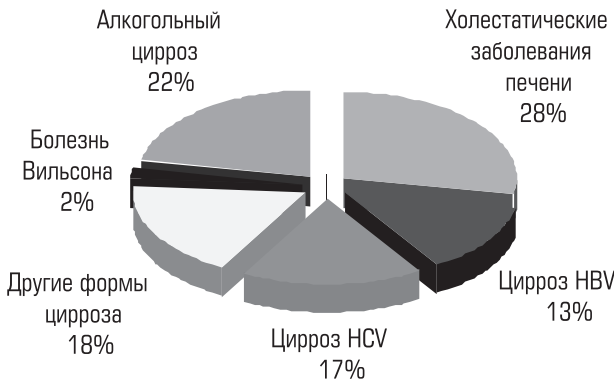


Рис 2. Распределение (%) пациентов в зависимости от этиологии ЦП

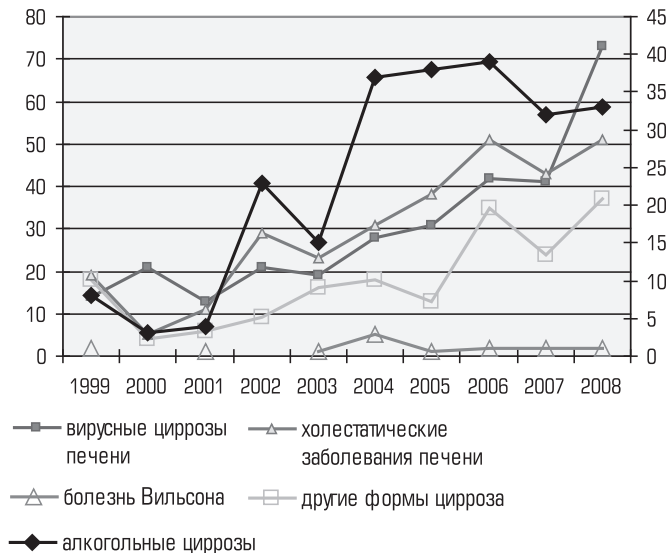


Рис 3. Динамика числа больных с циррозом печени в зависимости от его этиологии

Вильсона–Коновалова; г) алкогольный ЦП; д) холестатические заболевания печени: первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), цирроз в исходе аутоиммунного гепатита, вторичный билиарный цирроз; е) другие формы ЦП (флебопортальный, криптогенный).

При сравнении общего числа больных ЦП в 1999г с числом больных в 2008г было отмечено его увеличение в 3,3 раза (от 60 чел. в



ди этих больных преобладают пациенты в возрасте 40 – 59 лет. Данная группа больных включает в себя не только пациентов с разными формами аутоиммунных заболеваний печени, но и большую часть больных с холестатическими заболеваниями другого генеза (токсического, паразитарного, механического (стриктурного), инфекций билиарного тракта). В патогенезе этих заболеваний значительную роль играет иммуногенетический фон. Однако заболеваемость в разных странах и в разных областях одной страны значительно различается. По мнению некоторых авторов, нельзя исключить значение факторов среды, особенно инфекций [5]. В исследовании в Шеффилде (Англия), была выявлена связь ПБЦ с определенным источником водоснабжения [16]. Однако особенных факторов, связанных с этим источником выявить не удалось. В связи с тем, что выявлен достаточно высокий процент холестатических заболеваний печени среди общего количества циррозов, вероятно, имеется влияние факторов данного региона. Для уточнения роли этих факторов требуется дополнительные эпидемиологические исследования и совершенствование лабораторной диагностики.

Алкогольные ЦП занимают третье место (22 %), хотя темпы роста алкогольных поражений являются самыми быстрыми – 2,9 раза за десятилетний период. Возраст 30 – 59 лет преобладает в данной группе. Темпы роста свидетельствуют об одном: употребление алкогольных напитков увеличивается, причем развитие цирроза к 30 годам происходит при возникновении алкогольной зависимости с подросткового возраста. По данным опроса пациентов с алкогольным ЦП – частота употребления алкоголя и его суррогатов составляет 3 – 4 раза в неделю по 500–700 мл в сутки. Кроме того, употребление суррогатов алкоголя, обладающих в известной степени выраженным токсическим действием на печень, ускоряет развитие ЦП [2]. Если предположить, что темпы роста числа больных алкогольным ЦП еще возрастут, то в ближайшее время этот этиологический фактор станет одной из главных причин развития ЦП на Урале.

#### Выводы

ЦП поражает самый трудоспособный возраст и в силу развития осложнений приводит к стойкой утрате трудоспособности. Данная категория пациентов требует оказания высокотехнологичной, специализированной медицинской помощи и в исходе заболевания нуждается в радикальном методе лечения – трансплантации печени. С учетом полученных данных исследования, крайне важным является дальнейшее совершенствование методов профилактики и лечения заболеваний печени на стадии гепатита, проведение мероприятий, направленных на антиалкогольную пропаганду среди населения, а также улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ЦП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейцева О. И., Журавель С.В. Ведение пациентов в листе ожидания трансплантации печени // Consilium Medicum гастроэнтерология. – 2006. – №2. – с. 66–70.
2. Бессонова Е.Н., Никифорова О.Е. Особенности течения токсического гепатита при отравлении суррогатами алкоголя на Среднем Урале. Уральский медицинский журнал, 2007г., №5(33) с.7–9.
3. Садовникова А.И. Циррозы печени вопросы этиологии, патогенеза, клиника. // Русский медицинский журнал 2003. – том 5– №2 – с.12–15.
4. Хазанов А.И., Васильев А.П. Изменения этиологических факторов цирроза печени. Клиническая гепатология. // Под ред. Мухин Н. А. – 2006. – № с.11–15.
5. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук.: Пер. с англ. Под ред З.Т.Апросиной, Н.А.Мухина. М: Гэотар Медицина, Минск, 1994.
6. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study. Gut 2003 ; 52: 134–9.
7. Brunt P.W., Kew M.C., Scheuer P.J. et al Studies in alcoholic liver disease in Europe 1–2. Clinical and pathological patterns related to natural history // Gut. – 2003 – Vol.15. – P.27–28
8. Chan HLY, Chui AKK, Lau WY, et al. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus mutant post liver transplantation on lamivudine monoprophyllaxis. Clin Transplant 2004; 18:295–300.
9. Kamath PS, Wiesher RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival inpatients with end– stage liver disease. Hepatology 2001; 33 : 464–70.
10. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, et al. MELD vs

Child– Pugh and creatinine–modified Child–Pugh score for predicting survival in patients with decompensates cirrhosis. World J Gastroenterol 2005; 11: 3099–14.

11. Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, et al. MELD score as a predictor of pre– transplant and post–transplant survival in OPTN\ UNOS status 1 patients. Hepatology 2004; 39:764–9.

12. Lo CM, Cheung ST, Lai CL et al. Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis. Ann Surg 2001; 233 : 276–81.

13. Lok AS, Lai CL. Longitudinal follow–up of asymptomatic hepatitis B surface antigen–positive Chinese children. Hep–atology 1988;8: 1130–3.

14. Kim W. R., Brown R. S., Terrault N. A., El– Serag H. Burden of liver disease in the United States : summary of a workshop. Hepatology, 2002,36, 227–242.

15. Robert S, Brown K Jr, Kumar S, et al. Model for end stage liver disease and Child–Turcotte– Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation out–come, and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A patients. Liver Transpl 2002 ; 8: 278–84.

16. Triger DR. Primari biliary cirrhosis: an epidemiological study. Br.Med.J 1980 281: 772

17. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. J Hepatol 2004; 40: 897– 903.

18. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for endstage liver disease (MELD) and al location of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91–6.

Stroganova O.A., Bessonova E.N., Nikiforova O.Y., Lesnyak O. M.

## ETIOLOGICAL STRUCTURE AND ITS DYNAMICS FOR THE PERIOD FROM 1999 TO 2008 ACCORDING TO SVERDLOVSK REGIONAL HEPATOLOGICAL CENTER DATA

**Abstract:** The purpose of this study is to estimate the etiology of liver cirrhosis, age characteristics of the patients with advanced liver diseases, in Sverdlovsk Region for the 10 years period. The objects of the research were 1033 patients, hospitalized at the inpatient department of Sverdlovsk Regional Hepatological Center.

The results revealed three most often etiological groups among liver cirrhotic patients: viral etiology – 30%, cholestatic liver diseases – 28% and alcohol etiology – 22%.

**Key words:** liver cirrhosis, viral hepatitis, alcohol liver disease, cholestasis

#### Авторская справка

Строганова Ольга Александровна / Stroganova Olga A; СОКБ №1, Областной гепатологический центр Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Regional Hepatological Center ; Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул Волгоградская 185, Russia, 620102, Ekaterinburg, st. Volgograd 185, e-mail: olga-lyasnikva@pambler.ru

Бессонова Елена Николаевна / Bessonova Elena N; СОКБ №1, Областной гепатологический центр Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Regional Hepatological Center ; Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул Волгоградская 185, Russia, 620102, Ekaterinburg, st. Volgograd 185, e-mail: ben@okb1.ru

Никифорова Ольга Евгеньевна / Nikiforova Olga E; СОКБ №1, Областной гепатологический центр, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Regional Hepatological Center ; Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул Волгоградская 185, Russia, 620102, Ekaterinburg, st. Volgograd 185,

Лесняк Ольга Михайловна / Lesnyak Olga M; Уральская государственная медицинская академия, Ural state medical academy, Россия, 620000, ул Ключевская 7 Russia, 620000, ул Kljuchevsky 7

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Министерство здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург

### Резюме

В статье представлены результаты оценки эпидемиологической ситуации по онкологическим заболеваниям в муниципальных образованиях Свердловской области. Показано, что в 2000–2008 гг. сохраняются выраженные межтерриториальные различия по основным показателям результативности онкологической помощи населению. Установлена прямая зависимость заболеваемости онкологическими болезнями, обратная смертности от них и летальности на первом году после постановки диагноза ЗН от кадрового потенциала местных онкологических служб. С помощью многофакторного анализа показано, что относительный вклад ресурсов здравоохранения в формирование межмуниципальных различий по основным показателям «онкологического здоровья» составляет 26–29%. Сделан вывод о необходимости укрепления ресурсов муниципального звена областной онкологической службы.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, муниципальное здравоохранение, многофакторный анализ

Злокачественные новообразования (ЗН) последние десятилетия остаются одной из наиболее острых медико-социальных проблем. В Российской Федерации они стабильно занимают одно из первых ранговых мест (последние 5 лет – второе) среди причин смерти населения. За период с 2000 по 2008 гг. уровень заболеваемости ЗН в стране увеличился на 11,9% и достиг 345,7 на 100 000 человек.

Свердловская область относится к регионам с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по онкологическим заболеваниям. В течение всего периода с 2000 по 2008 годы уровни заболеваемости ЗН и смертности от них в области превышали таковые по стране в целом (таблица 1). Стабильно высоким, от 33,4 до 29,0%, был и такой важный показатель деятельности онкологической службы как летальность в течение первого года с момента постановки диагноза ЗН.

На основании анализа этой информации можно констатировать, что эффективность работы региональной онкологической службы остается невысокой. Вместе с тем, в течение последних 10 лет в Свердловской области были предприняты значительные усилия по укреплению её ресурсного потенциала. В частности, в 2000 г. был введен в действие один из наиболее крупных и высокотехнологичных в России онкологических центров. Тем не менее, этого оказалось недостаточно для улучшения эпидемиологической ситуации по ЗН в регионе, поскольку большая часть специализированной службы организационно и технологически не претерпела серьезных изменений.

Для получения дополнительных аргументов в пользу такого заключения был проведен анализ показателей, характеризующих онкологическую заболеваемость и смертность, а также летальность на первом году после установления диагноза ЗН в муниципальных образованиях области. К информативным методам исследования систем, каковой является муниципальное здравоохранение, относятся ранжирование и типология составляющих их элементов. Результаты первого из них показали, что на территории Свердловской области в течение 2004–2008 гг. наблюдались выраженные межмуниципальные различия по уровню заболеваемости ЗН, достигавшие в 2004 г. 2,4 раза (от 223,7 в Гаринском районе до 528,7 на 100 000 человек в г. Дегтяр-

ске), а в 2008 г. – 3,4 раза (от 171,1 в Гаринском районе до 580,0 в пос. Верх–Нейвинск). Аналогичный анализ на основании данных о смертности вследствие ЗН также обнаружил высокую степень дифференциации территориальных образований – в 2004 г. отличия составляли 3,3 раза (от 153,5 в Тавдинском районе до 509,6 на 100 000 в г. Дегтярске), а в 2008 г. – 3,4 раза (от 105,3 в Гаринском районе до 363,1 на 100 000 в г. Дегтярске). Значительными были различия и по показателю летальности на первом году жизни после установления диагноза ЗН: в 2004 г. они достигали 3,7 раз (от 23,1% в г. Нижняя Тура до 85,0% в пос. Верх–Нейвинск), в 2008 г. – 5,6 раз (от 11,3% в г. Качканаре до 63,7% в г. Красноуральске).

Типология 57 муниципальных образований Свердловской области по уровню онкологической заболеваемости проводилась по 3 группам: 1) до 300 на 100 000; 2) 300–399; 3) 400 и более на 100 000 человек. Как видно из материалов, приведенных в таблице 2, за период с 2004 по 2008 гг. произошло двукратное увеличение доли территорий третьей типологической группы, с 7,0 до 15,8% при сокращении первых двух, что свидетельствует об ухудшении эпидемиологической ситуации в регионе.

Что же касается результатов типологии применительно к показателю смертности от ЗН, то в течение рассматриваемого 5-летнего интервала, наоборот, отмечалось сокращение с 10,5 до 5,2% доли муниципальных образований с наиболее высоким уровнем исследуемого показателя (300 и более на 100 000 человек). Одновременно происходило увеличение удельного веса первой типологической группы (до 200 на 100 000) – с 26,3 до 38,6% (таблица 2).

В целом можно говорить и об улучшении ситуации по такому важному индикатору работы онкологической службы, как летальность на 1 году после постановки диагноза ЗН. Несмотря на волнообразность изменений к 2008 г. доля территорий, относящихся к третьей типологической группе с наиболее высоким уровнем данного показателя (50% и более) сократилась с 21,0 до 14,0%, и в тоже время увеличилось значение первой из них (до 30%) с 22,8 до 28,1% (таблица 2).

Проведенный анализ по 3 показателям, характеризующим «онкологическое здоровье» на территории области выявил разнонаправленность их изменений. В связи с этим, для получения обобщенного представления о происходящих процессах был применен метод расчета «интегрального показателя» (ИП). Для его определения использовался алгоритм, разработанный специалистами НПЦ «Уралмедсоцэкономпроблем» [ 2, 3 ].

Результаты этого этапа исследования показали, что диапазон значений ИП, рассчитанного на основании информации о трех первичных показателях (онкологическая заболеваемость, смертность, летальность на 1 году после установления диагноза ЗН) был очень большим: от 0,1 до 0,73 в 2004 г и от 0,34 до 0,8 в 2008 г. По состоянию на 2008 г. наиболее высокие ранговые места по ИП занимали города Ивдель и Качканар, а также Гаринский район, а самые низкие – города Красноуральск, Дегтярск и пос. Верх–Нейвинск. Результаты типологии 57 муниципальных образований по величине ИП «онкологического здоровья» населения показали, что за период с 2004 по 2008 гг. в области произошли позитивные изменения: доля территорий, имеющих наибольшее значение обобщающего показателя (0,7 и более) возросла с

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в Свердловской области и Российской Федерации, 2000–2008 гг.

| Территория                             | 2000 г. | 2001 г. | 2002 г. | 2003 г. | 2004 г. | 2005 г. | 2006 г. | 2007 г. | 2008 г. |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Заболеваемость ЗН (на 100 000 человек) |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| Свердловская область                   | 310,8   | 316,9   | 326,4   | 330,4   | 329,7   | 331,1   | 342,3   | 350,1   | 357,6   |
| Россия                                 | 308,9   | 313,9   | 317,2   | 317,4   | 328,0   | 330,5   | 333,7   | 341,5   | 345,7   |
| Смертность от ЗН (на 100 000 человек)  |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| Свердловская область                   | 210,8   | 210,2   | 220,9   | 220,8   | 221,2   | 216,7   | 211,3   | 215,9   | 212,5   |
| Россия                                 | 203,4   | 202,8   | 203,2   | 200,9   | 201,1   | 206,6   | 199,1   | 201,2   | 201,9   |

Таблица 2

Результаты типологии муниципальных образований Свердловской области по показателям состояния онкологической помощи населению, 2004-2008 гг.

| Типологические группы                                  | 2004 г. | 2006 г. | 2008 г. |
|--|---------|---------|---------|
| Заболееваемость ЗН (на 100000)                         |         |         |         |
| до 300   | 26,3    | 31,6    | 22,8    |
| 300-399  | 66,7    | 63,2    | 61,4    |
| 400 и более  | 7,0     | 5,2     | 15,8    |
| Смертность от ЗН (на 100000)                           |         |         |         |
| до 200   | 26,3    | 36,8    | 38,6    |
| 200-299  | 63,2    | 56,2    | 56,2    |
| 300 и более  | 10,5    | 7,0     | 5,2     |
| Летальность на 1 году после постановки диагноза ЗН (%) |         |         |         |
| до 30  | 22,8    | 26,3    | 28,1    |
| 30-49  | 56,2    | 68,5    | 57,9    |
| 50 и более   | 21,0    | 5,2     | 14,0    |
| Интегральный показатель (0 – 1)                        |         |         |         |
| более 0,7  | 3,5     | 24,6    | 22,8    |
| 0,5 – 0,7  | 84,2    | 64,9    | 66,7    |
| менее 0,5  | 12,3    | 10,5    | 10,5    |

3,5 до 22,8%, соответственно произошло сокращение удельного веса двух других типологических групп: второй (ИП = 0,5–0,7) с 84,2 до 66,7% и третьей (ИП менее 0,5) с 12,3 до 10,5% (таблица 2).

Тем не менее, эпидемиологическая ситуация в регионе остается напряженной, а межмуниципальные различия значительными. В связи с этим возникает вопрос: за счет влияния каких факторов они формируются? Одним из них может быть кадровый потенциал онкологической службы территории. Действительно, в 2008 г. в 24,6% муниципальных образований врачи-онкологи отсутствовали, в 68,4% обеспеченность ими составляла 0,08–0,46 на 10000 населения и лишь в 4 городах – Екатеринбурге, Нижнем Тагиле, Каменске-Уральском и Красноуральске, где расположены онкологические диспансеры, этот показатель составлял 0,7 – 1,3 на 10000 человек.

Для подтверждения этого предположения было проведено сравнение рассматриваемых показателей состояния онкологической помощи населению в трех вышеназванных группах территорий. Как видно из данных, приведенных в таблице 3, существует прямая зависимость между обеспеченностью онкологами и уровнем заболеваемости ЗН, причем выявленные различия являются статистически значимыми по критерию Стьюдента. Коэффициент корреляции был определен равен +0,211. Что же касается смертности от ЗН, то в этом случае характер связи был обратный. Этот результат логичен и не нуждается в разъяснении. Коэффициент корреляции между исследуемыми показателями составил – 0,104. Аналогичная по направленности связь была отмечена и между обеспеченностью населения онкологами и уровнями летальности на 1 году после постановки диагноза ЗН. Коэффициент корреляции в этом случае был равен – 0,209.

Таким образом, исходя из этих результатов можно сделать заключение о влиянии ресурсного потенциала специализированных служб на исследуемые показатели «онкологического здоровья» населения территории. В то же время уровень установившейся корреляционной связи был невелик, что давало основания для предположения о влиянии на формирование межмуниципальных различий также и других факторов. Для ответа на этот вопрос было проведено исследование с использованием методов многофакторного анализа, основанных на принципах распознавания образов [ 1 ].

В ходе математической обработки материалов решались следующие задачи:

1. Определение достаточности избранного комплекса признаков для описания различий между наблюдениями выделяемых групп объектов.

2. Оценка информативности каждого фактора.

3. Определение характера влияния факторов.

Было проведено 3 исследования по оценке влияния комплекса из 21 признака, характеризующих: ресурсы муниципального здравоохранения (обеспеченность врачами-онкологами на 10000 человек, доля этих специалистов с высшей и первой категорией, обеспеченность врачами всех специальностей, коечным фондом, поликлиниками (на 10000 населения), доля аттестованных врачей, в том числе высшей категории), демографическую структуру населения (доля детей (0–14 лет), подростков (15–17 лет), взрослых (18–19, 20–29, 30–39 и старше 40)), уровень социально-экономического развития территории (среднемесячная зарплата, объем розничной торговли на 1 человека, средняя обеспеченность жильем, доля жилых помещений, оборудованных водопроводом, центральным отоплением), на основные показатели результативности онкологической помощи населению.

В ходе первого из этих исследований, исходя из величины заболеваемости ЗН, были сформированы 2 группы муниципальных образований: 1) менее 320; 2) более 340 на 100000 человек. Наилучшие результаты распознавания (90% правильных ответов на процедуру «экзамена») были получены при учете 14 наиболее информативных показателей, что свидетельствовало о том, что исходный комплекс содержит достаточно полную информацию о факторах, формирующих различный уровень заболеваемости ЗН в муниципальных образованиях Свердловской области. На основании результатов оценки информативности каждого показателя были проведены расчеты, показавшие, что если принять силу влияния 14 наиболее важных факторов за 100%, то на долю группы социально-экономических придется 37%, демографических – 34%, а характеризующих ресурсный потенциал местных систем здравоохранения – 29%.

Второе исследование было выполнено применительно к смертности от ЗН. В ходе него весь массив муниципальных образований исходя из величины этого показателя был разделен на 2 группы: 1) до 200; 2) более 220 на 100000 человек. В этом случае наилучшие результаты распознавания (95% правильных ответов на «экзамене») были достигнуты при учете подсистемы из 17 наиболее информативных показателей. Результаты оценки информативности каждого из них позволили определить относительный вклад исследуемых групп факторов: уровень социально-экономического развития территории – 33%, демографическая структура населения – 41%, ресурсный потенциал местного здравоохранения – 26%.

Третье исследование было направлено на оценку влияния комплекса факторов на уровень летальности на 1 году после установления диагноза ЗН. Все территории в соответствии с величиной данного показателя были разделены на 2 группы: 1) до 35%; 2) более 40%. Наилучшие результаты распознавания (100% правильных ответов) были получены при учете 10 наиболее информативных признаков. В свою очередь результаты анализа информативности каждого показали, что если принять силу влияния их за 100%, то на долю характеризующих уровень социально-экономического развития территорий придется 37%, столько же – на демографическую структуру населения и 26% – на ресурсный потенциал здравоохранения.

С позиций управления, очевидно, что в наибольшей степени целенаправленное воздействие может быть оказано на ресурсный потенциал муниципального здравоохранения, при том, что и значение его в формировании исследуемых показателей «онкологического здоровья» достаточно высоко. Из материалов по оценке характера влияния факторов можно отметить, что существует прямая связь между обеспеченностью населения территории области онкологами, долей этих специалистов с высшей и первой категорией и уровнем заболеваемости ЗН,

Таблица 3

Показатели, характеризующие онкоэпидемиологическую ситуацию в муниципальных образованиях Свердловской области с разными уровнями обеспеченности врачами-онкологами

| Муниципальные образования с обеспеченностью онкологами | Заболееваемость ЗН на 100000 |        |        | Смертность от ЗН на 100000 |        |        | Летальность на 1 году после постановки диагноза ЗН (%) |        |        |
|--|------------------------------|--------|--------|----------------------------|--------|--------|--|--------|--------|
|  | 2004 г                       | 2006 г | 2008 г | 2004 г                     | 2006 г | 2008 г | 2004 г   | 2006 г | 2008 г |
| Онкологи отсутствуют                                   | 324,8                        | 293,9* | 326,5  | 241,7                      | 222,5  | 221,0  | 46,5*  | 38,5*  | 39,7*  |
| До 0,5 на 10000  | 334,3•                       | 340,2• | 344,1• | 233,9•                     | 218,3  | 216,7  | 41,0•  | 37,1•  | 35,8•  |
| Свыше 0,7 на 10000                                     | 357,3                        | 362,3  | 366,2  | 221,5                      | 217,4  | 208,7  | 32,1   | 33,0   | 30,9   |

Примечание: \*) статистически значимые различия между 1 и 2 группами территорий; ·) статистически значимые различия между 1 и 3 группами территорий; •) статистически значимые различия между 2 и 3 группами территорий



и обратная с такими показателями, как онкологическая смертность и летальность на 1 году после постановки диагноза ЗН. Эти результаты совпадают с полученными ранее при применении однофакторного метода исследования, что свидетельствует в пользу их надежности. Таким образом, укрепление ресурсов онкологических служб на муниципальном уровне, как и всей системы местного здравоохранения, следует рассматривать как ведущее направление борьбы с онкологическими заболеваниями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение (пакет КВАЗАР) / В.С.Казанцев. – М.: Наука, 1990. – 136 с.
2. Казанцев В.С. Математические методы и новые информационные технологии в решении медицинских задач / В.С.Казанцев. – Екатеринбург, 2002. – 79 с.
3. Хальфин Р.А. Информационные технологии в системе управления здоровьем населения Свердловской области / Р.А.Хальфин, Е.В.Ползик, А.Б.Блохин, В.С.Казанцев, А.С.Конькова. – Екатеринбург, 1998. – 87 с.

*Turkov S.B.*

## EVALUATION OF ONCOLOGIC MEDICAL CARE PROVIDED TO POPULATION OF MUNICIPAL UNITS OF SVERDLOVSK OBLAST

#### Abstract

In the article the results of evaluating cancer epidemiological situation in municipal units of Sverdlovsk oblast are presented. It is shown that during 2000–2008 highly expressed differences by main indices of effectiveness of anti-cancer medical services provided to population of various territories was noted. Direct relation of staff resources of municipal health care system to cancer incidence rate and inverse relation to cancer mortality rate and lethality within the first year of diagnostics was identified. With the help of multifactorial analysis it is shown that relative impact of health resources in forming inter-municipal differences by main parameters of “oncologic health” amounts to 26–29%. A conclusion is drawn to the necessity of strengthening the resources of municipal unit of oncologic service.

**Key words:** cancer, municipal health care system, multifactorial analysis.

#### Авторская справка

Турков Сергей Борисович  
Министерство здравоохранения Свердловской области  
г. Екатеринбург, ул. Вайнера д. 34б,  
e-mail: turkov@zdravso.ru

Turkov Sergey Borisovich  
Health care Department of Sverdlovsk oblast  
Vainer str., 34 – B, Ekaterinburg

УДК 616-053.3:616.36-002

*Ушакова Р.А., Ковтун О.П.*

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАТЯЖНОЙ ЖЕЛТУХИ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г.Екатеринбург

#### Резюме.

Проведён ретроспективный анализ показателей состояния здоровья у 110 детей от 1 до 12 месяцев жизни с затяжным вариантом течения желтухи в периоде новорождённости, объединённых в группу сравнения n1, и у 98 детей контрольной группы (n2) с физиологической желтухой. Критериями исключения стали дети, имеющие в анамнезе наследственно-генетические заболевания, билиарную атрезию, сепсис, гемолитическую болезнь новорождённых, врождённый сифилис, наркотическую абстиненцию, инфекцию мочевой системы, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, стеноз привратника, кишечную непроходимость, лекарственно-индуцированный гепатит, находящиеся на парентеральном питании. Продолжительность желтухи в группе n1 составила от 31,6 до 101,7 дня, в группе n2 – от 5,3 до 12,7 дня. Не получено убедительных данных о влиянии грудного вскармливания на затяжное течение желтухи. Вакцинация от гепатита В в роддоме не приводит к продолжительной гипербилирубинемии. У 69,1% новорождённых из группы сравнения достоверно чаще формируется гепатит ( $p < 0,05$ ) с обнаружением маркёров репликации возбудителей TORCH-инфекции.

**Ключевые слова:** новорождённые, дети, желтуха, гепатит, TORCH-инфекции.

За последние 15 лет наши представления об этиологии и клинико-лабораторной оценке тяжести поражений печени и желчевыводящей системы у детей первого года жизни значительно расширились. Вероятность возникновения проблемы становится высокой в том случае, когда у новорождённого ребёнка желтуха продолжается более трёх недель и протекает по сценарию неонатального холестаза или неонатального гепатита [1, 6, 7, 11, 12, 19, 20, 21, 23]. Желтуха с затяжной гипербилирубинемией не всегда оценивается педиатрами как фактор дебюта тяжелых поврежденных гепатобилиарного тракта, многообразие нозологических форм которых представлено в таблице 1 [8]. Нарастание интенсивности желтухи после её физиологического угасания или затяжное течение гипербилирубинемии, постепенное увеличение размеров печени с изменением её плотности, появление ахолии стула и тёмной окраски мочи могут быть основными клиниче-

скими маркёрами неонатального холестаза [11, 13]. Лабораторным критерием холестатической желтухи является повышение показателя прямой фракции билирубина более 20% от уровня общего билирубина, увеличение концентрации холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в биохимическом анализе крови [6, 21]. К числу наиболее типичных заблуждений несвоевременного направления детей к специалисту по проблемам заболевания печени и желчевыводящей системы можно выделить следующие:

1. Отсутствие мониторинга биохимического анализа крови на функциональные пробы печени у новорождённых в условиях оказания медицинской помощи в амбулаторно-поликлиническом звене.

2. Неправильная трактовка врачом конъюгированной гипербилирубинемии как «желтухи грудного вскармливания» или обусловленной синдромом избыточной контаминации кишечника либо лекарственно-индуцированным состоянием.

3. Ложная уверенность в диагнозе «конъюгационная желтуха», когда отмечается тенденция к снижению концентрации общего билирубина при отсутствии первоначальных признаков цитолиза или ахоличного кала.

4. Недооценка степени поражения гепатобилиарной системы при выявлении гепатолиенального синдрома и холестатической желтухи.

Результаты современных исследований доказывают этиологическую значимость возбудителей TORCH-инфекций в формировании патологии гепатобилиарной системы (ГБС) у детей первого года жизни [2, 3, 4, 5, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 24]. TORCH-инфекции – это общепринятая аббревиатура наиболее распространенных инфекционных заболеваний: Т – токсоплазмоз, R – краснуха, С – цитомегаловирусная инфекция, Н – герпесвирусная инфекция, О – другие оппортунистические инфекции, как вирусные гепатиты В и С, хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, инфекционный мононуклеоз.

**Цель исследования:** оценить частоту обнаружения маркёров TORCH-инфекции у детей первого года жизни, имеющих клинико-лабораторные проявления затяжной желтухи в периоде новорождённости.

| Аномалии развития желчных протоков  | Генетические и метаболические болезни   | Неонатальный гепатит   |
|---|---|--|
| 1. Внепечёночная билиарная атрезия:<br>А. Эмбриональный тип<br>Б. Перинатальный тип<br>В. Киста холедоха<br>Г. Обструкция: опухоль, камень<br>Д. Аномалии желчного пузыря<br><br>2. Внутривнутрипечёночная билиарная атрезия:<br>А. Синдром Алажилля<br>Б. Несиндромальная гипоплазия желчных протоков<br>В. Болезнь Байлера<br>Г. Болезнь Кароли<br>Д. Неонатальный склерозирующий холангит<br>Е. Врождённый фиброз печени | 1. Галактоземия<br>2. Тирозинемия<br>3. Гликогенозы<br>4. Болезнь Нимана-Пика тип С<br>5. Неонатальный гемохроматоз<br>6. Недостаточность $\alpha$ 1-антитрипсина<br>7. Муковисцидоз<br>8. Трисомия 18, 21<br>9. Гипопитуитаризм<br>10. Синдром Целльвегера | 1. Токсоплазмоз<br>2. Краснуха<br>3. Цитомегалия<br>4. Герпесвирусы<br>5. Вирус Эпштейн-Барр<br>6. Гепатит В<br>7. Гепатит С<br>8. ВИЧ-инфекция<br>9. Парвовирус В19<br>10. Энтеровирусы<br>11. Реовирусы<br>12. Сифилис<br>13. Листерия<br>14. Бактериальный сепсис<br>15. Микоплазмоз<br>16. Хламидиоз<br>17. Гигантоклеточный неонатальный гепатит (идиопатический) |

### Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находилось 110 детей от 1 до 12 месяцев жизни с клинико-лабораторными маркерами затяжной желтухи, продолжающейся более трёх недель от момента рождения. В контрольную группу вошли 98 детей того же возраста с физиологической желтухой продолжительностью не более 20 дней. Мониторинг биохимических маркеров желтухи проводился в возрастные периоды 5–7, 14–20, 30–45 день жизни и далее с частотой 2–3 недели до полной нормализации уровня общего билирубина и его фракций. Выборка пациентов с затяжной гипербилирубинемией осуществлялась при обращении родителей на консультативный приём поликлинического отделения МУ ГДКБ №9 и медицинского центра «Уральский». Формирование контрольной группы происходило методом случайного отбора на базах поликлинических отделений МУ ГДБ №8, 11, 15. Критериями исключения стали дети, имеющие в анамнезе наследственно-генетические заболевания, сепсис или малые гнойные инфекции, гемолитическую болезнь новорождённых, билиарную атрезия, врождённый сифилис, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, наркотическую абстиненцию, инфекцию мочевой системы, стеноз привратника, кишечную непроходимость, лекарственно-индуцированный гепатит и получившие полное парентеральное питание.

Исследования на маркеры TORCH-комплекса в плазме крови пациентов проводили методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с помощью комплекта оборудования Tecan Sunrise (Австрия). Индикацию генетического материала возбудителей, взятых из разных биологических сред, проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами АмплиСенс (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Реакция амплификации осуществлялась в амплификаторах с активным регулированием «Терцик» (производство ДНК-Технология), детекция продуктов ПЦР-амплификации проводилась методом электрофореза в агарозном геле. Методами ИФА и ПЦР диагностики выявляли маркеры следующих инфекций: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Rubella, Hepatitis viruses B et C, Cytomegalovirus hominis, Herpesvirus hominis 1 et 2, Epstein-Barr viruses, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Human immunodeficiency virus. Количественная оценка РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В проводилась с помощью тест-систем «АмплиСенс HCV-Monitor-FRT» и «АмплиСенс HBV-Monitor-FRT» соответственно, а реакцию амплификации ПЦР с детекцией флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени» – в приборах RotorGene 3000 (Corbett Research, Австрия).

На основании полученных клинико-анамнестических данных и результатов лабораторного обследования формировалась база данных с применением программ Microsoft Excel, 2003 (MS Office). Статистическая обработка показателей проводилась в программе Statistica 6,0 (StatSoft Inc). Были использованы методы описательной статистики, вычисление среднего и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Сравнительный анализ двух независимых групп с по-

мощью парного критерия Стьюдента (t) и двух выборок критерием Манна-Уитни (U), анализ качественных признаков с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера (F) позволили оценить достоверность полученных результатов, где различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ зависимостей осуществлялся с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение.

Первые 20 дней жизни новорождённого желтушное окрашивание видимых слизистых и кожи ассоциируется с желтухой физиологической или грудного вскармливания [1, 11, 12]. Проведён ретроспективный анализ клинико-лабораторных и анамнестических данных у 110 детей, имевших затяжной вариант течения желтухи и объединённых в группу сравнения n1, и у 98 детей контрольной группы n2 с физиологической желтухой. Средняя продолжительность желтухи в группе сравнения составила  $66,6 \pm 35,0$  дня. Показатели общего билирубина к моменту выписки из роддома достигали  $161,3 \pm 57,7$  мкмоль/л, в динамике к возрасту одного месяца сохранялись на уровне  $101,4 \pm 74,4$  мкмоль/л. Полная нормализация уровня билирубина и исчезновение желтухи отмечены только к пятому месяцу жизни, рисунок 1. Характерной особенностью динамики показателей общего билирубина (ОБ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) является тот факт, что на фоне общей тенденции нормализации уровня ОБ обнаруживается активность ферментов со второго месяца жизни, с преобладанием уровня АсАТ над значением АлАТ, когда коэффициент де Ритиса превышает 1,0 (рисунок 1).

В контрольной группе при выписке из роддома показатели ОБ достигали  $67,3 \pm 60,0$  мкмоль/л, а продолжительность желтухи составила  $9,0 \pm 3,7$  дня. Увеличенная и плотная по консистенции печень пальпировалась ниже рёберной дуги на  $2,4 \pm 1,2$  см в группе сравнения и на  $1,0 \pm 1,3$  см в группе контроля, различия достоверны (критерий U 5,2;  $p < 0,05$ ). Показатели АсАТ и АлАТ выше в группе n1, где  $p = 0,0001$  и  $p = 0,001$  соответственно. Нарастание уровня трансаминаз у детей с клиническими проявлениями затяжной желтухи происходит достоверно раньше, чем в контрольной группе (критерий U 6,2;  $p < 0,05$ ). В группе сравнения повышенные значения трансаминаз зарегистрированы у 67 (60,9%) пациентов, критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса составил 54,99 ( $p < 0,0005$ ), таблица 2. Гиперферментемия в контрольной группе обусловлена реализацией острого гепатита у 10 (10,2%) детей, имеющих перинатальный контакт по гепатиту С или В.

В сравниваемых группах родились доношенными 86 (78,2%) и 82 (83,7%) новорождённых, недоношенными – 11 (10%) и 4 (4,1%), с синдромом задержки внутриутробного развития плода – 13 (11,8%) и 12 (12,2%), различия были недостоверны, таблица 2. Группа детей, рождённых матерями с отрицательным резус-фактором, была малочисленна, мониторинг показателей крови у женщин во время беременности не выявил нарастания титра к резус-фактору, различия в группах не существенны (точный критерий Фишера  $F = 2,38$ ;  $p > 0,06$ ). Дети сравниваемых групп с одинаковой частотой были рождены женщинами, имеющими в анамнезе заболевания, переда-

Таблица 2

Параметры развития и клиникоанамнестические данные в группах наблюдения

| Параметры                            | Группа с желтухой, n 110 |         | Группа контроля, n 98 |        |
|--------------------------------------|--------------------------|---------|-----------------------|--------|
|                                      | n1                       | %       | n2                    | %      |
| Доношенные                           | 86                       | 78,18   | 82                    | 83,67  |
| Недоношенные                         | 11                       | 10      | 4                     | 4,08   |
| СЗВУР <sup>1</sup>                   | 13                       | 11,82   | 12                    | 12,24  |
| Без нарастания титра к Rh-фактору    | 2                        | 1,82    | 7                     | 7,14   |
| Естественное вскармливание           | 87                       | 79,09   | 93*                   | 94,90* |
| Искусственное вскармливание          | 23**                     | 20,91** | 5                     | 5,10   |
| ЗППП <sup>2</sup> у матери           | 53                       | 48,18   | 36                    | 36,73  |
| ОАА <sup>3</sup>                     | 96                       | 87,27   | 84                    | 85,71  |
| Повышение уровня трансаминаз         | 67**                     | 60,91** | 10                    | 10,20  |
| Апгар 7/9                            | 85                       | 77,27   | 82                    | 83,67  |
| Апгар 5/7                            | 14                       | 12,73   | 13                    | 13,26  |
| Апгар 3/5/7                          | 11                       | 10      | 3                     | 3,06   |
| Вакцинация гепатита В в роддоме (V1) | 101                      | 91,82   | 95                    | 96,94  |

\* – различие с группой желтухи,  $p < 0,05$

\*\* – различие с группой контроля,  $p < 0,05$

<sup>1</sup> СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития плода

<sup>2</sup> ЗППП – заболевания, передаваемые половым путём

<sup>3</sup> ОАА – отягощённый акушерский анамнез

Динамика показателей билирубина и трансаминаз у детей первого года жизни

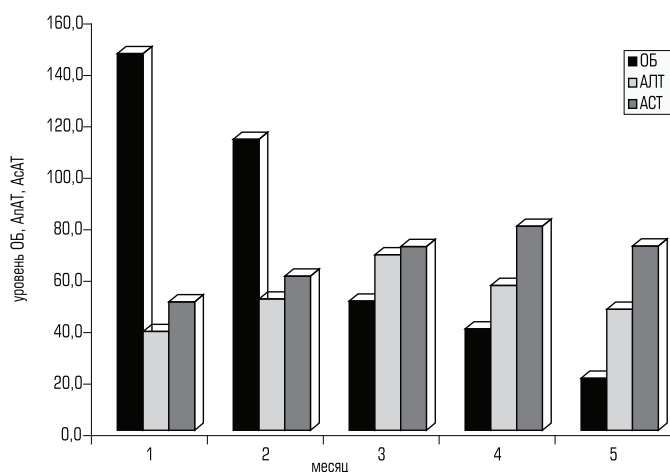


Рис. 1. Мониторинг показателей билирубина и трансаминаз у детей в группе с затяжной формой желтухи  
 ОБ – общий билирубин, АлАТ, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ, АСТ – аспаратаминотрансфераза

ваемые половым путём 48,2% и 36,7% (критерий  $\chi^2 = 2,77$ ,  $p > 0,05$ ), отягощенное течение беременности регистрировалось у 96 (87,3%) мам группы n1 и 84 (85,7%) группы n2 (критерий  $\chi^2 = 0,12$ ,  $p > 0,05$ ). Не получено достоверных отличий при оценке состояния новорожденных по Апгар на 7/9 и 5/7 баллов, при оценке на 3/5/7 баллов точный критерий Фишера был равен 2,95, где  $p > 0,09$ . В группе с затяжным течением желтухи 87 (79,1%) детей и 93 (94,9%) ребёнка с проявлениями физиологической желтухой находились на естественном вскармливании. 23 (20,9%) младенца из группы сравнения и 5 (5,1%) из группы контроля получали искусственное вскармливание, различия оказались достоверными (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса 9,8;  $p < 0,0026$ ). Высокая частота выявления случаев искусственного вскармливания в группе сравнения объясняется тем фактом, что матери с маркерами гепатита В и С получили рекомендации кормить своих новорожденных детей адаптированными смесями.

Введение в национальный календарь прививок плановой иммунизации всех детей от гепатита В и увеличение регистрации случаев затяжной желтухи у детей первого полугодия жизни позволили высказывать противоречивые мнения о взаимосвязи этих двух

фактов [10]. Проведённые исследования показали, что охват новорожденных первой вакцинацией от гепатита В в условиях роддома в группе сравнения составил 91,8% и в контрольной группе – 96,9% (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса 1,6;  $p = 0,199$ ), таблица 2. По-видимому, вакцинация новорожденных от гепатита В не приводит к повышению риска формирования затяжной желтухи и гепатита у детей раннего возраста.

На формирование затяжной формы желтухи и гиперферментемии может повлиять наличие риска инфицированности детей раннего возраста от матерей-носительниц TORCH-ассоциированных заболеваний. В наших исследованиях у 76 (69,1%) детей с затяжной формой желтухи из группы сравнения были обнаружены маркеры активной репликации возбудителей TORCH-инфекции, в том числе моноинфекция выявлена у 57 (51,8%) детей, микстинфекция – у 19 (17,3%). Отдельно по нозологическим формам были отмечены цитомегаловирусная инфекция у 48 (43,6%) пациентов, герпесвирусная инфекция – у 8 (7,3%) детей, вирус Эпштейна-Барр – у 2 (1,8%). Вирус гепатита С выявлен у 6 (5,4%) и вирус гепатита В у 3 (2,7%) детей, токсоплазмоз обнаружен у 3 (2,7%) новорожденных, уреоплазмоз – у 6 (5,4%), хламидийная инфекция – у 4 (3,6%) и микоплазмоз – у 5 (4,5%) детей.

По нашему мнению, когда речь идет о плоде или новорожденном ребёнке, недопустимо представлять возбудителей из группы TORCH-инфекции, выявленных в процессе обследования, как непатогенных участников процесса. Выбор диагностических тестов зависит от квалификации специалиста, проводящего исследование. Если желтуха продолжается после достижения ребёнком возраста трёх недель или волнообразно нарастает после первоначального её угасания, если возникает синдром цитолиза или холестаза, необходимо провести более тщательное обследование пациента в условиях специализированного гепатологического приёма. Выполнение диагностического алгоритма в амбулаторно-поликлинических условиях даёт возможность своевременно обнаружить причину гипербилирубинемии, дебют гепатита или билиарной атрезии. Верификация возбудителей TORCH-инфекции в современных условиях становится актуальной задачей и определяет лечебную тактику педиатра, в том числе с появлением затяжной желтухи и гепатита в периоде новорожденности.

#### Выводы.

1. Продолжительность гипербилирубинемии в группе сравнения у детей с затяжным течением желтухи составляет от 31,6 до 101,7 дней, в контрольной группе с проявлениями физиологической желтухи – от 5,3 до 12,7 дней. Естественное вскармливание и вакцинация новорожденных от гепатита В в роддоме не предрасполагают к затяжному варианту течения желтухи у детей первого года жизни.

2. У детей раннего возраста, имеющих в периоде новорожденности клинико-лабораторные маркеры затяжной желтухи, повышается риск формирования патологии гепатобилиарной системы, в том числе гепатита, при котором отмечается увеличение размеров печени ( $p < 0,05$ ) и достоверное повышение уровня АсАТ и АлАТ ( $p = 0,0001$  и  $p = 0,001$  соответственно).

3. Современными факторами риска, вызывающими затяжной вариант течения желтухи у новорожденных, могут стать возбудители оппортунистических инфекций: у 69,1% детей обнаруживаются маркеры активной репликации возбудителей TORCH-инфекции, в том числе моноинфекция выявлена у 51,8% детей, микстинфекция диагностируется в 17,3% случаев. В этиологической структуре доминирует цитомегаловирусная инфекция (43,6%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович И.В., Шатилло И.М. Гипербилирубинемии у новорожденных детей. Пособие для врачей. – СПб. – 2006. – 36 с.
2. Антонов О.В., Антонова И.В., Добащ О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей // Детские инфекции. – 2005. – Том 4. – №2. – С.64–66.
3. Васильев В.В., Тимченко В.Н., Васильева И.С. Современная диагностика токсоплазмоза у детей // Детские инфекции. – 2004. – №1(6). – С.63–66.
4. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: пер. с англ. / Под ред. А.Гриноу, Дж.Осборна, Ш.Сазерленд. – М. – Медицина. – 2000. – 288 с.
5. Genne H.A., Нестеренко О.С., Волощук И.Н. Поражение гепатобилиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях // Детский доктор. – 1999. – С.30–33.



6. Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Володин Н.Н. Проект протокола дифференциальной диагностики и лечения синдрома холестаза у новорожденных детей// Электронный ресурс.– 2008.– Режим доступа: <http://www.rusmg.ru>

7. Дегтярева А.В., Пыков М.И., Мухина Ю.Г. и др. Болезнь Байлера// Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2002.– №4, том 12.– с.26–30.

8. Детская гепатология / Под ред. Б.С.Каганова.– М.: издат. «Династия».– 2009.– 576 с.

9. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей/ М.– Издатель Мокеев.– 2001.– 369 с.

10. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Романенко В.В. Фактор успеха. Вакцинопрофилактика гепатита В: стратегия и тактика// Медицина для всех.– 2001.– №1.– С.2–6.

11. Неонатология: национальное руководство/ Под ред. Н.Н.Володина.– М.: ГЕОТАР–Медиа.– 2007.– 848 с.

12. Неонатология: пер.с англ./ Под ред. Т.Л.Гомеллы, М.Д.Каннигам.– М.: Медицина.– 1998.– 640 с.

13. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук. для практикующих врачей/ Под общей ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А.Самсыгиной.– М.: Литтерра.– 2007.– Книга 1.– том ХУ.– 1163 с.

14. Русанова Н.Н., Коченгина С.А., Теплов С.Н. Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни// Педиатрия. – 2000. – №1. – С. 26–29.

15. Савенкова М.С. Хламидийная инфекция на пороге третьего тысячелетия// Детские инфекции.– 2004.– №1(6).– С.36–42.

16. Туманова Е.Л., Дягтерева А.В., Мухина Ю.Г. и др. Роль врожденной ЦМВ инфекции в формировании пороков развития гепатобилиарной системы у детей// Сб. «Труды II Съезда Российского общества патологоанатомов».– Т.1.– М.: МВД.– 2006.– С.383–385.

17. Ушакова Р.А. Желтухи периода новорожденности. Роль инфекций в формировании затяжного варианта течения желтухи у детей раннего возраста// УрМЖ.– Екатеринбург.– Педиатрия.– №7(61).– август 2009.–с.5–13.

18. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство/ СПб.– Элби СПб.– 2002.– 352 с.

19. Chardot C. Biliary atresia/ Orphanet encyclopedia.– Oktober.– 2005.– <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-BiliaryAtresia>

20. Goedhals D, Kriel J, Hertzog ML, Janse van Rensburg MN. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice// J Clin Virol.– 2008. – 43(2).– P.216–8.

21. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition// J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.– August, 2004.– vol 39, №2.– P.115–128.

22. Mahjoub F., Shahsiah R. et al. Detection of Epstein Barr Virus by Chromogenic In Situ Hybridization in cases of extrahepatic biliary atresia// Diagn.Pathol. – 2008. – 3. – P.19.

23. Neonatal Cholestasis. S.Venigalla, G.R.Gourley// J.Arab Neonatal Forum.– 2005.

24. Shu–Yuan Xiao, Liang Lu, Hanlin L. Wang. Fibrosing Cholestatic Hepatitis: Clinicopathologic Spectrum, Diagnosis and Pathogenesis// J. Clin. Exp. Pathol.– 2008.–1(5): 396–402.

prolonged jaundice haven't been clarified, as infants from group n1 are notably more often fed artificially. Vaccination against hepatitis B in maternity clinic doesn't influence the incidence of prolonged jaundice. Newborns with hyperbilirubinemia suffer from hepatitis considerably more often, moreover 76 of 100 (69.1%) infants show markers of replication of TORCH–infections causative agents.

**Key words:** newborns, infants, jaundice, hepatitis, TORCH infections

#### Авторская справка

Ушакова Рима Асхатовна / Ushakova Rima A.

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития

620135, Российская Федерация, г.Екатеринбург, ул.Старых большевиков д.75, кв.245

State Educational Institution of Higher professional Education "Ural State Medical

Academy" Ministry of Public Health and Social Development, Ekaterinburg.

e-mail: nikolay\_ushakov@olympus.ru

620135, Ekaterinburg, 75 Starih Bolshevikov st; ap 245

Ковтун Ольга Петровна / Kovtun Olga P.

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург

State Educational Institution of Higher professional Education "Ural State Medical

Academy" Ministry of Public Health and Social Development, Ekaterinburg.

e-mail: usma@usma.ru

*Ushakova R.A., Kovtun O.P.*

## CONTEMPORARY ASPECTS OF OCCURRENCE OF PROLONGED JAUNDICE IN NEWBORNS

**Abstract.** A retrospective analysis of health indexes in first life–year infants was carried out. The first control group n1 included 110 infants presenting cases of neonatal prolonged jaundice; the second group n2 included 98 infants presenting cases of physiological jaundice. The exclusion criteria were infants with inherited genetic conditions, biliary atresia, sepsis, hemolytic disease, congenital syphilis, drug abstinence, urinary tract infections (UTI), perinatal HIV exposure, pyloric stenosis, intestinal obstruction, drug–induced hepatitis and those, receiving parenteral nutrition. Duration of jaundice in group n1 varied from 31,6 up to 101,7 days with total bilirubin level  $101,4 \pm 74,4$  micromole/l at the age 1 moth, in group n2 jaundice continued for 5,3–12,7 days. Accurate results on the breast feeding affecting the occurrence of neonatal

Василенко Л.В., Бельтюков Е.К.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

МУЗ «Березовская Центральная городская больница», г. Березовский, Свердловская обл.;

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург

### Резюме

В открытом сравнительном исследовании в условиях дневного стационара у 70 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) оценивалась эффективность 6 – недельной легочной реабилитации через 3 и 6, 9, 12 месяцев по уровню ОФВ1, одышке (шкала MRC), 6 – минутному шаговому тесту, качеству жизни – по опроснику госпиталя Св. Георгия (SGRQ), интегральному показателю функционального статуса больного – индексу BODE.

В результате легочная реабилитация в условиях дневного стационара дала значимый положительный эффект у больных ХОБЛ, выражавшийся в уменьшении одышки, повышении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни.

**Ключевые слова:** легочная реабилитация, ХОБЛ.

**Введение.** По данным ВОЗ показатель смертности при ХОБЛ в Российской Федерации составляет 16,2 на 100000, что сравнимо с большинством европейских стран (в Германии 12,5, в Италии 13,7, в Великобритании 23,1) [7]. По данным Минздрава РФ показатели смертности от хронических заболеваний нижних дыхательных путей имеют значительный диапазон колебаний от 86,6 на 100000 в Курской области до 13,1 в Дальневосточном Федеральном округе [4].

Ожидается, что рост распространенности курения в мире продолжится, в результате чего к 2030 году смертность от ХОБЛ удвоится [3].

Для снижения смертности от ХОБЛ эксперты ВОЗ рекомендуют программу лечения GOLD [2], важным компонентом которой является легочная реабилитация.

Согласно заключению Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (2005г.) «легочная реабилитация представляет собой основанное на доказательствах мультидисциплинарное и всеобщее лечебное мероприятие для больных хроническими респираторными заболеваниями и сниженной повседневной активностью. Становясь частью индивидуальной лечебной программы, легочная реабилитация нацелена на уменьшение выраженности симптомов, улучшение функционального статуса больного и снижение затрат здравоохранения за счет стабилизации или обратного развития системных проявлений заболевания» [5].

Легочная реабилитация включает физическую тренировку, обучение, психологическое / поведенческое воздействие, коррекцию нутритивного статуса, оценку результата и побуждение к длительному соблюдению реабилитационных мероприятий [2]. Доказанные эффекты физических тренировок: улучшение физической работоспособности (А), уменьшение диспноэ (А), улучшение качества жизни (А), снижение числа госпитализаций (А), снижение выраженности депрессии (А) [2]. До начала тренировок тщательно оценивается состояние пациента и выбирается оптимальный режим терапии, включающей бронходилататоры, по показаниям длительную кислородотерапию и лечение сопутствующих заболеваний.

### Цель исследования

Определить эффективность легочной реабилитации у больных ХОБЛ в условиях дневного стационара.

### Материалы и методы

Открытое сравнительное исследование эффективности легочной реабилитации у больных ХОБЛ в условиях дневного стационара.

Исследование проводилось на базе ЦГБ г. Березовский Свердловской области в 2008 – 2009 гг.

В исследование включено 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин) с ХОБЛ средней тяжести, тяжелой и крайне тяжелой стадией в стабильном состоянии, в возрасте от 50 – 80 лет (средний возраст 66,4 ± 0,97). Критериями исключения являлись декомпенсированные заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Всем пациентам перед началом исследования проводилась коррек-

ция медикаментозной терапии с учетом стадии болезни (беклометазон в дозе 1000 – 2000 мкг/сут., В2–агонисты длительного действия формотерол 18 – 24 мкг/сут., В2–агонисты короткого действия по потребности).

После рандомизации на 2 группы (основную, n=40 и группу сравнения, n=30) все пациенты продолжали получать медикаментозную терапию. В основной группе больным ХОБЛ дополнительно назначалась программа легочной реабилитации. Эффективность легочной реабилитации оценивалась через 3 и 6, 9, 12 мес.

Оценка стажа курения проводилась по количеству пачка–лет. У больных ХОБЛ определялся рост, вес, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ. Одышка оценивалась по шкале MRC в баллах. Уровень толерантности к физической нагрузке определялся по 6–мин. шаговому тесту. Качество жизни определялось по респираторному опроснику госпиталя Св. Георгия (SGRQ). Исследовали свойства индекса BODE как интегрального показателя функционального статуса больного [6]. Индекс BODE представляет суммарную оценку четырех параметров: 1) индекс массы тела (ИМТ), определяемый по формуле – масса тела в кг/(рост в м) возведенный в квадрат; 2) ОФВ1 в % от должного значения; 3) одышка, определяемая по шкале MRC; 4) толерантность к физической нагрузке, определяемая по данным теста с 6–минутной ходьбой. Индекс BODE оценивался как низкий (0 – 3 балла), средний (4 – 6 баллов), высокий (7 – 10) баллов. Наибольшее число баллов (10) соответствовало наилучшему прогнозу выживания.

Продолжительность легочной реабилитации составляла – 6 недель. Программа легочной реабилитации включала: обучение пациентов, психологическую поддержку, коррекцию массы тела, физические тренировки.

Обучение индивидуализированное, состояло из 5 занятий и проводилось в интерактивном режиме с каждым пациентом. Обсуждались приемы отказа от курения, планы лечения, вопросы питания, физических тренировок, отрабатывалась техника ингаляций. Продолжительность занятий не превышала одного часа. Психологическая поддержка осуществлялась в процессе обучения, обсуждались приемы психологической релаксации, побуждение к здоровому образу жизни.

Для коррекции нутритивного статуса у пациентов со сниженной массой тела применялось дополнительно преимущественно белковое питание с повышением калоража за счет углеводов, в сочетании с физическими тренировками.

Физические тренировки включали упражнения на развитие силы и выносливости нижних конечностей (дозированная ходьба) – 2 занятия в неделю и упражнения, повышающие силу мышц верхнего плечевого пояса (подъем гантелей 0,2 – 1,4 кг, упражнения с эспандером) – 1 занятие в неделю. Физические тренировки проводились в течение 6 недель.

Длительность одной физической тренировки 20 – 45 минут, кратность занятий – 3 раза в неделю под наблюдением медицинского персонала. Интенсивность и продолжительность нагрузок задавалась с учетом субъективных ощущений пациента.

Таблица 1

Исходные параметры сравниваемых групп.

| Параметры             | Основная группа (n=40) | Группа сравнения (n=30) | p      |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| Пол                   | M = 33, Ж = 7          | M = 23, Ж = 7           | > 0,5  |
| Возраст               | 65 ± 1,3               | 68,4 ± 1,3              | > 0,07 |
| Стаж курения пачеклет | 32 ± 3,0               | 36 ± 3,3                | > 0,3  |
| ОФВ1 % должн.         | 52 ± 2,8               | 47,5 ± 3,2              | > 0,2  |
| Одышка MRC            | 2,6 ± 0,1              | 2,8 ± 0,1               | > 0,1  |
| 6 мин. ш.т. (м)       | 282 ± 10,7             | 255,3 ± 11,8            | > 0,09 |
| Качество жизни        | 51,3 ± 2,6             | 57,3 ± 2,7              | > 0,1  |

Оценка эффективности 12-месячного ведения больных ХОБЛ

| Параметры | ОФВ1 % должн.   |                  | Одышка по шкале MRC (баллы) |                  | 6 мин. ш.т. (м) |                  |
|-----------|-----------------|------------------|-----------------------------|------------------|-----------------|------------------|
|           | Основная группа | Группа сравнения | Основная группа             | Группа сравнения | Основная группа | Группа сравнения |
| Исходно   | 52 ± 2,8        | 47,5 ± 3,2       | 2,6 ± 0,1                   | 2,8 ± 0,1        | 282 ± 10,7      | 255,3 ± 11,8     |
| 3 мес.    | 53,9 ± 2,8      | 49,4 ± 3,3       | 2,0 ± 0,1                   | 2,6 ± 0,1        | 323,4 ± 11,2    | 276,3 ± 9,0      |
| p         | > 0,3           |                  | < 0,0001                    |                  | < 0,01          |                  |
| 6 мес.    | 53,6 ± 2,6      | 48,6 ± 3,0       | 2,0 ± 0,1                   | 2,5 ± 0,1        | 253,3 ± 10,7    | 290 ± 8,1        |
| p         | > 0,4           |                  | < 0,0001                    |                  | < 0,0001        |                  |
| 9 мес.    | 52,6 ± 2,8      | 47,5 ± 3,2       | 2,1 ± 0,1                   | 2,7 ± 0,1        | 350,3 ± 10,5    | 293,3 ± 8,2      |
| p         | > 0,2           |                  | < 0,0001                    |                  | < 0,0001        |                  |
| 12 мес.   | 53,3 ± 2,7      | 45,2 ± 3,0       | 2,1 ± 0,1                   | 2,6 ± 0,1        | 343 ± 9,4       | 285 ± 8,9        |
| p         | > 0,05          |                  | < 0,01                      |                  | < 0,0001        |                  |

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни по опроснику SGRQ на фоне 12-месячного ведения больных ХОБЛ

| Показатели | Симптомы        |                  | Активность      |                  | Влияние         |                  | Суммарная оценка |                  |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
|            | Основная группа | Группа сравнения | Основная группа | Группа сравнения | Основная группа | Группа сравнения | Основная группа  | Группа сравнения |
| Исходно    | 59,6 ± 2,9      | 66 ± 3,1         | 61,4 ± 2,7      | 68,5 ± 3,1       | 42,7 ± 2,9      | 48,2 ± 2,9       | 51,3 ± 2,6       | 57,3 ± 2,7       |
| P          | > 0,1           |                  | > 0,05          |                  | > 0,1           |                  | > 0,1            |                  |
| 3 мес.     | 50,2 ± 2,3      | 61,8 ± 3,1       | 47,4 ± 2,2      | 61,7 ± 3,4       | 31,1 ± 2,1      | 46,1 ± 3,0       | 39,2 ± 1,9       | 54,4 ± 2,6       |
| P          | < 0,01          |                  | < 0,001         |                  | < 0,001         |                  | < 0,0001         |                  |
| 6 мес.     | 47,1 ± 2,8      | 61,8 ± 3,0       | 43,3 ± 2,5      | 63,8 ± 2,7       | 28,1 ± 2,0      | 45,4 ± 2,8       | 35,9 ± 1,9       | 55,2 ± 2,3       |
| P          | < 0,001         |                  | < 0,0001        |                  | < 0,0001        |                  | < 0,0001         |                  |
| 9 мес.     | 45,3 ± 2,9      | 61 ± 3,2         | 42,2 ± 2,9      | 64,2 ± 3,2       | 28,8 ± 2,4      | 45,5 ± 2,7       | 35,3 ± 2,3       | 54,7 ± 2,5       |
| P          | < 0,001         |                  | < 0,0001        |                  | < 0,0001        |                  | < 0,0001         |                  |
| 12 мес.    | 43,2 ± 3,0      | 64,6 ± 3,0       | 44,1 ± 3,1      | 65,2 ± 3,0       | 28,1 ± 2,5      | 45,5 ± 2,8       | 35,1 ± 2,6       | 56,1 ± 2,7       |
| P          | < 0,0001        |                  | < 0,0001        |                  | < 0,0001        |                  | < 0,0001         |                  |

Таблица 4

Динамика индекса BODE, как интегрального показателя функционального статуса больного, на фоне 12-месячного ведения больных ХОБЛ

|         | Основная группа | Группа сравнения | P      |
|---------|-----------------|------------------|--------|
| Исходно | 4,2 ± 0,3       | 4,8 ± 0,3        | > 0,1  |
| 3 мес.  | 3,2 ± 0,3       | 4,3 ± 0,3        | < 0,01 |
| Прирост | 23,8 %          | 10,4 %           |        |
| P 03    | < 0,0001        | < 0,01           |        |
| 6 мес.  | 3,0 ± 0,3       | 4,1 ± 0,4        | < 0,05 |
| Прирост | 23,8 %          | 14,6 %           |        |
| P 06    | < 0,0001        | < 0,001          |        |
| 9 мес.  | 3,1 ± 0,3       | 4,4 ± 0,4        | < 0,05 |
| Прирост | 23,8 %          | 8,3 %            |        |
| P 09    | < 0,0001        | < 0,05           |        |
| 12 мес. | 3,2 ± 0,3       | 4,8 ± 0,4        | < 0,01 |
| Прирост | 21,4 %          | 0 %              |        |
| P 012   | < 0,0001        | > 0,8            |        |

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Microsoft Excel. Определялись средние значения, дисперсии, стандартные отклонения. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и обсуждение.

Пациенты в двух сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту, стажу курения, исходным функциональным показателям: ОФВ1, выраженности одышки, толерантности к физической нагрузке (табл. 1).

В динамике 12-месячного наблюдения между основной группой и группой сравнения не определялись значимых отличий по показателю ОФВ1 ( $p > 0,05$ ). В группе реабилитации показатель ОФВ1 через 12 месяцев существенно не отличался от исходного, прирост от исходных данных составил 2,9% ( $p > 0,1$ ). В группе сравнения показатель ОФВ1 через 12 месяцев значительно снизился на 2,9% в сравнении с исходными данными своей группы ( $p < 0,05$ ).

Одышка по шкале MRC в баллах значительно уменьшилась в группе с применением легочной реабилитации, чем в группе сравнения в течение

всего периода наблюдения. В группе реабилитации одышка значительно ( $p < 0,0001$ ) уменьшилась через 3 месяца на 23,1% и на протяжении всего периода наблюдения результат практически сохранился. В группе сравнения одышка максимально уменьшилась к шести месяцам на 10,7% ( $p < 0,01$ ). Темп снижения одышки через 3 месяца в 3,3 раза выше в группе реабилитации, чем в группе сравнения; к концу 12-го месяца наблюдения этот темп снижения сохраняется (2,7 раза).

Толерантность к физической нагрузке по данным 6-мин. шагового теста значительно увеличилась в группе с применением легочной реабилитации, чем в группе сравнения в течение всего периода наблюдения. В обеих группах через 3 месяца получен значимый прирост ( $p < 0,0001$ ): в основной группе 12,9%, в группе сравнения 8,2%; максимальный прирост получен через 9 месяцев: в основной – 25%, в группе сравнения 14,9%. С 6-го по 12-й месяц наблюдения прирост в 6 мин. шаговом тесте практически в 2 раза выше в группе реабилитации, чем в группе сравнения (табл.2).

Результаты анкетирования пациентов с помощью опросника SGRQ представлены в табл. 3. Качество жизни при использовании данного опросника оценивается по четырем шкалам: симптомы, активность, влияние, суммарная оценка. Чем ниже значения параметров анализируемых шкал, тем выше качество жизни. Достоверным улучшением показателей качества жизни считается снижение каждой шкалы как минимум на 4 балла. В группе реабилитации показатели качества жизни значительно выше по всем шкалам опросника, чем в группе сравнения через 3 месяца и сохраняются на протяжении 12 месяцев наблюдения.

В основной группе на фоне легочной реабилитации индекс BODE значительно ниже, чем в группе сравнения в течение всего периода наблюдения.

Индекс BODE уменьшился через 3 месяца в основной группе на – 23,8% ( $p < 0,0001$ ), а через 12 месяцев – на – 21,4% в сравнении с исходными показателями. В группе сравнения через 12 месяцев наблюдения индекс BODE оставался на уровне исходных данных ( $p > 0,8$ ) (табл. 4).

#### Заключение.

Легочная реабилитация в условиях дневного стационара дает значимый положительный эффект. Положительный эффект легочной реабилитации по показателям степени тяжести одышки, толерантности к физической нагрузке, КЖ, индексу BODE наблюдается через 3 месяца и увеличивается к 9 месяцу, а к 12 месяцу сохраняется выше исходных значений. Отсутствие существенного улучшения спирометрических показателей и, в то же время, значительное уменьшение



одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке и качества жизни (SGRQ) в результате реабилитационных мероприятий позволяет рекомендовать для оценки эффективности легочной реабилитации шкалу одышки MRC, 6-минутный шаговый тест, опросник госпиталя Св. Георгия (SGRQ) и индекс BODE.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография / Под ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества). – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 131–149 с.
2. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под. ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера, 2007.
3. Статистика ХОБЛ // Официальный сайт «Российское респираторное общество» 2004, <http://www.society.pulmonology.ru/> (<http://www.hobl.info/>).
4. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М., 2003.
5. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 1390.
6. Celli B. R., Cote C. G., Marin J. M. et al. The body – mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 1005 – 1012.
7. Mannino D. M., Buist A. S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // Lancet. 2007. V. 370. P. 765 – 773

*Vasilenko L. V., Belyukov E. K.*

## EFFECTIVENESS OF PULMONARY REHABILITATION AMONG PATIENTS WITH CHRONIC

## OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE CONDITIONS OF A DAY HOSPITAL

**Abstract.** In open comparative research in the conditions of a day hospital at 70 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) the efficiency of 6 – week pulmonary rehabilitation in 3 and 6, 9, 12 months was estimated on level ОФВ1, a short breath test on scale MRC, the 6-minute step-by-step test, quality of a life on a questionnaire of hospital of St. George (SGRQ), to an integrated indicator of the functional status of the patient – to index BODE.

As a result pulmonary rehabilitation in the conditions of a day hospital has given a significant positive effect at COPD patients, expressed in short wind reduction, tolerance increase to physical activity and improvement of quality of a life.

**Key words.** Pulmonary rehabilitation, COPD.

#### Авторская справка.

Василенко Лариса Валерьевна / Vasilenko Larisa V.  
МУЗ Березовская Центральная городская больница / Beriozovskiy Central Town Hospital,  
e-mail: Vasilenko\_88@inbox.ru

Бельтюков Евгений Кронидович / E. K. Belyukov Evgeniy K.  
ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава / The Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia.  
e-mail: asthma@mail.ru

Россия, 623700, г. Березовский, Свердловской обл., ул. Строителей д.6, кв.24.  
Russia, 623700, Berезovskiy, Sverdlovsk region, street of Builders д.6, sq. 24.

УДК 617.51-001.4-07-08

## Говорова Н.В., Долгих В.Т., Говоров В.В., Мангус А.Э., Мурасов М.В., Байдалова Н.К. РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ В ИСХОДАХ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Омская государственная медицинская академия, Омский научно-исследовательский центр Сибирского отделения РАМН,  
Омская городская клиническая больница №1 имени Кабанова А.Н., г. Омск

#### Резюме.

Обследовано и пролечено 114 больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 55 лет. В I группу включено 46 выживших больных, во II группу – 53 больных, умерших на 3–15-е сутки посттравматического периода. Больные I и II групп получали комплексную интенсивную терапию, согласно действующим протоколам. 15 пациентов (III группа) получали в составе комплексной терапии мексидол в дозе 1200 мг в сутки в течение недели. На фоне мексидола уменьшалась интенсивность процессов липопероксидации, сохранялась на достаточном уровне мощность системы антиоксидантной защиты клетки, наблюдалось более раннее разрешение посттравматической энцефалопатии и восстановление сознания.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма; оксидативный стресс; мексидол.

#### Введение

В настоящее время многочисленными исследованиями, посвященными проблеме тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), показана роль вторичных механизмов повреждения головного мозга, развивающихся практически сразу после первичной травмы мозга [2, 8, 10, 12, 22]. Запуск этих механизмов приводит к расширению очагов первичного травматического поражения, формированию новых патологических очагов и состояний, резко ухудшающих клиническое течение и исход травмы. Ишемические каскады при ЧМТ, приводящие к нейрональной гибели, имеют универсальную природу: это эксцитотоксический – свободно-радикальный – кальциевый механизм, характерный для отсроченного нейронального повреждения любого генеза [10, 16, 18, 25].

Оксидативный стресс протекает однотипно, действует на всех уровнях. Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов свободно-радикального окисления и тяжестью патологического процесса [11, 25, 26]. Для защиты от активных форм кислорода и других радикалов клетки содержат антиоксиданты: витамин Е и С, кофермент Q, убихинон, церулоплазмин, восстановленный глутатион и т.д. [1, 4, 15, 19, 20]. Особенно важным антиоксидантом является глутатион, представляющий собой трипептид Glu–Cys–Gly, содержащий нетипичную  $\gamma$ -связь между Glu и Cys. Восстановителем здесь является тиольная группа цистеинового остатка. Восстановленный глутатион, также защищающий клетки от окислительного стресса и синтезирующийся в эритроцитах, восстанавливает  $H_2O_2$  и токсические гидроперекиси. Фермент эритроцитов глутатионредуктаза осуществляет регенерацию восстановленного глутатиона из глутатион-дисульфида. При восстановлении окисленного глутатиона глутатионредуктазой, образуется  $H_2O_2$ , разрушаемая каталазой и глутатионпероксидазой. Глутатион напрямую реагирует с альдегидами, образующимися во время липидной пероксидации, и защищает SH-группы мембранных белков [20].

При критических состояниях, к которым относится и тяжелая ЧМТ, профилактика активации свободно-радикального окисления должна быть максимально ранней и максимально эффективной. Имеются отдельные сообщения о том, что традиционные антиоксиданты, такие как витамин Е и аскорбиновая кислота, при тяжелой ЧМТ неэффективны [5]. Поэтому определенный интерес представляет отечественный препарат мексидол, обладающий помимо антиоксидантной, еще и мембранопротекторной, антигипоксической и антистрессорной активностью, а также вазо- и репротекторным действием [1, 6, 7, 9]. Цель исследования – на основе комплекса клинических и лабораторных тестов оценить эффективность использования мексидола для коррекции окислительного стресса при тяжелой ЧМТ.

## Материалы и методы.

Обследовано 114 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Критерии отбора: изолированная ЧМТ с нарушением сознания в 8 баллов и менее по шкале ком Глазго (ШКГ) в первые сутки и отсутствие тяжелой фоновой и сопутствующей патологии. Обследовались лица обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет. Больные были разделены на три группы. I группа – выжившие больные, которым в процессе лечения мексидол не вводился (n=46). II группа – умершие больные (n= 53), мексидол им также не вводился. Летальный исход у больных констатирован на 3–15–е сутки посттравматического периода (10±5,6 сут). III группа (n=15) – выжившие больные, к проводимой терапии у которых был добавлен мексидол в дозе 1200 мг в сутки в виде непрерывной капельной инфузии в течение 7–10 суток. Все пострадавшие получали комплексную интенсивную терапию, согласно действующим протоколам, с использованием общих и специфических компонентов [17]. К общим компонентам интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию газообмена (интубация трахеи, ИВЛ), поддержание гемодинамики и водно-электролитного баланса (инфузионная терапия, по показаниям – подключение инотропных и вазопрессорных препаратов), поддержание нутритивного статуса (раннее энтеральное питание сбалансированными смесями), профилактику и коррекцию нарушений системы гемостаза (низкомолекулярные гепарины, свежемороженая плазма, антиагреганты), профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибактериальная терапия).

К специфическим компонентам интенсивной терапии относились мероприятия, направленные на нормализацию мозгового кровообращения и метаболизма, предупреждение внутричерепной гипертензии и отека головного мозга. Для улучшения венозного оттока от головного мозга применяли положение с приподнятым головным концом кровати на 15–30° от горизонтальной плоскости. С целью уменьшения метаболических потребностей мозга использовали нейровегетативную защиту с использованием антигистаминных препаратов, бензодиазепинов, пропофола, а также по показаниям – опиоидов. Контрольная группа представлена 10 здоровыми добровольцами.

Для оценки функциональной активности мозга больных с ЧМТ мы использовали «Модуль мониторинга функции мозга» («Микролокс», Челябинск). С помощью двух электродов, установленных в бипариетальном отведении, регистрировали амплитуду электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и максимальную частоту спектра ЭЭГ. ЭЭГ–сигнал с бипариетального отведения выводится на экран монитора, что позволяет проводить визуальную оценку сигнала и его изменения во времени: наличие патологических комплексов, пароксизмальной активности, резкого увеличения или снижения амплитуды. Каждые 5 секунд определяется наличие и соотношение в спектре основных ритмов, что фиксируется на экране монитора в виде гистограммы. По гистограмме можно объективно оценивать наличие и доминирование патологических ритмов (рис. 2).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и шиффовых оснований (ШО); состоянию антиоксидантных систем (АОС) – по уровню восстановленного глутатиона (ВГ) и глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах [14, 23]. Исследование проводили на 1-, 3-, 5-, 7- и 9-е сутки посттравматического периода. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «Statistica 5.0» и EXEL, согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных [3]. Репрезентативность выборки с определением минимального количества пострадавших в группах для обеспечения достоверности выводов оценивали по формуле Lopez–Jimenez F. et al. [24].

## Результаты и обсуждение

Исследование показало, что уже через сутки после травмы во всех группах происходила резкая активация процессов перекисидации, что подтверждалось нарастанием первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, превышавших показатели контрольной группы (табл. 1). При этом у больных с благоприятным исходом (I группа) максимальный рост диеновых конъюгатов и оснований Шиффа отмечен к 7–м суткам – на 112% и 87% соответственно по сравнению с контролем (p<0,05). Во II группе (больные с неблагоприятным исходом) накопление продуктов ПОЛ было более интенсивным – максимальные уровни диеновых конъюгатов к 5–м суткам на 331% превышали значения контрольной группы, максимальные значения шиффовых оснований зарегистрированы на 7–е сутки – на 226% выше показателей контрольной группы.

Динамика содержания восстановленного глутатиона и активности

глутатионредуктазы отражена в табл. 2. Видно, что уровень восстановленного глутатиона был повышен статистически значимо у больных группы II по сравнению с нормальным значением и показателями больных группы I. Однако уже через 5 суток его содержание у больных группы II становилось ниже показателей контрольной группы. Причиной снижения уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах могло быть его расход в реакциях утилизации активных форм кислорода и продуктов перекисидации, что отражало истощение компонентов антиоксидантной системы. У больных группы I обнаружена такая же динамика восстановленного глутатиона – повышение на 1–3–и сутки и снижение через 5 суток, однако в этой группе содержание восстановленного глутатиона не было ниже показателей контроля (табл. 2). Активность глутатионредуктазы была повышена у больных групп I и II на протяжении всего периода исследования. Максимальные значения повышения глутатионредуктазы по сравнению с контролем на 162% у больных группы I и на 178% у больных группы II были отмечены через 7 суток посттравматического периода.

Тяжелая ЧМТ сопровождалась активацией процессов ПОЛ не только в крови, но и в ликворе, что было показано в исследовании Н.Б. Кармен [5]. К концу 1–х суток посттравматического периода концентрация диеновых конъюгатов – превышала в 25,9 раза нормальное значение, а содержание малонового диальдегида и шиффовых оснований – повышалась в 28,8 и 25,1 раза соответственно. К 7–м суткам автором не отмечено достоверного изменения концентрации продуктов ПОЛ в ликворе по сравнению с первыми сутками. В крови обследованных нами пациентов не регистрировалось столь высокого всплеска ПОЛ, что может быть связано с тем, что даже в условиях тяжелой ЧМТ гематоэнцефалический барьер сохраняет функцию контроля по поддержанию особой внутренней среды для головного мозга.

В формировании окислительного стресса у больных с тяжелой ЧМТ свой вклад может вносить и то, что для обеспечения необходимого уровня оксигенации мозга в остром периоде травмы у части пострадавших необходимо проведение ИВЛ с повышенным содержанием кислорода в дыхательной смеси. В нашем исследовании  $FiO_2 = 0,4$  приходилось использовать у 100% больных группы II в связи с некупирующейся гипоксемией на фоне развития синдрома острого паренхиматозного повреждения легких, в группах I и III такое увеличение потребовалось 27 и 8 больным (соответственно 58% и 53%). Уровень  $P_{aO_2}$  в пределах 80–90 мм рт. ст. может быть недостаточным для купирования сниженной оксигенации мозга, это подтверждается тем, что нормализация церебральной оксигенации наблюдается только при  $P_{aO_2} = 150–200$  мм рт. ст. [16]. При этом активируются свободно–радикальные механизмы повреждения эритроцитов, для которых из-за их функции характерна высокая концентрация кислорода. Следовательно, использование дыхательных смесей, содержащих более 40% кислорода, создает дополнительные условия для активации окислительного стресса и повреждения биомембран. Неадекватное функционирование системы антиоксидантной защиты на фоне всплеска свободно–радикальной активности можно расценивать как срыв процесса формирования адаптивных антистрессовых реакций [8, 9, 21]. Это неизбежно приводит к утяжелению течения посттравматического периода ЧМТ.

Важнейшим следствием свободно–радикальных повреждений ферментных элементов крови при гипоксии вообще и при тяжелой ЧМТ в частности, является повышение проницаемости плазматических мембран для веществ внутриклеточного происхождения, снижение осмотической устойчивости эритроцитов, изменение активности внутриклеточных ферментов, снижение активности мембраносвязанных ферментов, накопление в крови свободного железа. Повышение проницаемости гистогематических и гематоэнцефалического барьеров дает возможность токсическим продуктам свободно–радикального окисления, прооксидантам и ферментам перемещаться из крови в ткани и обратно, усиливая первичное повреждение мозга [4]. Этот механизм лежит в основе полиорганной недостаточности у больных с тяжелой ЧМТ.

У пациентов группы III на фоне введения антиоксиданта мексидола отмечались повышенные показатели диеновых конъюгатов и шиффовых оснований по сравнению с контролем на протяжении всего периода исследования (табл. 1), с максимальными значениями на 5–е сутки – соответственно на 93% и 79% (p<0,05). Увеличение содержания восстановленного глутатиона было зарегистрировано через сутки после травмы, но в дальнейшем его уровень оставался стабильным, без снижения, как у пациентов групп I и II (табл. 2). Активность глутатионредуктазы на фоне введения мексидола была незначительно повышена по сравнению с контролем (на 113%) и снижена по сравнению с показателями больных группы I и II. Все это свидетельствует о том, что

Таблица 1

Динамика диеновых конъюгатов (ДК, нмоль/мг) и шиффовых оснований (ШО, ед/мг) у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы ( $M \pm \delta$ )

| Группы больных |    | Посттравматический период, сутки |             |             |             |             |
|----------------|----|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                |    | 1                                | 3           | 5           | 7           | 9           |
| I              | ДК | 7,2±0,94*                        | 12,3±2,08*  | 13,8±2,91*  | 14,0±1,67*# | 12,3±2,12*# |
|                | ШО | 3,1±0,55*                        | 5,8±0,71*   | 4,0±0,51*   | 4,3±0,07*   | 4,5±0,92*   |
| II             | ДК | 17,2±2,32                        | 17,8±4,13*# | 28,4±3,25*# | 24,1±3,11*# | 26,2±2,06*# |
|                | ШО | 6,6±0,24*                        | 6,2±0,09*#  | 6,3±0,12*#  | 7,7±0,15*#  | 6,1±0,31*#  |
| III            | ДК | 7,1±0,94*                        | 11,6±2,71*  | 12,8±2,25*  | 11,9±1,09*  | 11,1±1,12*  |
|                | ШО | 2,89±0,18*                       | 4,5±0,12*   | 4,1±0,81*   | 3,13±0,12*  | 3,47±0,31*  |
| Контроль       | ДК | 6,6±0,49                         |             |             |             |             |
|                | ШО | 2,3±0,24                         |             |             |             |             |

Примечание. \* – статистически значимые различия в сравнении с контролем; # – статистически значимые различия в сравнении с группой III при  $p < 0,05$ , F–критерий, ANOVA.

Таблица 2

Динамика восстановленного глутатиона (ВГ, ммоль/л) и глутатионредуктазы (ГР, ммоль/л·ч) у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы ( $M \pm \delta$ )

| Группы больных |    | Посттравматический период, сутки |             |             |             |             |
|----------------|----|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                |    | 1                                | 3           | 5           | 7           | 9           |
| I              | ВГ | 2,7±0,54*                        | 2,6±0,35*#  | 1,5±0,29#   | 1,5±0,13#   | 1,3±0,22#   |
|                | ГР | 21,8±3,7*                        | 21,9±2,80*# | 23,2±1,90*# | 24,3±1,41*# | 24,5±1,90*# |
| II             | ВГ | 4,7±1,15*                        | 3,9±0,87*#  | 0,9±0,05*#  | 0,8±0,11*#  | 0,6±0,14*#  |
|                | ГР | 22,6±5,20*                       | 23,7±3,40*# | 24,8±2,10*# | 26,7±2,51*# | 25,1±2,32*# |
| III            | ВГ | 2,6±0,71*                        | 0,8±0,22    | 0,9±0,25    | 1,0±0,09    | 1,1±0,12    |
|                | ГР | 16,9±2,81*                       | 16,5±2,10   | 17,1±1,81   | 16,5±2,20   | 16,4±2,30   |
| Контроль       | ВГ | 0,9±0,02                         |             |             |             |             |
|                | ГР | 14,5±0,10                        |             |             |             |             |

Примечание. \* – статистически значимые различия в сравнении с контролем; # – статистически значимые различия в сравнении с группой III при  $p < 0,05$ , F–критерий, ANOVA.

Таблица 3

Динамика амплитуды ЭЭГ ( $A_{\text{ээг}}$ , мкВ) и неврологического статуса (ШКГ, баллы) у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы ( $M \pm \delta$ )

| Группы больных |                  | Посттравматический период, сутки |           |           |           |           |
|----------------|------------------|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                |                  | 1                                | 3         | 5         | 7         | 9         |
| I              | $A_{\text{ээг}}$ | 11,0±8,9                         | 13,5±7,1* | 19,7±9,5* | 18,3±3,6* | 17,6±3,8* |
|                | ШКГ              | 6,5±1,8                          | 5,4±1,4   | 5,6±1,9   | 8,7±2,1   | 9,5±2,3   |
| II             | $A_{\text{ээг}}$ | 9,2±5,2                          | 10,3±5,5* | 13,3±4,5* | 8,3±3,6*  | 8,2±1,3*  |
|                | ШКГ              | 4,7±2,1                          | 4,5±1,6*  | 5,1±0,8*  | 4,4±0,7*  | 4,0±0,8*  |
| III            | $A_{\text{ээг}}$ | 10,7±8,9                         | 17,8±9,3  | 18,7±6,7  | 21,6±2,1  | 22,1±2,4  |
|                | ШКГ              | 6,8±1,3                          | 7,1±2,7   | 7,1±1,9   | 9,7±2,1   | 11,5±2,3  |

Примечание. \* – статистически значимые различия в сравнении с группой III при  $p < 0,05$ , F–критерий, ANOVA.

инфузия мексидола предотвращает истощение АОС и снижает интенсивность процессов ПОЛ. Мексидол является солью янтарной кислоты и имеет сходство с оксипиридином, такая структура облегчает проникновение препарата в клетку. Он не имеет сродства к известным рецепторам, следовательно, диапазон его действия максимален. Важно, что мексидол имеет возможность воздействовать практически на все звенья окислительного стресса.

ЭЭГ у пациентов группы I характеризовалась более высокой амплитудой на протяжении всего периода исследования, у них преобладали низкочастотные колебания, пациенты группы II имели низкую амплитуду ЭЭГ (табл. 3). Причем, наименьшие значения амплитуды ЭЭГ отмечались у пострадавших, умерших в течение первых 5 суток после травмы. У больных группы III на фоне лечения мексидолом зарегистрирован прирост амплитуды ЭЭГ уже на 5–7–е сутки после травмы, с нарастанием мощности сигнала, увеличением регулярности основных ритмов. Не было отмечено патологических комплексов и пароксизмальной активности в этой группе на протяжении всего периода исследования. Эти больные требовали меньших доз седативных препаратов, аксиолитиков. У пострадавших отмечались более раннее восстановление сознания, перевод на самостоятельное дыхание и экстубация, в среднем на 1,3±0,5 суток раньше, чем у больных группы I. В целом, мы располагаем большим числом клинических наблюдений, подтверждающих эффективность использования мексидола в остром периоде ЧМТ, чем представлено в настоящей публикации. Приоритет в использовании данного препарата подтвержден наличием патента

на изобретение [13].

Низкая емкость АОС клеток не может компенсировать резкую активацию процессов СРО и истощается к 5–м суткам посттравматического периода. Введение мексидола в дозе 1200 мг/сутки с 1–х суток после травмы предотвращает истощение АОС и, как следствие, чрезмерную активацию ПОЛ. Это способствует сохранению эритроцитов и, вероятно, других клеток организма.

Мексидол способен существенно усилить защитные и саногенетические механизмы организма посредством реализации множественных эффектов препарата на различных уровнях организации: антиоксидантные, антигипоксантажные, мембранопротекторные, церебропротекторные, транквилизирующие, антистрессорные, ноотропные, вегетотропные, противосудорожные. По всей видимости, необходимы дальнейшие исследования, которые продемонстрировали бы влияние мексидола на различные уровни нейротоксического каскада.

Таким образом, тяжелая ЧМТ сопровождается активацией процессов ПОЛ, интенсивность которого неоднородна в различные периоды травматической болезни, а также при различных ее исходах. Дискоординация и ингибирование антиоксидантных систем клеток не может компенсировать резкой активации процессов ПОЛ и истощается к 5–м суткам посттравматического периода. Введение препарата мексидол в дозе 1200 мг/сутки с 1–х суток после травмы предотвращает резкую активацию ПОЛ и истощение антиоксидантной системы. Это сопровождается более ранним разрешением посттравматической энцефалопатии и восстановлением сознания.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т.68, № 5. – С. 72–78.
2. Гайтур Е.И. Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – М., 1999. – 48 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Жданов Г.Г., Нодель М.Л. Проблемы гипоксии у реанимационных больных в свете свободно-радикальной теории // Вестник интенсивной терапии. – 1995. – № 3. – С.7–11.
5. Кармен Н.Б. Динамика процессов свободно-радикального окисления в спинномозговой жидкости пострадавших с травматическим повреждением центральной нервной системы // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3. – С. 27–30.
6. Катикова О.Ю. Влияние мексидола на функции и структуру печени, параметры перекисного окисления липидов при длительной гиподинамии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, № 2. – С. 51–54.
7. Короткина Р.Н., Коростелев А.Н., Ситников А.В. и др. Метаболические эффекты мексидола при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением // Анест. и реаниматол. – 2005. – № 3. – С. 21–23.
8. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пураев Ю.В., Ефременко С.В. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С.23–28.
9. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т.148, № 10. – С. 388–392.
10. Мороз В.В., Чуляев Ю.А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. – М., 2006. – 403 с.
11. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Нейрофармакология. – 2007. – Т.7, № 2. – С. 1500–1509.
12. Потапов А.А., Рошаль Л.М., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2009. – № 2. – С.3–8.
13. Способ коррекции нарушений гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме: пат. №2309664 МПК А61В17/00 / Н.В. Говорова и соавт.; патентообладатель ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия. – № 2006107141/14; заявл. 07.03.2006; опубл. 10.11.2007, Бюл. №31. – 6с.
14. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 63–64.
15. Хлуновский А.Н., Старченко А.А. Концепция болезни поврежденного мозга (методологические основы). – СПб., 1999. – 253 с.
16. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы – М.: Медицина, 2005. – 352 с.
17. Царенко С.В., Петриков С.С., Вахницкая В.В. Протокол диагностики и лечения тяжелой черепно-мозговой травмы // Анест. и реаниматол. – 2006. – № 6. – С. 69–72.
18. Чуляев Ю.А., Верейн М.Ю., Данцигер Д.Г. и др. Нарушения микроциркуляции, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при тяжелой черепно-мозговой травме // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 5. – С. 5–9.
19. Bazan N.G., Turco E.B., Allan G. Mediators of injury in neurotrauma: intracellular signal transduction and gene expression // J. Neurotrauma. – 1995. – Vol.12, N 5. – P. 791–814.
20. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28, N 10. – P.1526–1531.
21. Gantwerker B.P., Hoffer A., Preul M.C., Theodore N. Current concept in neural regeneration after traumatic brain injury // Barrow Quart. – 2007. – Vol. 23, N 1. – P. 15–19.
22. Ikeda Y., Mochizuki Y., Nakamura Y. et al. Protective effect of a novel vitamin E derivative on experimental traumatic brain in rats—preliminary study // Acta Neurochir. Suppl. – 2000. – Vol.76. – P. 343–345.
23. Leker R.R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma—different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities // Brain Res. Rev. – 2002. – Vol. 39, N 1. – P. 55–73.
24. Lopez-Jimenez F. La interpretacionde los ensayos clinicos negativos

/ F. Lopez-Jimenez, D. Pniagua, G.A. Lamas // Rev. Invest. Clin. – 1998. – Vol. 50. – P. 435–440.

25. Reed A.R., Welsh D.G. Secondary injury in traumatic brain injury patients – a prospective study // S. Afr. Med. J. – 2002. – Vol. 92, N 3. – P. 221–224.

26. Saniova B. Tirilazadmesylate (Freedox) – an effective inhibitor of lipid membrane peroxidation // Bratisl. Lek. Listy. – 1997. – Vol. 98, N 6. – P. 339–342.

*Govorova N. V., Dolgikh V. T., Govorov V. V., Mangus A. A., Baylalova N. K.*

## THE EFFECT OF MECHANISMS ON OXIDATIVE STRESS AND DRUG CORRECTION IN PATIENTS WITH SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY

Omsk State Medical Academy, A.N. Kabanov Municipal Hospital  
№ 1, Omsk

### Abstract.

114 patients aged 18–55 years old with isolated severe craniocerebral injury were examined and treated. The first group was composed of 46 survived patients; the second one included 53 patients who died on 3–15 day of a posttraumatic period. I and II groups patients complex intensive therapy according current records were given. To the 15 patients (III group) in the structure of complex therapy mexidol in dose 1200 mg/day during a week was given. Against the background of mexidol therapy decrease of lipoperoxidation intensity, retention of antioxidative cell protection rate at a sufficient level, and more earlier posttraumatic encephalopathy and consciousness recovery resolution were observed.

**Key words:** severe craniocerebral injury, oxidative stress, mexidol.

### Авторская справка

Говорова Наталья Валерьевна / Govorova Natalya V.  
Омская государственная медицинская академия / Omsk State Medical Academy

Долгих Владимир Терентьевич / Dolgikh Vladimir T.  
Омская государственная медицинская академия / Omsk State Medical Academy  
e-mail: prof\_dolgih@mail.ru

Говоров Владимир Владимирович / Govorov Vladimir V.  
Городская клиническая больница №1г. Омск / City Clinical Hospital One, Omsk.

Мангус Алексей Эдуардович / Mangus Alexey A.  
Городская клиническая больница №1г. Омск / City Clinical Hospital One, Omsk

Мурасов Михаил Владимирович / Murasov Mihail V.  
Городская клиническая больница №1г. Омск / City Clinical Hospital One, Omsk

Байлалова Надежда Константиновна / Baylalova Nadya K.  
Омская государственная медицинская академия / Omsk State Medical Academy

Россия, 644099, Россия, Омск-99, ул. Ленина, 12.  
Russia, 644099, Omsk-99, Lenin Str., 12.

СТАНДАРТНОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ ПНЕВМОНИИ  
У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Пермского края; <sup>2</sup>МУЗ «Городская детская клиническая больница №1»;<sup>3</sup>ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Росздрава», г. Пермь**Резюме**

Изучена частота клинико-лабораторных признаков заболевания в двух группах новорожденных. В первую группу вошли дети (50 доношенных и 50 недоношенных новорожденных) у которых на основании коллегиального решения был установлен диагноз пневмонии. Вторую группу составили дети (50 доношенных и 50 недоношенных) с диагнозом острое респираторное заболевание (ОРЗ). По результатам расчета показателей чувствительности и специфичности каждого из признаков определены ведущие проявления пневмонии. Сформулировано стандартное определение случая пневмонии у новорожденных.

**Ключевые слова:** новорожденные, пневмония, стандартный эпидемиологический случай.

Из числа внутрибольничных инфекций новорожденных наибольшее значение имеют такие гнойно-септические инфекции (ГСИ), как конъюнктивит, омфалит, ГСИ кожи, а также пневмония. Первые три клинические формы ГСИ обычно развиваются в роддоме или в пределах до 7 дней после выписки и согласно действующему приказу [2] достаточно полно регистрируются в рамках принятой в РФ системы экстренных извещений как случаи инфекции, связанные с заражением в акушерском стационаре. Пневмония у новорожденных чаще возникает позднее 7 дней после их перевода по различным показаниям из акушерского стационара в неонатальные центры. В этом случае отсутствует формальный критерий регистрации пневмонии как внутрибольничной ГСИ, связанной с родильным домом. Однако есть и другая причина неудовлетворительного уровня регистрации внутрибольничной пневмонии новорожденных – отсутствие общепринятого стандартного эпидемиологического определения случая этого заболевания. Существующие эпидемиологические определения случая пневмонии – американское [3] и российское [1] в значительной степени противоречат друг другу. Первое определение базируется главным образом на результатах лабораторного (бактериологического, вирусологического, серологического, гистопатологического) обследования больного, второе – на клинико-рентгенологических данных и результатах бактериологического исследования мокроты. При этом ни в американском, ни в отечественном стандартах нет разъяснения относительно того, возможно ли их использование в равной степени по отношению к доношенным и недоношенным новорожденным.

**Цель работы** – разработка стандартного эпидемиологического определения случая пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных.

**Материалы и методы исследования**

Особенности клинического течения пневмонии для определения эпидемиологического стандарта этой патологии изучены с помощью аналитического приема «случай–контроль». Работа проведена на базе отделения недоношенных, отделения патологии новорожденных и отделения анестезиологии и реанимации новорожденных городской детской клинической больницы № 1 г. Перми по данным медицинских карт стационарного больного (ф. №003/у). Наблюдения проведены в двух группах детей. В первую группу вошли дети (50 доношенных и 50 недоношенных), у которых на основании коллегиального решения педиатров был установлен диагноз типичной пневмонии. При этом в разработку вошли те больные, у которых на рентгенограмме грудной клетки были зафиксированы воспалительные инфильтраты в легких при отсутствии каких-либо заболеваний, которые могли бы, кроме пневмонии, вызвать эти изменения. В качестве группы сравнения были взяты дети (50 доношенных и 50 недоношенных) с диагнозом острого респираторного заболевания, основным клиническим проявлением которого были катаральные явления со стороны носоглотки. Критериями доношенности считали: срок гестации – полных 37 недель, рост – более 45 см, вес – более 2500 г.

Первоначально были изучены все клинические проявления и отобраны те из них, которые среди детей с типичной пневмонией

встречались достоверно чаще, чем в группе детей с ОРЗ. Затем были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности каждого признака и их сочетаний [5]. Для расчета чувствительности и специфичности полученных данных использовали стандартную таблицу оценки результатов теста:

| Результат теста | Заболевание |     |
|-----------------|-------------|-----|
|                 | Есть        | Нет |
| Положительный   | a           | b   |
| Отрицательный   | c           | d   |

Чувствительность и специфичность признака (сочетаний признаков) определяли по формулам:

$$\text{чувствительность} = a / (a + c) \cdot 100\%;$$

$$\text{специфичность} = d / (d + b) \cdot 100\%.$$

Помимо статистических приемов оценки чувствительности и специфичности признаков рассчитывали среднюю ошибку показателей и оценку достоверности различий показателей с помощью t-критерия Стьюдента [4]. Все статистические расчеты проводили на ЭВМ в среде WINDOWS с использованием специализированного программного пакета STATISTICA версии 6 компании STATSOFT.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Сравнительная оценка частоты симптомов у доношенных новорожденных с пневмонией и ОРЗ выявила (табл. 1), что из 19 изученных признаков (за исключением результатов рентгенограммы) 13 признаков у больных пневмонией встречались достоверно чаще. Такими признаками оказались: кашель, одышка, апноэ, фебрильная температура, проявления энцефалопатии, хрипы при auscultation, ослабленное дыхание, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, лейкопения, тромбоцитопения, наличие мокроты, выделение условно-патогенных микроорганизмов из мокроты. Тахипноэ, брадипноэ, бледность или цианоз кожных покровов, нейтрофильный лейкоцитоз одинаково часто наблюдались в обеих группах доношенных новорожденных, а катаральные явления и субфебрильная температура – достоверно чаще у детей с ОРЗ.

Расчет показателей чувствительности и специфичности клинических проявлений, которые встречались среди доношенных детей с пневмонией достоверно чаще, чем в группе детей с ОРЗ, показал (табл. 2), что такие признаки, как кашель, одышка, фебрильная температура тела, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, ослабленное дыхание, лейкопения, тромбоцитопения, выделение условно-патогенной микрофлоры из мокроты, несмотря на высокую специфичность (80 – 100 %), обладали низкой чувствительностью (12 – 70 %). Проявления токсической энцефалопатии, напротив, при 100 %-ной чувствительности имели низкую специфичность – 32 %. В то же время показатели чувствительности и специфичности апноэ, хрипов при auscultation и мокроты превышали 80%.

Анализ частоты встречаемости различных сочетаний ведущих симптомов у доношенных новорожденных с пневмонией позволил установить, что одновременно два признака пневмонии – апноэ и хрипы, апноэ и мокрота, хрипы и мокрота (сочетания с другими менее чувствительными и специфичными симптомами) наблюдалось у  $88 \pm 4,6 - 94 \pm 3,4\%$  больных. Столь же часто встречались одновременно три признака – апноэ, хрипы и мокрота – у  $88 \pm 4,6\%$  детей. При этом показатели частоты комбинаций ведущих симптомов были не ниже, чем показатели частоты встречаемости апноэ, хрипов и мокроты в отдельности ( $84 \pm 5,2 - 98 \pm 2\%$ ).

Оценка чувствительности и специфичности разных сочетаний трех ведущих симптомов пневмонии выявила, что эти показатели, как и показатели чувствительности и специфичности апноэ, хрипов и мокроты, встречающихся в виде моносимптома, во всех случаях превышали 80 %.

Частота отдельных клинических признаков заболевания у доношенных новорожденных с пневмонией и ОРЗ

| Признак  | Доношенные новорожденные с диагнозом «пневмония» (n=50) |        | Доношенные новорожденные с диагнозом «ОРЗ» (n=50) |        | p      |
|--|---|--------|---|--------|--------|
|  | абс.  | % ± m  | абс.  | % ± m  |        |
| Кашель   | 25  | 50±7,1 | 4   | 8±3,8  | p<0,05 |
| Одышка   | 14  | 28±6,3 | 3   | 6±3,4  | p<0,05 |
| Тахипноэ   | 11  | 22±5,9 | 10  | 20±5,7 | p>0,05 |
| Брадикапноэ  | 0   | 0      | 1   | 2±2    | p>0,05 |
| Апноэ  | 42  | 84±5,2 | 2   | 4±2,8  | p<0,05 |
| Катаральные явления                                    | 6   | 12±4,6 | 44  | 88±4,6 | p<0,05 |
| Бледность или цианоз кожных покровов                   | 41  | 82±5,4 | 38  | 76±6   | p>0,05 |
| Субфебрильная температура тела                         | 15  | 30±6,5 | 30  | 60±6,9 | p<0,05 |
| Фебрильная температура тела                            | 35  | 70±6,5 | 2   | 4±2,8  | p<0,05 |
| Проявления энцефалопатии                               | 50  | 100    | 34  | 68±6,6 | p<0,05 |
| Хрипы при аускультации                                 | 48  | 96±2,8 | 5   | 10±4,2 | p<0,05 |
| Ослабленное дыхание                                    | 33  | 66±6,7 | 4   | 8±3,8  | p<0,05 |
| Гепатоспленомегалия                                    | 6   | 12±4,6 | 0   | 0      | p<0,05 |
| Геморрагический синдром                                | 11  | 22±5,9 | 2   | 4±2,8  | p<0,05 |
| Нейтрофильный лейкоцитоз                               | 7   | 14±4,9 | 10  | 20±5,7 | p>0,05 |
| Лейкопения   | 6   | 12±4,6 | 0   | 0      | p<0,05 |
| Тромбоцитопения  | 21  | 42±7,0 | 3   | 6±3,4  | p<0,05 |
| Наличие мокроты  | 49  | 98±2   | 0   | 0      | p<0,05 |
| Выделение условнопатогенных микроорганизмов из мокроты | 13  | 26±6,2 | 0   | 0      | p<0,05 |

Таким образом, пневмония у доношенных новорожденных должна определяться на основании наличия воспалительной инфильтрации в легких по данным рентгенологического исследования и одного из таких признаков, как апноэ, хрипы, мокрота.

Сравнительная оценка частоты симптомов у недоношенных новорожденных с пневмонией и ОРЗ показала (табл. 3), что из 19 изученных признаков (за исключением рентгенограммы) 11 признаков у больных пневмонией встречались достоверно чаще. Такими признаками оказались: кашель, одышка, апноэ, фебрильная температура тела, хрипы при аускультации, ослабленное дыхание, гепатоспленомегалия, лейкопения, тромбоцитопения, наличие мокроты, выделение условно-патогенных микроорганизмов из мокроты. Такие симптомы, как тахипноэ, брадикапноэ, бледность или цианоз кожных покровов, проявления энцефалопатии, геморрагический синдром одинаково часто наблюдались в обеих группах недоношенных новорожденных, а такие, как катаральные явления, субфебрильная температура тела, нейтрофильный лейкоцитоз – достоверно чаще у детей с ОРЗ.

Расчет показателей чувствительности и специфичности 11 клинических проявлений, которые встречались среди недоношенных детей с пневмонией достоверно чаще, чем в группе детей с ОРЗ, выявил (табл. 4), что такие признаки, как кашель, одышка, фебрильная температура, нейтрофильный лейкоцитоз, гепатоспленомегалия, лейкопения, тромбоцитопения, выделение условно-патогенных микроорганизмов из мокроты, несмотря на высокую специфичность (68 – 100 %), обладали низкой чувствительностью (6 – 72 %). Такие симптомы как субфебрильная температура, катаральные явления имели низкую чувствительность (6 – 32 %) и специфичность (4 – 22 %). В то же время показатели чувствительности и специфичности апноэ, хрипов, мокроты у недоношенных, как и у доношенных новорожденных, имели высокую чувствительность (88 – 90 %) и специфичность (90 – 100 %).

Анализ частоты встречаемости различных сочетаний ведущих симптомов у доношенных новорожденных с пневмонией позволил установить, что одновременно два признака пневмонии – апноэ и хрипы, апноэ и мокрота, хрипы и мокрота (в сочетании с другими менее чувствительными и специфичными симптомами) наблюдалось у 82 ± 5,4 – 86 ± 4,9 % больных. Столь же часто встречались одновременно три признака – апноэ, хрипы и мокрота – у 82 ± 5,4 % детей. При этом показатели частоты комбинаций ведущих симптомов были не ниже, чем показатели частоты встречаемости апноэ, хрипов и мокроты в отдельности (88 ± 4,6 – 94 ± 3,3 %).

Оценка чувствительности и специфичности разных сочетаний трех ведущих симптомов пневмонии у недоношенных новорожденных выявила, что эти показатели, как и показатели чувствительно-

Таблица 2 Чувствительность и специфичность признаков пневмонии у доношенных новорожденных

| Признак                              | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|
| Кашель                               | 50                  | 92               |
| Одышка                               | 28                  | 94               |
| Апноэ                                | 84                  | 96               |
| Катаральные явления                  | 12                  | 12               |
| Субфебрильная t тела                 | 30                  | 40               |
| Фебрильная t тела                    | 70                  | 80               |
| Проявления токсической энцефалопатии | 100                 | 32               |
| Хрипы при аускультации               | 96                  | 90               |
| Ослабленное дыхание                  | 66                  | 92               |
| Гепатоспленомегалия                  | 12                  | 100              |
| Геморрагический синдром              | 22                  | 96               |
| Лейкопения                           | 12                  | 100              |
| Тромбоцитопения                      | 42                  | 94               |
| Наличие мокроты                      | 98                  | 100              |

сти и специфичности апноэ, хрипов и мокроты, встречающихся в виде моносимптома, во всех случаях превышали 80 %.

Таким образом, пневмония у недоношенных новорожденных должна определяться на основании наличия воспалительной инфильтрации в легких при рентгенологическом исследовании и одного из таких признаков, как апноэ, хрипы, мокрота.

Представленные материалы свидетельствуют, что по отношению к доношенным и недоношенным новорожденным возможно применение единого стандартного эпидемиологического определения случая пневмонии, которое должно включать наличие воспалительной реакции в легких на рентгенограмме грудной клетки и хотя бы один из таких симптомов, как апноэ, хрипы, мокрота. В виду того, что ранее разработка эпидемиологического стандарта пневмонии доношенных и недоношенных новорожденных в РФ не проводилась, а сходные стандарты, полученные в зарубежных странах, в частности в США, трудно применимы на практике в Российских клиниках, можно рекомендовать полученные результаты для использования в отечественной неонатологии для внедрения общепринятого подхода к регистрации пневмонии у недоношенных и доношенных новорожденных.



Частота отдельных клинических признаков заболевания у недоношенных детей с пневмонией и ОРЗ

| Признак  | Недоношенные новорожденные с диагнозом «пневмония» (n = 50) |          | Недоношенные новорожденные с диагнозом «ОРЗ» (n = 50) |          | p        |
|--|---|----------|---|----------|----------|
|  | абс.  | % ± m    | абс.  | % ± m    |          |
| Кашель   | 25  | 50 ± 7,1 | 3   | 6 ± 3,3  | p < 0,05 |
| Одышка   | 12  | 24 ± 6   | 3   | 6 ± 3,3  | p < 0,05 |
| Тахипноэ   | 9   | 18 ± 5,4 | 10  | 20 ± 5,7 | p > 0,05 |
| Брадикардия  | 0   | 0        | 1   | 2 ± 2    | p > 0,05 |
| Апноэ  | 45  | 90 ± 4,2 | 5   | 10 ± 4,2 | p < 0,05 |
| Катаральные явления                                    | 3   | 6 ± 3,3  | 48  | 96 ± 2,8 | p < 0,05 |
| Бледность или цианоз кожных покровов                   | 45  | 90 ± 4,2 | 40  | 80 ± 5,7 | p > 0,05 |
| Субфебрильная температура тела                         | 16  | 32 ± 6,6 | 39  | 78 ± 5,9 | p < 0,05 |
| Фебрильная температура тела                            | 34  | 68 ± 6,6 | 3   | 6 ± 3,3  | p < 0,05 |
| Проявления энцефалопатии                               | 50  | 100      | 47  | 94 ± 3,3 | p > 0,05 |
| Хрипы при аускультации                                 | 47  | 94 ± 3,3 | 1   | 2 ± 2    | p < 0,05 |
| Ослабленное дыхание                                    | 36  | 72 ± 6,3 | 23  | 46 ± 7   | p < 0,05 |
| Гепатоспленомегалия                                    | 9   | 18 ± 5,4 | 1   | 2 ± 2    | p < 0,05 |
| Геморрагический синдром                                | 7   | 14 ± 4,9 | 2   | 4 ± 2,8  | p > 0,05 |
| Нейтрофильный лейкоцитоз                               | 3   | 6 ± 3,3  | 16  | 32 ± 6,6 | p < 0,05 |
| Лейкопения   | 10  | 20 ± 5,7 | 0   | 0        | p < 0,05 |
| Тромбоцитопения  | 24  | 48 ± 7,1 | 0   | 0        | p < 0,05 |
| Наличие мокроты  | 44  | 88 ± 4,6 | 2   | 4 ± 2,8  | p < 0,05 |
| Выделение условнопатогенных микроорганизмов из мокроты | 23  | 46 ± 7,0 | 0   | 0        | p < 0,05 |

Таблица 4

Чувствительность и специфичность признаков пневмонии у недоношенных новорожденных

| Признак   | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|---|---------------------|------------------|
| Кашель  | 50                  | 94               |
| Одышка  | 24                  | 94               |
| Апноэ   | 90                  | 90               |
| Катаральные явления                                     | 6                   | 4                |
| Субфебрильная температура                               | 32                  | 22               |
| Фебрильная t тела                                       | 68                  | 94               |
| Хрипы при аускультации                                  | 94                  | 98               |
| Ослабленное дыхание                                     | 72                  | 54               |
| Гепатоспленомегалия                                     | 18                  | 98               |
| Нейтрофильный лейкоцитоз                                | 6                   | 68               |
| Лейкопения  | 20                  | 100              |
| Тромбоцитопения   | 48                  | 100              |
| Наличие мокроты   | 88                  | 96               |
| Выделение условно-патогенных микроорганизмов из мокроты | 46                  | 100              |

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-организационное руководство по организации работы акушерского стационара на основе новых технологий родовспоможения и инфекционного контроля // Российско-Американское сотрудничество по здравоохранению. Проект «Мать и дитя». – 2003. – 80 с.
2. О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах / Приказ МЗ РФ №345 от 26.11.97 г.
3. Основы инфекционного контроля: Практическое руководство / Американский международный союз здравоохранения – Пер. с англ., 2-е изд. – М.: Альпина Паблишер, 2003. – 478 с.
4. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Издательство РАМН, 2000. – 52 с.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. // Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины – Пер. с англ., – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
6. Щербо А.П. // Больничная гигиена. – СПб., 2000. – С. 393–420.

Gusmanova P.S., Sergevnin V.I., Khokhryakov R.V., Markovitch N.I. Mezentssev M.Yu., Tokmakova O.G., Byukina E.V.

## STANDART EPIDIMIOLOGICAL ESTIMATION OF PNEUMONIA ATTACLE IN MATURE AND PREMATURE NEWBORNS

**Abstract.** The clinical – laboratory signs of diseases are studied in two groups of newborns. The first group included children (50 mature and 50 premature newborns) and the diagnosis of pneumonia was made on the basis of joint decision. The second group consisted of children (50 mature and 50 premature newborns) with the diagnosis of acute respiratory diseases. The leading pneumonia manifestations are determined as a result of sensitivity and specificity of each sign data procession. Standard epidemiological estimation procedure for pneumonia attack in mature and premature newborns has been formulated.

**Keywords:** newborns, pneumonia, standard epidemiological estimation.

## Авторская справка:

Гусманова Полина Сергеевна / Gusmanova Polina S;  
Пермская краевая детская клиническая больница / Perm Regional Children Hospital;  
e-mail: Gusmanova\_PS@inbox.ru  
Сергеевнин Виктор Иванович / Sergevnin Viktor I;  
Кафедра эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Росздрава / Perm State Medical Academy;  
e-mail: v.sv@mail.ru  
Хохряков Роман Валерьевич / Khokhryakov Roman V;  
Пермская краевая клиническая больница / Perm Regional Hospital;  
e-mail: khokhryakov\_rv@mail.ru  
Россия, г. Пермь, ул. Бр. Игнатовых, д. 21 а, кв. 68, индекс 614066, Russia, Perm, street Br. Ignatovich 21 A – 68, 614066  
Маркович Нина Ивановна / Markovitch Nina I;  
Министерство здравоохранения Пермского края, Ministry of Health Perm;  
Мезенцев Максим Юрьевич / Mezentssev Maksim Y;  
Городская больница №21 / Hospital №21;  
e-mail: mez1@yandex.ru  
Токмакова Ольга Геннадьевна / Tokmakova Olga G;  
Детская клиническая больница №1 / Children Hospital №1;  
Букина Екатерина Викторовна / Byukina Ekaterina V;  
Детская клиническая больница №1 / Children Hospital №1;

Новопольцева Е.Г., Воробьева В.А., Овсянникова О.Б., Тумакова Н.Б., Соловьева Е.Н.  
**ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ДИАДЫ МАТЬ — НЕДОНОШЕННЫЙ РЕБЕНОК ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ», г. Нижний Новгород

**Резюме.** Обследовано 105 пар мать – недоношенный ребенок. У матерей обследованных детей выявлено увеличение объема щитовидной железы на фоне относительной гипотироксинемии, что свидетельствует о значительной функциональной нагрузке и возможном снижении адаптационных возможностей ЩЖ, что сопровождалось повышением частоты осложненного течения беременности и родов, а также способствовало реализации внутриутробных инфекций у детей. У детей с манифестными формами ВУИ отмечались достоверно высокие показатели ТТГ и Т4, что может быть связано с внутриутробной стимуляцией инфекционными агентами и нарушением конверсии Т4 в более активный Т3 на периферии.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, щитовидная железа, внутриутробные инфекции.

Щитовидная железа (ЩЖ) является центральным звеном в регуляции взаимодействия двух подсистем – организма матери и плода. Даже в условиях достаточного потребления йода беременность приводит к той или иной степени эндогенно обусловленной йодной недостаточности, которая благодаря физиологической адаптации компенсируется. Когда потребление йода в дефиците, на смену физиологической адаптации приходят патологические изменения, приводящие к “избыточной” хронической стимуляции ЩЖ. Данная ситуация чревата последствиями как для матери, так и для плода [2, 3, 5, 8, 11, 13, 14].

Существующая последовательность в формировании и развитии гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы, начиная с внутриутробного и заканчивая постнатальными периодами, предопределяет возможность возникновения значительных отклонений в процессе гормонообразования и, как следствие, функционирования различных органов и систем, особенно у незрелых и недоношенных детей [1, 4, 6, 7, 11]. Известно влияние тиреоидных гормонов на белковый обмен, формирование иммунной системы (в том числе синтез иммуноглобулинов), дифференцировку и созревание нервной системы, а также на процессы синтеза сурфактанта и т.д. В то же время, различные факторы: гипоксия, асфиксия, внутричерепные кровоизлияния, анемии, респираторный дистресс–синдром, интоксикация при инфекционно–воспалительных заболеваниях могут оказывать влияние на состояние оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа у новорожденных детей, что проявляется снижением тиреоидных гормонов и повышением уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови [1, 2, 6, 8]. Подобные изменения чаще являются транзиторными, т.е. проходящими и трактуются в современной литературе как субклинический гипотиреоз или транзиторная минимальная тиреоидная недостаточность [4, 7]. Среди новорожденных детей группу риска по развитию транзиторной минимальной тиреоидной недостаточности составляют недоношенные, дети с низким весом при рождении, новорожденные с внутриутробными вирусно–бактериальными инфекциями, от матерей с эндемичным зобом и не получавшие во время беременности профилактику, новорожденные от матерей с заболеваниями щитовидной железы [8, 9, 10, 12]. Это и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** Оценить функциональное состояние системы гипофиз–щитовидная железа диады мать–недоношенный ребенок с внутриутробной инфекцией по уровню тиреоидных гормонов в крови и грудном молоке и обосновать целесообразность корректирующих мероприятий выявленных нарушений.

**Материалы и методы:** изучено состояние системы гипофиз – щитовидная железа у недоношенных детей с перинатальными инфекциями и их матерей в течение первых двух месяцев жизни. Тиреоидный статус диады мать–ребенок исследовали клинически, лабораторно по уровню тиреоидных гормонов (Т3, Т4, ТТГ) в крови и молоке (иммунофлуоресцентным методом с использо-

ванием реактивов “DELFIА Neonatal hTSH” фирмы “Wallak” (Финляндия)), а также с помощью инструментальных методов (УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) у матерей с определением объема (на аппарате “АЛОКА SSD – 1400”). Исследование проведено на базе педиатрического отделения совместного пребывания «Мать и дитя» для выхаживания новорожденных детей и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГУ «НОДКБ» (гл. врач Кадников О.Ю.).

Достоверность полученных данных оценивали с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, хи–квадрат. Различия считались достоверными при менее 5% ( $p < 0,05$ ). Для выявления взаимосвязи изучаемых показателей между собой использовали метод линейной регрессии и корреляции с расчетом коэффициента парной корреляции, метод ранговой корреляции Спирмена с помощью специальной программы “BIOSTAT” на компьютере IBM–совместимом с персональным компьютером при помощи прикладных пакетов Microsoft Word 6.0 и Microsoft Excel 5.0 для Windows 997.

Всего обследовано 105 пар мать – недоношенный ребенок. Среди новорожденных 59 – девочек и 46 – мальчиков. В зависимости от реализации инфекции или ее отсутствия выделено три группы. В первую группу вошли дети с манифестными формами внутриутробных инфекций (ВУИ) – 35 недоношенных, средний гестационный возраст  $31,46 \pm 0,59$  недель ( $M \pm m$ ). В структуре инфекционно–воспалительных заболеваний у детей преобладали локализованные формы: у 6 детей (17,1 %) – поражения кожи и пупочной ранки, слизистых и их сочетание, пневмония – у 19 (54,3 %), у оставшейся части детей инфекция носила генерализованный характер: с преимущественным поражением ЦНС – менингит / менингоэнцефалит – у 4 (11,4 %), печени (гепатит – у 2 (5,7 %)), сердца (кардит – у 1 (2,9 %)). Среди этиологически значимых возбудителей были верифицированы – *Mycoplasma hominis* у 12 новорожденных (34,3 %), *Cytomegalovirus* у 6 детей (17,1 %), *Chlamidia tr.* – у 3 новорожденных (8,6 %), *Toxoplasma gondii* – у 2 новорожденных (5,7 %), *Hepatitis B virus* – у 2 (5,7 %), грибы рода *Candida* – у 3 детей (8,6 %), из них микст–инфекции диагностированы у 5 новорожденных (14,3%), у 7 (20 %) недоношенных заболевание было обусловлено условно–патогенной флорой. Вторую группу составили дети с субклиническим течением ВУИ (40 недоношенных, среди них мальчиков 14, девочек – 26, средний гестационный возраст –  $31,0 \pm 0,52$  недели гестации). Все недоношенные этой группы имели высокий риск внутриутробного инфицирования (3–4 фактора риска), у 13 (32,5 %) детей из различных биотопов методом ПЦР выделены ДНК/РНК возбудителей. При этом клинико – лабораторные признаки реализации инфекции отсутствовали. Третья группа – условно здоровые недоношенные новорожденные (30 детей, без инфекционно–воспалительных заболеваний, родившихся с показателями физического развития, соответствующими гестационному возрасту). Из них мальчиков – 14, девочек – 16. Средний гестационный возраст –  $32,4 \pm 0,5$  недели. Показатели этих детей использованы в качестве условной “нормы” для детей 1–й и 2–й групп.

Параллельно обследовано 44 матери на 3 – 4 неделе после родов. Исходя из наличия инфекции или инфицированности у новорожденных, их матери разделены также на 3 группы. В первую группу вошли 18 женщин (матери детей с манифестными формами ВУИ), во вторую – 21 женщина (матери детей с высоким риском реализации ВУИ), в третью – 15 матерей, дети которых находились в стационаре на этапе выхаживания по поводу низкой массы тела, без клинико–лабораторных признаков инфекции.

Возраст матерей колебался от 15 до 42 лет. Обращало на себя внимание, что подавляющее большинство женщин были активно фертильного возраста. В 1–й группе (матери детей с ВУИ) средний возраст составил  $26,41 \pm 1,23$  года (min–19, max–42 года), во 2–й группе (матери новорожденных группы высокого риска реализации ВУИ) –  $24,34 \pm 1,18$  года (min – 15, max – 39

Средние показатели объема щитовидной железы у наблюдаемых матерей

| Объем ЩЖ,<br>(см х3) | Группы                               |                                      |                                    |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|                      | 1 группа (N=18)                      | 2 группа (N=21)                      | 3 группа (N=15)                    |
| Норма                | 27,8% $\bar{V}_{ср.} = 15,6 \pm 2,5$ | 61,9% $\bar{V}_{ср.} = 14,3 \pm 2,8$ | 80% $\bar{V}_{ср.} = 13,8 \pm 3,6$ |
| увеличение до 15 %   | 22,2% $\bar{V}_{ср.} = 21,7 \pm 1,4$ | 38,1% $\bar{V}_{ср.} = 21,6 \pm 1,8$ | 20% $\bar{V}_{ср.} = 20,3 \pm 2,1$ |
| увеличение более 15% | 50% $\bar{V}_{ср.} = 24,2 \pm 1,12$  | 0%                                   | 0%                                 |

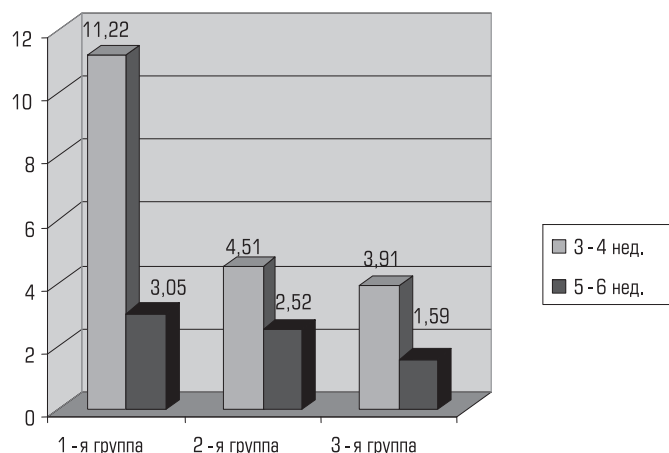


Рис. 1. Динамика содержания ТТГ в крови недоношенных (мМЕ/л).

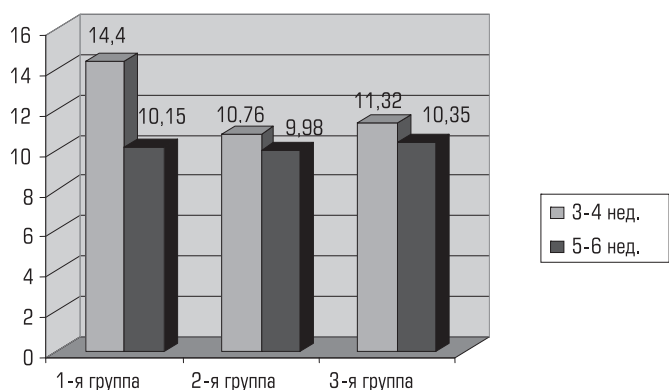


Рис. 2. Динамика содержания Т4 в крови недоношенных (пмоль/л).

лет), в 3-й группе (контроль) –  $23,2 \pm 0,54$  года (min – 18, max – 28 лет) соответственно. Старше 30 лет было 32% матерей, моложе 18 лет – 5%.

Анализ анамнестических данных показал, что данная беременность была первой у 38,8% матерей детей с ВУИ (1-я группа), у 38,1% матерей детей с субклиническими формами ВУИ (2-я группа) и у 80% матерей контрольной группы (3-я группа). Осложнения беременности и родов наблюдались у 94,4% матерей детей с манифестирующими ВУИ, 76,2% матерей детей 2-й группы и 40% женщин в группе контроля ( $p < 0,05$ ). С высокой частотой у матерей 1-й группы регистрировались такие состояния как: выкидыши ( $p < 0,05$ ), угроза прерывания беременности ( $p < 0,05$ ), анемия ( $p < 0,03$ ), острые и обострение хронических инфекций во время беременности (пиелонефрит и др.) ( $p < 0,03$ ).

Все женщины поступили в стационар из эндемичных по йоду районов, однако йодной профилактики препаратами йода не получали. В исследуемых группах увеличение объема ЩЖ (по данным ультразвукового исследования) достоверно чаще встречалось у матерей 1 группы (72,2%) по сравнению с показателями у женщин 2-й и 3-й групп (38% и 20% соответственно), ( $p < 0,05$ ). Известно, что беременность сопровождается нарастанием йодного дефицита и увеличением нагрузки на щитовидную железу (ЩЖ) матери и плода, следствием чего может быть компенсаторное увеличение ЩЖ. Повышенная нагрузка снижает адаптационные возможности ЩЖ, способствуя развитию разного спектра нарушений нормального течения беременности, роста и развития плода, здоровья новорожденного.

**Результаты исследования:** при исследовании уровня Т4 в крови матерей средние показатели во всех группах приближались к нормальному уровню и составили соответственно в 1-й группе –  $8,29 \pm 1,05$  пмоль/л, во 2-й группе –  $12,63 \pm 1,31$  пмоль/л, в 3-й группе –  $13,58 \pm 0,79$  пмоль/л. Показатели Т4 в крови матерей 1-й группы (матери детей с ВУИ) были достоверно ниже, чем во 2-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й группах ( $p < 0,05$ ). Анализ данных уровня ТТГ в крови матерей показал, что наиболее высокие показатели выявлены у женщин 1-й группы и составили –  $1,56 \pm 0,52$  мМЕ/л, по сравнению с показателями во 2-й и 3-й группах ( $1,08 \pm 0,33$  мМЕ/л и  $1,01 \pm 0,72$  мМЕ/л соответственно), хотя достоверных отличий не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

При анализе уровня гормонов в молоке были выявлены существенные отличия между показателями уровня Т4 в наблюдаемых группах: в порциях молока матерей детей с ВУИ уровень Т4 был достоверно выше, чем у матерей детей высокого риска реализации инфекции и матерей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). При анализе уровня ТТГ достоверно высокие показатели отмечались в порциях молока женщин 1-й группы (дети с ВУИ) –  $1,97 \pm 0,72$  мМЕ/л по сравнению с показателями во 2-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й группах ( $p < 0,05$ ). Важно отметить, что при сопоставлении показателей уровня Т4 в крови матерей и молоке содержание Т4 в женском молоке составляет в 1-й группе 71% от уровня этого гормона в крови, а во 2-й и 3-й группах – около 20%. Таким образом, недоношенные дети с инфекционно-воспалительным заболеванием, находящиеся на грудном вскармливании получают большее количество тиреоидных гормонов через материнское молоко, нежели дети 2-й и 3-й групп.

Оценка показателей тиреоидного профиля у новорожденных проводилась в динамике: на 3–4 и 5–6 неделях жизни. Установлено, что у недоношенных детей с ВУИ уровень ТТГ на 3–4-й неделях жизни был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) и составил в среднем –  $11,22 \pm 3,05$  мМЕ/л по сравнению с показателями у инфицированных детей и в группе контроля (во 2-й группе –  $4,51 \pm 0,84$  мМЕ/л и в 3-й группе –  $3,91 \pm 0,71$  мМЕ/л соответственно) (таблица 1). При анализе уровня Т4 на 3–4 неделях жизни в крови новорожденных отмечено, что его уровень находился в пределах возрастной нормы во всех группах, однако у детей с локализованными формами ВУИ данный показатель был достоверно выше, чем у инфицированных новорожденных и детей группы контроля. Выявлено, что новорожденные с сепсисом и дети с локализованными формами ВУИ тяжелого течения имели низкие показатели Т4 на фоне нормального уровня ТТГ. Динамическое наблюдение за уровнем гормонов в крови новорожденных показало, что у недоношенных детей с ВУИ имела место более медленная нормализация уровня ТТГ – к 5–6 неделям жизни, а показатели Т4 имели четкую тенденцию к снижению во всех трех группах, но в большей степени – у детей с ВУИ ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем Т4 в крови матерей детей с манифестными формами ВУИ и молоке ( $r = -0,605$ ,  $p = 0,042$ ). В свою очередь, уровень Т4 в молоке находится в прямой корреляционной зависимости с уровнем Т4 в крови недоношенных новорожденных ( $r = 0,673$ ,  $p = 0,004$ ), показатели ТТГ также имели прямую корреляционную зависимость ( $r = 0,480$ ,  $p = 0,005$ ).

Клинически у больных первой группы достоверно чаще выявлены тяжелое состояние при рождении ( $p < 0,05$ ), анемия смешанной этиологии ( $p < 0,05$ ), пролонгированная гипербилирубинемия ( $p < 0,05$ ), низкая прибавка массы тела ( $p < 0,01$ ) по сравнению с новорожденными контрольной группы. Изучение корреляционных связей между показателями тиреоидного профиля у матерей и их недоношенных детей показало, что функциональное состояние гипоталамо-тиреоидной системы у матерей во многом определяло состояние здоровья их детей, причем активное влияние материнских гормонов продолжается и после рождения, в случае кормления ребенка материнским молоком.



При устранении причин, вызвавших транзиторную гипотироксинемию (транзиторную минимальную тиреоидную недостаточность), в большинстве случаев она проходит самостоятельно. Исследования показали, что недоношенные новорожденные с ВУИ входят в группу высокого риска по развитию транзиторного гипотиреоза, что в значительной степени усугубляет течение основного заболевания и требует проведения лечебных корректирующих мероприятий. Целесообразность такого подхода подтверждается данными, свидетельствующими о достоверно более медленном становлении функции ЩЖ у незрелых детей с ВУИ. Известно, что обеспечивая ребенка дополнительным количеством гормонов, ЩЖ кормящей матери находится в состоянии функционального напряжения или срыва. Кроме того, при патологически протекающей беременности, заканчивающейся рождением недоношенного ребенка, резервные возможности ЩЖ и матери, и ребенка ограничены, что также диктует необходимость проведения коррекции выявленных нарушений. Требуется безусловного внимания и тот факт, что все исследуемые пары мать–дети – жители Нижегородской области, являющейся эндемичной по йоду.

#### Выводы:

1. Относительная гипотироксинемия, выявленная у женщин 1-й группы (матери детей с ВУИ), сопровождавшаяся увеличением объема щитовидной железы, свидетельствует о значительной функциональной нагрузке и возможном снижении адаптационных возможностей, что сопровождалось повышением частоты осложненного течения беременности и родов, а также способствовало реализации внутриутробных инфекций у детей.

2. При сравнительном анализе выявлено достоверное повышение уровня ТТГ и Т4 у детей с манифестными ВУИ в остром периоде заболевания. Не исключено, что высокие показатели Т4, на фоне гипертиреотропинемии связаны с внутриутробной стимуляцией инфекционными агентами и нарушением конверсии Т4 в более активный Т3 на периферии. Последующее снижение уровня Т4 (в большей степени у детей с ВУИ) на фоне нормализации клинических показателей может свидетельствовать не только об истощении тиреоидной системы, но в большей степени отражает фазовость гормональной адаптации недоношенного ребенка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Селищева Р. Ф., Петрук С. Н. Тиреоидная функция у новорожденных с низкой массой тела. // Педиатрия. – 1988. – № 2. – С. 14 – 22.
2. Виницкая И. Л. Состояние здоровья новорожденных от матерей с тиреоидной патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 1987.
3. Глиноер Д. // Тиреоид Россия. – 1997. – № 1. – С. 19 – 26.
4. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. Врожденный гипотиреоз у детей. – Метод. рекомендации. – М., 1999.
5. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика). – Метод. рекомендации. – М., 1999.
6. Касаткина Э. П. Превентивная эндокринология детского возраста. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. Приложение. М. – 1998. – 58 С.
7. Левченко И. А., Фадеев В. В. Субклинический гипотиреоз. // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48., № 2. – С. 1–8.
8. Правей Е. Б. Состояние тиреоидной системы у беременных женщин, матерей и новорожденных в условиях йод-дефицита. – Метод. рекомендации. – Томск, 1998.
9. Balabriga A., Brunser O. et al. Clinical nutrition of the young child. – New York, 1991. – Vol. 2.
10. DeLong G. H. Effects of nutrition on brain development in humans. // Am. J. Clin. Nutr. – 1993. Vol. 678. – P. 286 – 290.
11. Moscicka A., Gadzinowski J. The influence of iodine deficiency during pregnancy of fetal and neonatal development. // Ginekol. Pol. . – 2001; 72 (11): 908 – 16.
12. Parazzini M., Ravazzani P., Medaglioni S. Click-evoked otoacoustic emissions recorded from untreated congenital hypothyroid newborns. // Hear Res 2002 Apr. ; 166(1–2): 136 – 42.
13. The thyroid and iodine // Merk European Thyroid Symposium, Warsaw, May 16 – 18. Eds. J. Nauman, D. Clinoyer et al. – Warsaw. – P. 207.
14. Vitti P., Rago T., et al. Iodine deficiency disorders in Europe. // Public. Health Nutr. – 2001; 4 (2B): 529 – 35.

*E.G. Novopolceva, V.A. Vorobieva,  
O.B. Ovsianikova, N.B. Tumakova,  
E.N. Solovieva*

## FEATURES THYROID HORMONE STATUS IN MOTHERPRETERM INFANTS DYAD WITH CONGENITAL INFECTIONS

**Abstract.** Authors examined 105 dyad of mother–preterm infants. Mothers had relative hypothyroxinemia and rising thyroid volume, these changes is evidence of significant functional load and potential decrease ability for adaptation. These changes correlate with increasing frequency complicated pregnancy, delivery and realization of risk of congenital infections. Infants with acute manifestation of congenital infections had reliable increase TTG and T4. It is not inconceivable that high T4 and TTG together concerned with intrauterine stimulation by anti-infectious antibodies and breacing peripheral conversion T4 via more active T3. Decrease T4 level (more

Significant in infants with congenital infections combined with normalization clinical conditions can be evidence as emaciation of thyroid functions, as (more likely) phase hormone adaptation of preterm infant.

**Key words:** preterm infant, thyroid, intrauterine infections

#### Авторская справка.

Новопольцева Екатерина Геннадьевна / Novopolceva Ecaterina G.

Воробьева Валентина Андреевна / Vorobieva Valentina A.

Овсянникова Ольга Борисовна / Ovsianikova Olga B.

Тумакова Нина Борисовна / Tumakova Nina B.

Соловьева Елена Николаевна / Solovieva Elena N.

e-mail: dr\_soloveva@mail.ru,

603104 Нижний Новгород, ул. Медицинская, д. 3а, ком. 42,

Nizhny Novgorod, Medicinskaya, 3a, k. 42.

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ и СР

РФ», г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1.

Nizhny Novgorod State Medical academy, Minina, 10/1. Department of  
pediatrics and neonatology IPO.

## ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Уральская Государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

**Резюме.** Кардиальные факторы являются основной причиной развития послеоперационных осложнений у геронтологических пациентов, страдающих хронической ишемией нижних конечностей. Для оценки рисков оперативного лечения с 2003 года внедрены балльные шкалы, рекомендованные Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов. У больных с повышенным и высоким риском хирургического вмешательства проводилась предоперационная подготовка в условиях специализированного терапевтического отделения. Для оценки ее эффективности у 41 геронтологического пациента проведено динамическое исследование показателей систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. В ходе исследования установлено, что адекватная предоперационная подготовка в 95,1% случаев приводит к снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов в системе крови с тенденцией к повышению уровня ферментов антиоксидантной защиты, что совпадает с клиническим улучшением состояния геронтологических больных. Внедрение такой системы оценки факторов риска, их адекватная коррекция позволили снизить число послеоперационных кардиальных осложнений с 12% до 6,9%, при этом летальность с 5,5% сократилась до 0%.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия нижних конечностей, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Традиционно, у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) исследуется лишь липидный спектр крови, изменения в котором являются патогенетическим механизмом, запускающим развитие типичных изменений в стенке сосудов. Однако, по данным некоторых авторов [6, 7], развитие и течение полиорганного атеросклероза различно у больных разного возраста и зависит от длительности заболевания. Если среди пациентов молодого и среднего возраста в формировании и развитии атеросклероза прослеживается ведущая роль дислипидемий и сосудистой реактивности, то в пожилом и старческом возрасте значение данного фактора падает. У геронтологических пациентов ведущую роль в прогрессировании атеросклеротического процесса играет именно фактор эндогенной интоксикации, которая определяется увеличением уровня содержания среднемолекулярных пептидов в крови и провоцирует процессы патологического старения. Это предположение легло в основу одной из множества гипотез старения – свободнорадикальной теории, связывающей причины возрастных изменений с накоплением молекулярных повреждений свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 4, 5, 7, 15, 17].

Свободнорадикальное окисление липидов является сложным, многостадийным процессом. В качестве субстратов ПОЛ выступают преимущественно ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов биологических мембран. Активатором ПОЛ служат свободнорадикальные формы кислорода, образующиеся при одноэлектронном восстановлении или одноэлектронном переносе в ферментативных и неферментативных реакциях [1, 2, 3]. В результате реакций последовательно образуется широкий спектр продуктов: свободнорадикальные интермедиаты ПОЛ, продукты начального этапа окисления липидов, а также промежуточные или вторичные соединения и конечные продукты ПОЛ [7, 11, 16]. Сами по себе свободные радикалы, перекиси крайне токсичны; они окисляют фосфолипиды и белки клеточных мембран, нарушая их целостность, инактивируют клеточные и мембранные ферменты [10, 15, 17]. Участию механизмов ПОЛ в процессе возрастной инволюции оценивается неоднозначно, хотя при старении зарегистрировано увеличение содержания некоторых продуктов ПОЛ, которым отводится центральная роль в инициации возрастных изменений [16, 17]. Процессы ПОЛ протекают во всех клетках, однако наиболее мощным генератором свободных радикалов служат лейкоциты, тромбоциты, а также гепатоциты [14]. Регуляция свободнорадикального окисления обеспечивается в клетке системой антиоксидантной защиты (АОЗ), которая включает несколько элементов, ингибирующих процессы образования свобод-

ных радикалов или инактивирующих продукты перекисного окисления. К факторам, защищающим органы и ткани от избыточного перекисного окисления, относятся ферментные системы, основные из которых: супероксиддисмутаза, превращающая супероксидные радикалы кислорода в перекись водорода; каталаза, разрушающая перекись водорода; пероксидаза, инактивирующая перекиси липидов с использованием восстановленного глутатиона, а также глутатионредуктаза, церулоплазмин и некоторые другие [1, 2, 16].

В норме, благодаря суммарной АОЗ тканей, ПОЛ поддерживается в организме на достаточно низком уровне. Интенсификации процессов ПОЛ могут способствовать нарушения в системе естественной АОЗ [8, 16]. Многие заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются активацией ПОЛ, или же активация ПОЛ служит звеном их патогенеза [9, 16]. Большую часть имеющейся полиорганной патологии у геронтологических пациентов определяет и усугубляет высокий уровень ПОЛ в периферической крови [16]. В настоящее время клинический опыт и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в формировании сердечно-сосудистой патологии и о необходимости его ранней, планомерной антиоксидантной коррекции у пациентов с ХИНК, что необходимо, в том числе, и в процессе предоперационной подготовки геронтологических пациентов к ангиохирургическим вмешательствам [14].

**Цель работы** – изучить влияние предоперационной коррекции сопутствующей патологии на активность системы ПОЛ и АОЗ, частоту развития кардиальных осложнений у геронтологических пациентов с ХИНК.

### Материалы и методы

В представленное исследование был включен 41 пациент пожилого и старческого возраста с диагностированной ХИНК и наличием показаний к хирургическому лечению. Средний возраст составил  $63,5 \pm 2,83$  лет. Мужчин было 38 (92,8%), женщин – 3 (7,2%). Степень ишемии конечности оценивалась по классификации А.В. Покровского (1979) в модификации Европейского консенсуса (1992): у 17 пациентов (41,5%) – 2Б степени, у 9 (21,9%) – 3 степени и у 15 (36,6%) – 4 степени.

У всех больных имелись сопутствующие заболевания внутренних органов, нередко сочетанные. Основные варианты выявленной сопутствующей патологии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика сопутствующей патологии геронтологических пациентов, подвергнутых исследованию ПОЛ

| Сопутствующая патология               |                                | n  | %    |
|---------------------------------------|--------------------------------|----|------|
| Сердечнососудистая                    | а) АГ                          | 37 | 90,2 |
|                                       | б) хроническая ИБС             | 41 | 100  |
|                                       | в) инфаркт миокарда в анамнезе | 9  | 22   |
|                                       | г) нарушение сердечного ритма  | 16 | 39   |
| Перенесенное ОНМК                     |                                | 3  | 7,3  |
| Бронхолегочные заболевания            |                                | 16 | 39   |
| Заболевания желудочнокишечного тракта |                                | 15 | 36,6 |

Как видно из данных, представленных в таблице 1, чаще всего у этих пациентов встречались сердечно – сосудистые заболевания.

Для оценки рисков оперативного лечения использовались балльные шкалы, рекомендованные Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов. Исследование ПОЛ и АОЗ выполнялось геронтологическим пациентам, у которых суммарный риск оценивался в 5 и более баллов, при этом на кардиальный статус и артериальную гипертензию отводилось не менее 3 баллов. Предоперационная подготовка проводилась в условиях профильного терапевти-

Таблица 2

Основные группы лекарственных средств, используемых в процессе предоперационной подготовки

| Препарат  | Колво больных n % |
|---|-------------------|
| Бетаадреноблокаторы (карведилол, метопролол)                    | 21 51,3%          |
| Ингибиторы АПФ (эналаприл, диротон)                             | 25 60,1%          |
| Антагонисты кальция (верапамил, амлодипин)                      | 13 31,7%          |
| Нитраты (ретардные формы)                                       | 19 46,3%          |
| Сердечные гликозиды (дигоксин)                                  | 6 14,6%           |
| Диуретики (гидрохлортиазид, верошпирон, арифон)                 | 28 68,3%          |
| Блокаторы протонной помпы или H <sub>2</sub> гистаминоблокаторы | 12 29,3%          |
| Ингаляционные бета 2агонисты и бронхолитики                     | 4 9,8%            |

ческого отделения. Исследование состояния ПОЛ сыворотки крови проводилось на базе лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн. Контроль показателей ПОЛ и АОЗ плазмы исследован в динамике на 1 и 4 сутки лечения в стационаре. Проанализированы показатели суммарной хемилюминесценции – светосуммы и амплитуды, содержание диеновых конъюгат (непосредственного маркера степени ПОЛ в организме) по методу И.Д. Стальной в модификациях А.П.Ястребова и В.Н. Мещанинова. Также оценивалась активность ферментов АОЗ – каталазы, пероксидазы. Активность пероксидазы определяли по методу Т. Попова, Л. Нейковской [12]. Активность каталазы определяли по методу Баха-Зубковой [16]. Содержание общих липидов определяли стандартным методом по калибровочной кривой и выражали в граммах на литр (г/л). Учитывая способность эритроцита в определенных условиях, к числу которых относят активацию ПОЛ и ослабление антиокислительной активности, подвергаться гемолизу, изучена также перекисная и осмотическая резистентность эритроцитов [13]. Изучено также содержание среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови, что является ориентировочным показателем степени эндогенной интоксикации. Метод основан на изменении оптической плотности сыворотки, оцениваемой на спектрофотометре. Определение содержания общего белка сыворотки крови проводилось по биуретовому методу с использованием стандартных наборов реактивов «Реакомплекс ДИА-М».

Параллельно с исследованием систем ПОЛ/АОЗ плазмы, у геронтологических пациентов также оценивались такие показатели, как систолическое и диастолическое давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, ударный объем сердца и фракция выброса.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ Primer of Biostatistics Version

4,03 by Stanton A.Glanz. Сравнение средних значений проводилось с помощью парного критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В профильном терапевтическом отделении пациенты получали лечение, направленное на коррекцию выявленных соматических расстройств. Основные группы препаратов, использованных в предоперационной терапии представлены в таблице 2.

Согласно данным из таблицы 2, наиболее часто применялись в предоперационной подготовке препараты для коррекции сердечно-сосудистых расстройств и артериальной гипертензии, что объяснимо характером сопутствующей патологии геронтологических пациентов.

Динамику показателей ПОЛ и АОЗ крови под влиянием проводимой терапии сопутствующих заболеваний отражает таблица 3.

Как следует из таблицы 3, у обследованных больных при поступлении наблюдалось состояние окислительного стресса, выражающееся в увеличении концентрации продуктов ПОЛ и снижении мощности антиоксидантной системы. Величина светосуммы индуцированной хемилюминесценции обратно пропорциональна общей антиокислительной активности плазмы крови: жирорастворимых антиоксидантов в составе липопротеидов, водорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов, а также плазменной активности антиоксидантных ферментов, имеющих тканевое происхождение. Так, например, концентрация диеновых конъюгат была высокой. Наиболее очевидной причиной этого, по всей вероятности, была гиперлипидемия, хотя количество общих липидов в результате «стартовой» терапии снизилось. Уровень общего белка, напротив, не изменился. Активность антиоксидантных ферментов каталазы и пероксидазы обнаруживала тенденцию к повышению, не достигая при этом степени статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Обращает на себя внимание снижение перекисной и осмотической резистентности эритроцитов, причем в большей степени – снижение перекисной резистентности ( $p < 0,05$ ). Вероятно, данную ситуацию можно трактовать, как следствие уменьшения общей перекисной активности сыворотки крови.

На основании динамики ПОЛ и показателей АОЗ можно косвенно судить о тяжести состояния пациента и динамике в ходе лечения. Снижение интенсивности ПОЛ и повышение антиокислительной активности плазмы у подавляющего ( $p < 0,05$ ) большинства больных ( $n=39$ ; 95,1%) выразилось в уменьшении количества жалоб, снижении средних цифр систолического и диастолического АД, ЧСС в сравнении с исходными данными, что подтверждено клиническим улучшением и ультразвуковыми данными.

Динамика показателей макрогемодинамики отражена в таблице 4.

Таблица 3

Усредненные показатели ПОЛ/АОЗ в динамике

| Показатели   | M ± m при поступлении | M ± m на 4е сутки | Разницев % |
|--|-----------------------|-------------------|------------|
| Светосумма отн. Ед. (норма 65827376 отн.ед.)                       | 8925 ± 404            | 5 634,00 ± 333    | 37*        |
| Амплитуда отн. ед. (норма 5468 отн.ед.)                            | 75 ± 4                | 52,00 ± 4         | 31*        |
| Светосумма отн. Ед./общ.белок (норма 86,8102,8 отн.ед.)            | 124,5 ± 7,3           | 79,0 ± 5,1        | 37*        |
| Светосумма отн.ед./общ.липиды (норма 1391714309 отн.ед.)           | 19436 ± 1466          | 14536,00 ± 1129   | 25*        |
| Амплитуда отн.ед./общ.белок (норма 0,800,84 отн.ед.)               | 1,05 ± 0,06           | 0,73 ± 0,07       | 30*        |
| Амплитуда отн. ед./общ.липиды (норма 117,4128,3 отн.ед.)           | 165 ± 13              | 135,00 ± 12       | 18*        |
| Диеновые конъюгаты сывор. крови (норма 1,5481,750 мкмоль/мл сыв.)  | 2,255 ± 0,249         | 1,626 ± 0,188     | 28*        |
| Диеновые конъюгаты/общ. липиды (норма 3,3023,365)                  | 4,50 ± 0,65           | 3,79 ± 0,37       | 16*        |
| Резистентность Эр. Перекисная (норма 0,210,2 % гемолиза)           | 1,9 ± 0,3             | 1,2 ± 0,3         | 37*        |
| Резистентность Эритроцитов Осмотическая (норма 0,59,13 % гемолиза) | 5,01 ± 0,47           | 4,70 ± 0,42       | 6**        |
| Каталаза цельной крови (норма 0,3371,350 мккат./г Hb)              | 3,28 ± 0,13           | 3,52 ± 0,16       | +7**       |
| Пероксидаза цельной крови (норма 2079,7 мккат./г Hb)               | 46,20 ± 2,03          | 47,00 ± 1,76      | +2**       |
| Средние молекулы сыв.крови (0,2750,295 отн.ед.)                    | 0,340 ± 0,008         | 0,248 ± 0,009     | 27*        |
| Средние молекулы/общ.белок (норма 0,0030,004 отн.ед.)              | 0,0054 ± 0,0007       | 0,0034 ± 0,0001   | 37*        |
| Средние молекулы/ общ.липиды (норма 0,5570,598 отн.ед.)            | 0,7254 ± 0,0364       | 0,6345 ± 0,0358   | 13**       |
| Общий белок сыворотки (норма 6485 г/л)                             | 74 ± 1                | 73 ± 1            | 1**        |
| Общ.липиды сыворотки (0,4600,530 отн.ед.)                          | 0,523 ± 0,031         | 0,426 ± 0,023     | 19**       |

Примечание: в этой и следующих таблицах \* – стандартная ошибка  $< 0,05$ , \*\* – стандартная ошибка  $> 0,05$



Сравнительные показатели гемодинамики на 1-е и 4-е сутки лечения

|   | 1е сутки(М±m) | 4е сутки (М±m) | Разница в % |
|---|---------------|----------------|-------------|
| ЧСС (уд/мин.; норма 60-85)              | 69,44±1,78    | 64,25±1,66     | 7,5 **      |
| Ударн. объем сердца (мл; норма 58,4136) | 77,55±3,89    | 81,41±3,71     | +4,9**      |
| Фракция выброса (%; норма 57,471,3)     | 68,27±0,73    | 67,62±0,64     | 0,9**       |
| САД (мм рт. ст.; норма 120/140)         | 168,51±3,42   | 141,97±2,85    | 16*         |
| ДАД (мм рт. ст.; норма 70-85)           | 87,82±1,70    | 78,09±1,25     | 10**        |

Согласно данным, представленным в таблице 4, в ходе предоперационной терапии достигнуто снижение ЧСС, АД, фракции выброса, увеличение ударного объема сердца, однако статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) отмечены только в динамике систолического давления. Необходимо отметить, что целью нашего лечения было не приведение АД к нормальным величинам, что может быть опасным у пожилых пациентов из-за возможного снижения мозговой перфузии, а в большей степени профилактика избыточных гипертензивных реакций и защита миокарда от гипоксии.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании систем ПОЛ и АОЗ, после проведения предоперационной подготовки были оперированы.

Виды примененных оперативных вмешательств указаны в следующей таблице.

Таблица 5

Виды выполненных операций у пациентов с исследованием ПОЛ и предоперационной подготовкой

| Виды операции                              | Число больных = 41 % |
|--|----------------------|
| Аортобифemorальное шунтирование            | 8 19,5%              |
| Аортобедренное шунтирование                | 10 24,4%             |
| Подвздошнобедренное шунтирование           | 11 26,8%             |
| Поясничная симпатэктомиа + ревизия артерий | 12 29,3%             |

Как следует из данных, представленных в таблице 5, пациентам после предоперационной подготовки и исследования систем ПОЛ и АОЗ крови в 70,7% были выполнены реконструктивные и в 29,3% случаев нереконструктивные вмешательства. Поясничная симпатэктомиа выполнялась больным, у которых после ревизии артерий было принято решение о невозможности выполнения реконструктивной операции в связи с выраженным и протяженным кальцинозом сосудов.

В послеоперационном периоде лишь у 1 из пациентов, подвергнутых углубленному изучению системы ПОЛ/АОЗ (2,4%), развилось послеоперационное кардиальное осложнение – пароксизм мерцательной аритмии, который был купирован с помощью медикаментозных средств.

Специализированная предоперационная подготовка для геронтологических пациентов с повышенным и высоким риском оперативного лечения была внедрена в нашей работе с 2003 года. До внедрения такой системы ведения больных, частота наблюдавшихся послеоперационных кардиальных осложнений составляла 12%, при этом в 5,5% случаев они привели к летальному исходу. С 2003 года, когда пациенты с повышенным и высоким риском стали получать предварительное лечение на дооперационном этапе, частота развития кардиальных осложнений у данной группы больных снизилось до 6,9%, при этом летальных случаев не отмечено.

#### Выводы

Таким образом, на фоне адекватного предоперационного лечения в 95,1% случаев происходит существенное снижение интенсивности процессов ПОЛ в системе крови с тенденцией к повышению уровня ферментов антиоксидантной защиты, что совпадает с клиническим улучшением состояния геронтологических больных. Этот позитивный процесс отмечается при разной степени выраженности исходных нарушений, хотя исходные значения показателей ПОЛ/АОЗ различны. Вероятно, что некоторые изменения в системах ПОЛ и АОЗ происходят еще и потому, что многие принимаемые пациентами препараты, обладая гипотензивными, антиангинальными, антиаритмическими свойствами, могут существенно изменять ход этих процессов в системе крови геронтологических пациентов даже в условиях предоперационного стресса. Так или иначе, но динамическое исследование состояния систем

ПОЛ и АОЗ в системе крови являются альтернативными лабораторными критериями для оценки тяжести сопутствующей патологии и эффективности коррекции существующих функциональных расстройств у геронтологических пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Анисимов В.Н. Эволюция концепций в геронтологии / В.Н. Анисимов, М.В. Соловьев. – С.–Пб.: «Эскулап», 1999. – С.130.
- 2 Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма [текст]: метод. рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – С.–Пб.: ИК «Фолиант». – 2000. – С.78.
- 3 Бышевский А.Ш. Биохимия для врача [текст] / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург: ИПП «Уральский рабочий», 1994. – С. 384.
- 4 Давиденкова Е.Ф. Показатели перекисного окисления крови при наследственной предрасположенности к атеросклерозу [текст] / Е.Ф. Давиденкова, М.Г. Шафран, Б.М. Векслер // Клиническая медицина, 1990. – Т. 68, №2 – С. 34–38.
- 5 Дильман В.М. Хронобиологические аспекты геронтологии и гериатрии [текст] // В кн.: Хронобиология и хрономедицина; под ред. Ф.И. Комарова. – М.: «Медицина», 1989. – С. 400.
- 6 Киртадзе Д.Г. Диагностика и выбор хирургического метода лечения окклюзионно-стенотических поражений брюшной аорты и ее ветвей у больных пожилого и старческого возраста // Дисс. на соискание ученой степени д. м. н. – Москва. – 1995. – С.83.
- 7 Ланкин В.З. Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза [текст] / В.З. Ланкин, А.М. Вихерт // Арх. патологии. – 1989. – № 1. – С. 80–84.
- 8 Мякотных В.С. Сравнительные аспекты монотерапии и полипрагмазии у пожилых больных [текст] / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова // Клиническая геронтология. – 2001. – Т. 7, №10. – С. 38–41.
- 9 Назар П.С. Перекисное окисление липидов у больных с различными формами артериальной гипертензии [текст] / П.С. Назар, Я.Д. Галицкий // Кровообращение. – 1988. – Т. 21, №4. – С. 16–19.
- 10 Обухова Л.К. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов [текст] / Л.К. Обухова, Н.М. Эммануэль // Успехи химии. – 1983. – Т. 52. – С. 353 – 372.
- 11 Перекисное окисление липидов и изменение липидных фракций плазмы крови у больных гипертонической болезнью [текст] / А.А. Сюрин, Г.В. Кобозев, Ю.И. Кулагин, А.Г. Сафронова, Е.И. Аникин, С.Б. Кабелюженко, В.С. Скоробацкий // Вопросы медицинской химии. – 1991. – Т. 37. №2. – С. 26–28.
- 12 Попов Т. Метод определения пероксидантной активности крови [текст] / Т. Попов, Л. Нейковская // Гигиена и санитария. – 1971. – №10. – С. 89–91.
- 13 Покровский А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов [текст] / А.А. Покровский, А.А. Аббаров // Вопросы питания. – 1964. – №6. – С. 44–49.
- 14 Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами [текст] / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин, В.Ю. Полумасков // Лечащий врач. – 2003. – №4 – С. 70 – 74.
- 15 Эммануэль Н.М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения [текст] / Н.М. Эммануэль // Известия АН СССР, серия Биология. – 1975. – №4. – С. 485 – 494.
- 16 Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст [текст] / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. – Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. – С. 220.
- 17 Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span [text] / D. Harman // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1994. – Vol. 717. – P. 1 – 15.

*Meschaninov V.N., Leschinskaya A.U.*  
**PROCESSES OF THE LIPID PEROXYDATION  
AND ANTIOXIDANT DEFENCE AS EFFEC-  
TIVENESS MARKER OF PREOPERATIVE  
PREPARATION IN GERONTOLOGICAL PA-  
TIENTS WITH THE CHRONICAL ISCHEMIA  
OF LOWER LIMBS**

**Abstract.** Cardial factors are the main reason of the development of the postoperative complications in gerontological patients with chronic ischemia of lower limbs. Scoring scales recommended by Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons were installed for risks evaluation of operative treatment since 2003. Patients with elevated and high risk of surgical intervention underwent preoperative preparation in conditions of specialised therapeutic department. The dynamic research of system indices of the lipid peroxidation and antioxidant defence was conducted in 41 gerontological patients for efficiency estimation. There was estimated that the adequate preoperative preparation leads to decreasing the rate intensity of the lipid peroxidation in the blood's system

with tendency of increasing the level of antioxidant defence enzyme in 95,1%, and it is congruent with clinical response of condition in gerontological patients. Implementation of such system of risk factors assessment and its adequate correction helped to decrease the number of cardial postoperative complications from 12% to 6,9%. The mortality was reduced from 5,5% to 0%.

**Key words:** chronic ischemia of lower limbs, lipid peroxidation, antioxidant defence.

Авторская справка.  
Мещанинов Виктор Николаевич – кафедра биохимии Уральской Государственной Медицинской Академии  
Meschaninov Victor N. – The Ural State Medical Academy, head of the biochemistry department

Лещинская Алла Юрьевна - Городская Клиническая Больница №14,  
Leschinskaya Alla U. – The State Hospital №14, doctor of the angiosurgical department

Russia, Ekaterinburg, Sovetskaya str. 56-4  
Phone: 8(343)352-83-87 mob. 89122650237  
e-mail: allales75@mail.ru

УДК 616.831-001:616.8-092:355.257.6

*Мякотных В.С., Бальберт А.А., Самойлова В.Н.*

**КЛИНИКОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОТДАЛЕННЫМИ  
ПОСЛЕДСТВИЯМИ СОВРЕМЕННОЙ БОЕВОЙ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, г. Екатеринбург

**Резюме.** С помощью методов магнитно-резонансной и компьютерной томографии (МРТ, КТ) головного мозга обследованы 202 участника боевых действий в Афганистане, Чеченской республике и других «горячих точках», страдающие отдаленными последствиями боевых закрытых черепно-мозговых травм (ЧМТ) с преобладающими клиническими синдромами: гипертензионно-гидроцефальным (n=96), психоорганическим (n=56), эпилептическим (n=50). Выявлено, что каждому определенному клиническому варианту отдаленных последствий ЧМТ соответствуют столь же определенные структурно-морфологические изменения головного мозга. При этом у больных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом преобладают признаки гидроцефалии и атрофические процессы в задней черепной ямке, в том числе в мозжечке; у больных с эпилептическим синдромом – гидроцефалия в сочетании с очаговыми изменениями в мозговом веществе; у пациентов с психоорганическим синдромом – атрофии подкорковых и мозжечковых структур и признаки снижения КТ-перфузии. Определенное значение в возникновении и развитии атрофических процессов в мозговой ткани имеет не только сама боевая ЧМТ, но и патогенетически связанная с ней и пребыванием в зоне боевых действий сопутствующая патология – посттравматическое стрессовое расстройство, сердечно-сосудистые заболевания, последствия перенесенных, особенно в Афганистане, тяжелых инфекций и интоксикаций. Выявленные особенности взаимоотношений клинических синдромов и нейровизуализационных изменений необходимо учитывать в процессе диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** боевая ЧМТ, клинический синдром, нейровизуализация.

Среди клинических синдромов отдаленного периода боевой закрытой ЧМТ выделяются поражения черепно-мозговых нервов, церебральный арахноидит, атрофия мозга, гидроцефалия, эпилептический синдром, паркинсонизм, вегетативная дистония и др. Прогрессирование последствий ЧМТ может проявляться различными вариантами деменции, эпилептическими изменениями личности [5–8], пограничными психопатологическими и эмоционально-личностными расстройствами: астеническими, психопатоподобными, фобическими, депрессивно-ипохондрическими [3,7,8], которые нередко выступают на первый план.

Один из важнейших патогенетических механизмов формирова-

ния последствий закрытой ЧМТ – нарушение ликвородинамики. Внутречерепная гипертензия травматического генеза, ликвородисциркуляторные нарушения являются частой причиной посттравматической головной боли, а гемодинамические нарушения у перенесших травмы коррелируют с ликвородинамическими [18]. Возникающая в результате травмы гидроцефалия является причиной развития атрофии элементов мозговой ткани, сморщивания и уменьшения мозгового вещества, расширения желудочковых и субарахноидальных пространств, чем в значительной степени объясняется раз-витие разнообразной психопатологической симптоматики последс-твий ЧМТ [4,8,14].

Результаты нейровизуализационных исследований [1,10,11,16,19] подтверждают незавершенность патологических процессов в отдаленном периоде ЧМТ. В оболочках и веществе мозга не только остаются стойкие изменения тканей и посттравматические дефекты, но и прогрессируют нарушения крово- и ликворобращения, приводящие к гипоксии тканей, частичной атрофии мозгового вещества, нарастающему фиброзу оболочек. Определяются структурные изменения в стволовых отделах мозга, в корково-подкорковых образованиях, гипоталамусе, гипофизе, чем и объясняется формирование нарушенной вегетативной, обменной и нейротропной регуляции.

Для правильной оценки состояния больного с последствиями закрытой ЧМТ и выбора оптимальной тактики лечения имеют значение современные методики нейровизуализации – компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ). В литературе имеется много работ, посвященных детальному описанию различных КТ и МРТ картин в острейший и острый период травмы, однако довольно редко подробно описываются структурные изменения головного мозга в отдаленный период ЧМТ, в частности боевой, при сопоставлении выявленных нейровизуализационных изменений с разными клиническими синдромами. Настоящая работа призвана восполнить этот пробел.

**Цель исследования** – показать зависимость патологических изменений на КТ, МРТ от клинических проявлений отдаленных последствий боевой закрытой ЧМТ, полученной в условиях современных войн, вооруженных конфликтов.

**Материал и методы исследования**

Обследованы 202 пациента, участники боевых действий в Афга-

Соотношение преобладающих клинических синдромов отдаленных последствий закрытой боевой ЧМТ и вариантов нейровизуализационных изменений

| Ведущие клинические синдромы последствий ЧМТ | Варианты нейровизуализационных изменений |      |   |      |                                       |     |                                    |      |                      |      |
|--|--|------|---|------|---------------------------------------|-----|------------------------------------|------|----------------------|------|
|  | наличие гидроцефалии                     |      | признаки атрофии червя и полушарий мозжечка |      | признаки атрофии подкорковых структур |     | очаговые изменения головного мозга |      | снижение КТ-перфузии |      |
|  | п  | %    | п   | %    | п                                     | %   | п                                  | %    | п                    | %    |
| гипертензионногидроцефальный (n=96)          | 81                                       | 84,4 | 46  | 47,9 | 4                                     | 4,2 | 7                                  | 7,3  | 17                   | 17,5 |
| психоорганический (n=56)                     | 24                                       | 42,9 | 18  | 32,1 | 5                                     | 8,9 | 23                                 | 41,1 | 15                   | 26,8 |
| эпилептический (n=50)                        | 19                                       | 38   | 26  | 52   | 16                                    | 32  | 5                                  | 10   | 24                   | 48   |

нистане, Чеченской республике и других «горячих точках», перенесшие боевые закрытые ЧМТ и имеющие клинические проявления отдаленных последствий травмы, приведшие к инвалидности 2–3 групп. В соответствии с тем или иным ведущим клиническим синдромом наблюдавшиеся больные были подразделены на 3 группы: 1-я – с преобладанием гипертензионно-гидроцефального синдрома (n=96, возраст 23–45 лет), 2-я – с преобладанием психоорганического синдрома (n=56, возраст 25–45 лет), 3-я – с преобладанием эпилептического синдрома (n=50, возраст 27–44 лет). Признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома присутствовали также у многих пациентов 2-й и 3-й групп, однако здесь данный синдром рассматривался как сопутствующий, не являясь причиной инвалидизации больных.

MPT головного мозга проводилась на аппарате «Образ-2» с напряженностью магнитного поля 0,14 Тесла. Оценивались показатели – наличие очаговых или диффузных изменений мозгового вещества, индекс передних рогов боковых желудочков (ИПР), индекс тел боковых желудочков (ИТЖ), индекс III-го желудочка (ИШЖ), средняя ширина мозговых борозд. Расчеты показателей были стандартными [12].

КТ и КТ-перфузия проводилась на спиральном томографе Siemens Emotion Duo. При простой КТ оценивались показатели, подбные MPT. При КТ-перфузии для получения функциональной информации о церебральном кровотоке вводился кратковременный болюс контрастного вещества (КВ) «Ультравист 300», во время прохождения которого можно получать повторяющийся через одинаковый промежуток времени срезы на одном уровне. Доза контраста 40 мл при длительности сканирования 40 секунд и частоте отображения – 1 изображение в секунду. Исследование базируется на теории разведения индикатора: после внутривенного введения болюса КВ денситометрические показатели головного мозга временно увеличиваются. Информацию о состоянии церебрального кровотока можно получить путем изучения распространенности и изменений плотности головного мозга в разные периоды времени. Параметры церебральной перфузии определяются при помощи различных математических алгоритмов и представляются в виде изображений с кодированными цветом параметрами. Основными параметрами являются следующие [17].

Церебральный кровоток (ЦК – Flow Perfusion CT). Параметр показывает количество крови, которое проходит через ткань мозга за определенное время; измеряется количеством миллилитров крови на 100 г ткани мозга в минуту. Нормальные значения ЦК находятся в пределах 50 – 80 мл. крови на 100 г ткани мозга в минуту. Области мозга с большой энергетической потребностью, например, кортикальной поверхности или подкорковых узлов, имеют иногда значения ЦК в 2 – 3 раза больше аналогичных значений для белого вещества мозга.

Объем церебрального кровотока (ОЦК – Blood Volume Perfusion CT). Определяется как процентное содержание кровеносных сосудов в определенном объеме мозговой ткани. Поэтому высоко васкуляризованные области головного мозга типа подкорковых узлов или кортикальной поверхности имеют более высокие значения ОЦК по сравнению с менее васкуляризованным белым веществом. ОЦК является функциональным параметром и изменяется в зависимости от диаметра сосудов в контексте сосудистой ауторегуляции. Нормальные показатели ОЦК – в пределах 0 – 6%.

Среднее время транзита (СВТ) и время до максимума (ВМ – Time to peak Perfusion CT). Являются самыми распространенными параметрами для описания нарушений перфузии. Между этими параметрами и церебральным давлением перфузии имеется непосредственная связь. Даже небольшие нарушения в снабжении кровью могут вести к увеличению СВТ и ВМ. Нормальные показатели ВМ – в пределах 0 – 14 сек.

### Результаты исследований и их обсуждение.

Полученные результаты клинко-морфологических сопоставлений представлены в таблице 1 и на рис. 1

Наиболее частым изменением, зарегистрированным на MPT и КТ явилась открытая гидроцефалия, диагностированная в целом у 124 (61,3%) больных. Критериями данного диагноза явились следующие: ИПР > 26; ИТЖ > 22,1; ИШЖ > 3,9; средняя ширина мозговых борозд > 4 мм. Наибольшее относительное число больных с наличием признаков открытой гидроцефалии выявлено среди наблюдений 1-й группы, что в 2 раза (p<0,01) превышает аналогичные показатели среди представителей 2-й и 3-й групп наблюдений. Именно данная гидроцефалия может служить как структурной, так и функциональной основой известных клинических проявлений гипертензионно-гидроцефального синдрома [8]. Но при этом соотношение числа пациентов с легкой степенью гидроцефалии к числу пациентов с умеренной гидроцефалией во всех группах составило 59:65, то есть 0,9 (p>0,05) без достоверных различий по группам, что, в свою очередь, свидетельствует о том, что степень выраженности гидроцефалии далеко не всегда определяет развитие типичной клинической картины именно гипертензионно-гидроцефального синдрома.

Интересным представляется факт того, что у 83 (41,1%) пациентов из всех 3-х групп зарегистрировано выраженное расширение ликворных пространств полушарий и червя мозжечка, что в значительной степени указывает на наличие атрофических процессов в этих структурах мозга. Наиболее часто данные изменения регистрировались среди представителей 3-й и 1-й групп наблюдений, значительно реже – среди наблюдений 2-й группы (p<0,05). С одной стороны, выявленные различия свидетельствуют о меньшей заинтересованности и участии атрофических процессов в мозжечке в формировании и развитии психоорганического синдрома что вполне понятно. Но с другой стороны, представляется сложным соотносить выявленные у большинства больных 3-й группы атрофические изменения в структурах мозжечка с развитием у данных больных посттравматической эпилепсии. Возможно, что как у больных с посттравматическим гипертензионно-гидроцефальным синдромом, так и у больных с эпилептическим синдромом, посттравматической эпилепсией атрофические процессы в мозжечке действительно присутствуют примерно в равной степени, но при этом формирование эпилептической системы в сочетании со снижением противоэпилептического потенциала подверженных атрофии мозжечковых структур приводит к преобладанию в клинической ситу-

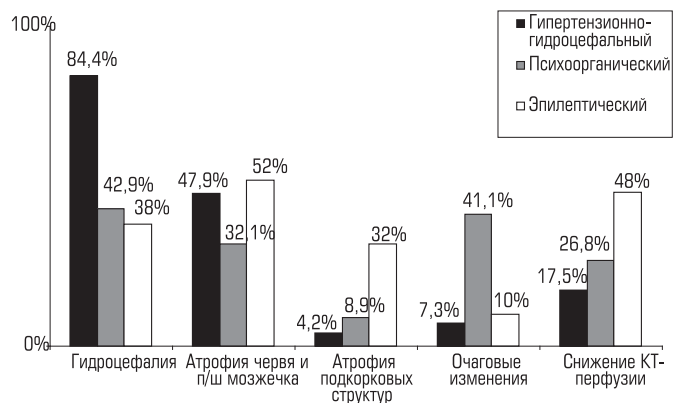


Рис. 1. Частота выявления основных нейровизуализационных феноменов у больных с разными вариантами клинических синдромов отдаленных последствий ЧМТ



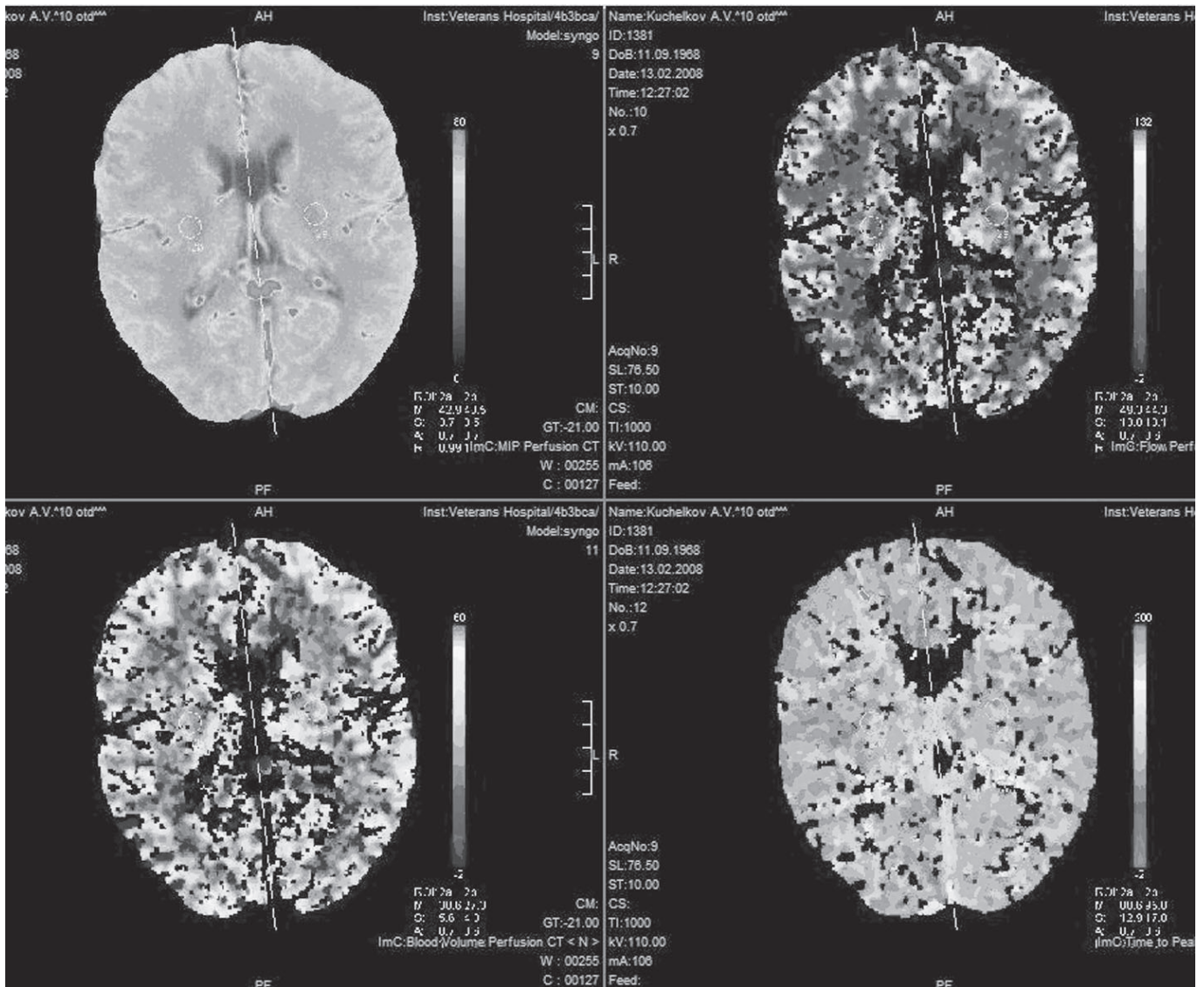


Рис. 2. Результат КТ-перфузии, свидетельствующий о наличии хронического нарушения мозгового кровообращения, способствующего развитию церебральных атрофических процессов сосудисто-травматического генеза. Окна КТ-перфузии, на которых проводятся измерения, выводятся автоматически в правом нижнем углу каждого окна. В каждом окне – свой показатель.

ации именно эпилептических припадков. В то же время при анализе структуры парциальных припадков нами было отмечено отчетливое присутствие вестибулярного компонента именно у тех больных, у которых при нейровизуализационных исследованиях выявлялись атрофические процессы в мозжечке. Напрашивается предположение о том, что либо мозжечковые структуры в указанных случаях могут быть в той или иной степени вовлечены в формирование эпилептической системы, возможно, за счет снижения известных противозэпилептических эффектов со стороны мозжечковых образований, либо мы имеем дело с сочетанием эпилептических припадков и неэпилептических пароксизмов, в данном случае вестибулярных, в определенной степени обусловленных патологическими процессами в мозжечке.

Диффузные изменения структуры головного мозга в виде перивентрикулярной лейкомаляции (лейкоауроза) выявлены у 25 (12,4%) пациентов. При этом распределение по группам наблюдений было следующим: в 1-й группе – у 4 (4,2%) больных, во 2-й – у 5 (8,9%), в 3-й – у 16 (32%). Представляется интересным отчетливое преобладание ( $p < 0,01$ ) феномена лейкоауроза среди больных с посттравматической эпилепсией, тогда как данный феномен часто описывается при хронических сосудистых церебральных расстройствах и является почти облигатной находкой у представителей пожилого, а в особенности старческого возраста [2,9]. И это вновь заставляет задуматься об исключительно травматическом генезе эпилептического синдрома у наблюдавшихся нами больных, особенно в свете представлений об участии сосудистого фактора в развитии

травматической болезни мозга [7,15,20] и об ускоренном, патологическом старении участников современных вооруженных конфликтов, перенесших боевые ЧМТ, с развитием у них раннего атеросклероза, артериальной гипертонии, цереброваскулярных заболеваний [8,13].

Очаговые изменения вещества головного мозга в виде размягчений, конвекситальных, субарахноидальных и порэнцефалических кист выявлены у 37 (18,3%) пациентов. При этом наибольшее относительное число подобного рода вариантов патологии зарегистрировано среди наблюдений 2-й группы. В единичных случаях определялись незначительно выраженные аномалии развития – кисты прозрачной перегородки и кисты большой цистерны задней черепной ямки. Отчетливое преобладание ( $p < 0,01$ ) очаговых изменений вещества головного мозга среди лиц, страдавших преимущественно психоорганическим синдромом оказалось вполне ожидаемым с точки зрения наибольшей клинической выраженности симптоматики именно данного синдрома по отношению к симптоматике других ведущих синдромов – гипертензионно-гидроцефального и эпилептического. В то же время мы не ожидали столь редкого присутствия очаговых патологических проявлений, имеющих значение эпилептогенных очагов, у лиц с посттравматической эпилепсией. Возможно, что на развитие эпилепсии у участников современных вооруженных конфликтов оказывает далеко не последнее влияние сочетание последствий боевой ЧМТ с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), о чем указывалось ранее [13].

При проведении КТ-перфузии учитывались показатели, измеря-

мые в симметричных структурах головного мозга: в зрительных бурах, в области внутренней капсулы, в корковых областях на уровне лобных и теменных долей головного мозга. Показатели ниже общепринятой нормы были зарегистрированы только в очагах размягчения, выявленных также и на МРТ. Однако у многих больных было выявлено снижение ЦК, ОЦК и ВМ по сравнению со средним популяционным уровнем [17], что считается нейровизуализационным проявлением хронического нарушения мозгового кровообращения, способствующего развитию атрофических процессов в мозге уже не только исключительно травматического, но сосудисто-травматического генеза (рис. 2). Подобного рода проявления в очередной раз свидетельствуют об отчетливой роли сосудистого фактора в формировании и развитии травматической болезни головного мозга, в том числе в сочетании с послевоенным ПТСР.

В целом у 56 (27,7%) больных было выявлено отчетливое снижение ( $p < 0,01$ ) уровня ЦК до  $60 \pm 5$  мл крови на 100 г ткани мозга в 1 минуту, ОЦК – до  $3 \pm 1\%$ , ВМ – до  $7 \pm 2\%$ . Распределение численности больных с выявленными перфузионными расстройствами по группам выглядело следующим образом: в 1-й группе – 17 (17,7%) наблюдений, во 2-й – 15 (26,8%), в 3-й – 24 (48%).

Исходя из полученных нами данных, складывается представление о том, что каждому определенному клиническому варианту отдаленных последствий травматического повреждения головного мозга в результате современной боевой ЧМТ соответствуют столь же определенные морфологические изменения, определяемые с помощью нейровизуализационных методов. Так, у больных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом преобладают признаки гидроцефалии и атрофические процессы в задней черепной ямке, в том числе в мозжечке; у больных с эпилептическим синдромом на первый план выходят как гидроцефалия, так и очаговые изменения в мозговом веществе; у пациентов с психоорганическим синдромом наиболее значимыми являются атрофические процессы мозга в виде атрофии подкорковых и мозжечковых структур (см. таблицу 1). С другой стороны, нейровизуализационно определяемые признаки гидроцефалии отчетливо чаще ( $p < 0,01$ ) присутствуют у больных с преобладанием гипертензионно-гидроцефального синдрома в структуре клинической симптоматики последствий боевой ЧМТ, признаки атрофии мозжечка – у лиц с преобладанием психоорганического и гипертензионно-гидроцефального синдромов, атрофии подкорковых структур ( $p < 0,01$ ) – также в ситуации преобладания расстройств психоорганического типа, очаговые церебральные изменения отчетливо преобладают в связи с присутствием эпилептического синдрома, а снижение КТ-перфузии наиболее часто выявляется у лиц с психоорганическим синдромом, наименее – в ситуации преобладания гипертензионно-гидроцефального синдрома (рис. 1). Это позволяет в определенной степени прогнозировать вероятность возможного развития того или иного клинического синдрома в качестве преобладающего в общей клинической картине отдаленных последствий закрытой боевой ЧМТ.

Конечно же, определенное значение в возникновении и развитии атрофических процессов в мозговой ткани, кроме непосредственно последствий боевой ЧМТ, имеет сопутствующая патология, в той или иной мере связанная как с перенесенной ЧМТ, так и с иными моментами, связанными с пребыванием в зоне боевых действий – ПТСР, ранним формированием сердечно-сосудистых заболеваний, последствиями перенесенных, особенно в Афганистане, тяжелых инфекционных заболеваний – тифа, малярии, гепатита, амёбной дизентерии, посттравматической хронической алкогольной зависимостью и др. [8,13].

#### Выводы.

1. Наиболее часто встречающимися вариантами морфологических нейровизуализационных изменений у больных с отдаленными последствиями закрытых боевых ЧМТ являются гидроцефалия и диффузные атрофические церебральные процессы, наиболее отчетливо выраженные в подкорковых и мозжечковых структурах.

2. Для больных с отдаленными последствиями закрытой боевой ЧМТ характерна отчетливая взаимосвязь между вариантом преобладающего клинического синдрома и определенным нейровизуализационным типом поражения головного мозга, что необходимо учитывать в процессе диагностики и при назначении медикаментозной и иных видов терапии для получения максимального эффекта от лечения.

3. Преобладание тех или иных нейровизуализационных феноменов, определяемых с помощью КТ и МРТ, позволяет прогнозировать

вероятность развития взаимосвязанных с ними клинических синдромов отдаленных последствий закрытой боевой ЧМТ.

4. Определенную роль в происхождении и развитии посттравматических структурных изменений головного мозга у бывших участников современных военных конфликтов играет целый комплекс этиопатогенетических факторов, так или иначе связанных с пребыванием в зоне боевых действий, и полученными там физическими, психологическими травмами и последствиями инфекционно-токсических заболеваний.

#### Литература

1. Аминов М.М. Компьютерная томография при последствиях ушибов головного мозга / М.М. Аминов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1995. – № 6. – С. 5–7.
2. Балунов О.А., Сравниваемые данные МРТ головного мозга у пациентов с дисциркуляторной и с посттравматической энцефалопатией / О.А. Балунов, Н.И. Ананьева, Л.В. Лукина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 6. – С. 39–44.
3. Белов В.П. Психопатоподобные состояния после черепно-мозговых травм / В.П. Белов, А.М. Хачатурян // Журнал невропат. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 10. – С. 9–13.
4. Бурцев Е.М. Отдаленный период военной черепно-мозговой травмы / Е.М. Бурцев, А.С. Бобров – М.: «Медицина», 1986. – 207 с.
5. Головкин В.И. Неврологические проявления взрывной травмы головного мозга / В.И. Головкин, А.А. Глазников // Военно-медицинский журнал – 1991. – №8. – С. 37 – 38.
6. Емельянов А.Ю. Последствия взрывных травм головного мозга / А.Ю. Емельянов // Актуальные вопросы военной и экологической психиатрии. – С.-Пб.: Б.и., 1995. – С. 111–112.
7. Мякотных В.С. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы / В.С. Мякотных, Н.З. Таланкина, Т.А. Боровкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. Т. 102. № 4. – С. 61–65.
8. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана / В.С. Мякотных. – Екатеринбург : УИФ «Наука», 1994. – 272 с.
9. Нейрорадиология / Т.Н. Трофимова, Н.И. Ананьева, Ю.В. Назинкина, А.К. Карпенко, А.Д. Халиков. – С.-Пб. : Издательский дом С.-Пб. – МАПО, 2005. – 284 с.
10. Рудас М.С. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике поврежденных головного мозга у больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы / М.С. Рудас, Т.Ю. Скворцова // Вопросы нейрохирургии. – 1996. – №3. – С. 8 – 12.
11. Таланкина Н.З. Особенности развития и течения травматической болезни головного мозга у лиц, перенесших современную легкую черепно-мозговую травму : Автореф дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2001. – 22 с.
12. Труфанова Г.Е. Магнитно-резонансная томография / Г.Е. Труфанова, В.А. Фокина. – С.-Пб. : Издательский дом С.-Пб., 2007. – 687 с.
13. Укоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью / В.С. Мякотных, В.В. Ямпольская, В.Н. Самойлова, А.А. Бальберт, Т.А. Боровкова, В.Н. Мещанинов, О.Н. Матвеева // Успехи геронтологии. – 2007. – Вып. 20. – С. 112–117.
14. Шерман М.А. Динамика психовегетативных расстройств у лиц с последствиями легкой боевой черепно-мозговой травмы / М.А. Шерман, А.А. Шутов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 1. – С. 17 – 20.
15. Marmarou A. Traumatic brain edema: an overview (Review) / A. Marmarou // Acta Neurochir. Suppl. – 1994. – № 60. – P. 421–424.
16. Orrison W.W. Blinded comparison of cranial CT and MR in closed head injury – rery evaluation / W.W. Orrison, L.R. Gentry, G.K. Stimac // AJNR: Amer. J. Neuroradiol. – 1994. – Vol. 15, № 2. – P. 351 – 356.
17. Orrison W.W. Neuroimaging and head trauma / W.W. Orrison // Neuroimaging : Chapter 26. – WB Saunders Company, 2000. – P. 884–915.
18. Sandel M.E. Hypertension af-ter brain injury: Case report / M.E. Sandel, P.L. Abrams, L.J. Horn // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1986. – Vol. 67, № 7. – P. 469 – 472.
19. Tenjin H. Positron emission tomographic studies on cerebral hemodynamics in patients with cerebral contusion / H. Tenjin, S. Ueda, N. Mizukawa // Neurosurgery. – 1990. – Vol. 26, № 6. – P. 971 – 979.
20. Valsamis M.P. Pathology of trauma (Review) / M.P. Valsamis // Neurosurg. Clin. North Amer. – 1994. – Vol. 5, № 1. – P. 175–183.

*Myakotnykh V.S., Balbert, A.A. SamoiloVA V.N.*  
**CLINICMORPHOLOGICAL COMPARISONS  
AT PATIENTS WITH THE REMOTE  
CONSEQUENCES MODERN THE FIGHTING  
CLOSED CRANIOCEREBRAL TRAUMA**

**Abstract.** By means of methods of a magnetic–resonant and computer tomography of a brain 202 participants of operations in Afghanistan, the Chechen republic and others «hot points», suffering by the remote consequences of the fighting closed craniocerebral traumas with prevailing clinical syndromes are surveyed: hypertension, (n=96), psycho–organic (n=56), epileptic (n=50). It is revealed, that to each certain clinical variant of the remote consequences of a trauma of a brain there correspond so certain structural–morphological changes of a brain. Thus at patients with hypertension syndrome attributes of a hydrocephaly and atrophic processes in a back cranial pole, including in a cerebellum prevail; at patients with epileptic syndrome – a hydrocephaly in a combination with total changes in brain substance; at patients with psycho–organic syndrome – atrophies subcrustal and structures of cerebellum and attributes of decrease computer tomography perfusion. The certain value in occurrence and development atrophic processes in a brain fabric the accompanying pathology – has not only a fighting trauma, but also connected with it and stay in a zone of operations posttraumatic stressful frustration, cardiovascular diseases, consequences transferred, especially in Afghanistan, heavy infections and intoxications. The revealed features of mutual relations of clinical syndromes and neuroimaging changes are necessary for considering during diagnostics and treatment.

**Keywords:** a fighting trauma of a brain, a clinical syndrome, neuroimaging.

**Авторская справка**

Мякотных Виктор Степанович  
Кафедра геронтологии и гериатрии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии.

Mjakotnyh Victor S.  
Gerontology and geriatrics ФПК chair and software of the Ural state copper-tsinsoj of academy.

**Бальберт Александр Анатольевич**

Отдел визуализационных методов исследования Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн

Balbert Alexander A.

Department визуализационных методов of research Sverdlovsk regional klinicheskogo psychoneurological hospital for veterans of wars

**Самойлова Валентина Николаевна**

Специализированное отделение №10 Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн  
Samoilova Valentina N. Spetsializirovannoe branch of №10 Sverd-Lovskiy regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars  
Россия, 620905, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 25, Госпиталь ветеранов войн, Научный отдел.

Russia, 620905, Ekaterinburg, street Soboleva, 25, Hospital of veterans of wars, Scientific from-has put.

УДК 617.55001:616.34007.272|06:616.62072.2

*Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Тимербулатов Ш.В., Гареев Р.Н., Султанбаев А.У.*  
**ИНТРААБДОМИНАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРАКТИКЕ ХИРУРГА**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа.

**Резюме**

В статье представлены результаты лечения 348 больных с заболеваниями и травмами органов брюшной полости, сопровождающихся интраабдоминальной гипертензией различной степени выраженности. В ходе лечения оценивались параметры гемодинамики, дыхания, системы гомеостаза и показатели интраабдоминального давления в периоперационном периоде. Интраабдоминальная гипертензия I степени имела место в 55,8%, II степени в 33%, III степени в 8,6%, IV степени в 2,6% наблюдений. При I и II степенях интраабдоминальной гипертензии в послеоперационном периоде авторы проводили консервативное лечение, включающее: активную аспирацию из кишечных зондов, как правило, парентеральную интенсивную терапию, эпидуральную блокаду. При III и IV степенях гипертензии, наряду с вышеуказанными мероприятиями, по жизненным показаниям выполняли декомпрессивную лапаротомию, а в послеоперационном периоде проводили дополнительно миоплегию (введение миорелаксантов) на фоне искусственной вентиляции легких с целью увеличения комплайенса брюшной полости. Доказано, что снижение интраабдоминального давления в течение первых 4–5 суток раннего послеоперационного периода в среднем на 4–5 мм рт. ст./сут является прогностически благоприятным признаком, свидетельствующим об эффективности интенсивной терапии, об отсутствии послеоперационных осложнений и о стабилизации основного патологического процесса, а быстрое нарастание интраабдоминального давления со скоростью 2–3 мм рт. ст./ч, как правило, является показанием к выполнению декомпрессивной лапаротомии.

**Ключевые слова:** интраабдоминальная гипертензия, интраабдоминальное давление, давление в брюшной полости, зондовая декомпрессия, декомпрессивная лапаротомия.

**Введение**

В последнее время в медицинской литературе все чаще встречаются публикации, посвященные вопросам диагностики и лечения интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) и синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. По их данным,

клиническая диагностика СИАГ достаточно сложна и субъективна: данный синдром можно заподозрить при резком увеличении объема живота с последующим развитием полиорганной недостаточности (дыхательной, печеночно–почечной, сердечно–сосудистой недостаточности, энцефалопатии) [8, 9]. Окончательный диагноз выставляется после измерения интраабдоминального давления (ИАД) [10]. В современном виде ИАД определяется как установившееся давление, заключенное в брюшной полости [11]. На сегодняшний день измерение и интерпретация его показателей при ведении больных хирургического профиля выполняются в единичных клиниках страны, о чем свидетельствуют публикации по данной теме [1, 2, 8]. Практические хирурги недостаточно осведомлены о проблеме ИАГ и роли ИАД у хирургических больных. В клинической практике ИАД измеряется крайне редко и, следовательно, не предпринимаются попытки коррекции ИАГ [8]. В настоящее время нет единых тактических подходов в диагностике и лечении данного состояния.

Учитывая актуальность проблемы, нами выполнено исследование, при котором изучена возможность улучшения показателей лечения больных с острыми абдоминальными состояниями путем ранней диагностики ИАГ, ее коррекции в до-, интра- и послеоперационных периодах.

**Материал и методы**

В клинический материал вошли 348 больных с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложненными ИАГ. Данные больные госпитализированы в экстренном порядке в отделения абдоминальной хирургии, общей хирургии и колопроктологии Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в период с 2003 по 2009 г.г. Среди больных мужчин было 139 (40%), женщин 209 (60%), причем более 60% больных были старше 60 лет. По причине развития ИАГ больные распределились следующим образом: острая обтурационная толстокишечная непроходимость – 89 больных (25,6%), острая спаечная кишечная непроходимость – 42 (12,1%), осложнения гастродуоденальных язв – 54 (15,5%), перитонит – 42 (12,1%), травмы органов брюшной поло-



сти – 45 (12,9%), острое нарушение мезентериального кровообращения – 31 (8,9%) и другие заболевания – 45 (12,9%). Исследование показателей ИАД проводилось при поступлении в приемном отделении, после операции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а у 126 (36,2%) больных интраоперационно.

Как наиболее точный и достоверный способ диагностики ИАГ нами использовалось измерение уровня давления в мочевом пузыре. По литературным данным данный метод считается «золотым стандартом» измерения ИАД [12, 13, 14].

При трудностях катетеризации мочевого пузыря, при травмах мочевого пузыря, аденоме предстательной железы и нарушениях целостности тазового кольца давление измерялось в прямой кишке или в желудке. Измерения проводились от 2 до 8 раз в сутки в зависимости от тяжести состояния больных и динамики ИАД.

Первичное измерение выполнялось манометром для измерения ИАД собственной конструкции в силу его портативности, удобства в использовании и независимости от внешних источников электрического питания. Данный манометр состоит из градуированной трубки, шприца и трехходового крана. Мониторирование ИАД в послеоперационном периоде проводилось инвазивным измерителем низких давлений ИиНД 500/75 «Тритон» отечественного производства и закрытой системой для измерения давления в брюшной полости фирмы «Spiegelberg» (Германия), датчик которого в ряде случаев интраоперационно устанавливался в брюшную полость через дренажную трубку.

Вместе с тем проводилась оценка показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, параметров дыхания, показателей гемостаза, диуреза. Общность патологических механизмов, развивающихся при ИАГ, определяла схожесть подходов к коррекции возможных нарушений со стороны дыхания и кровообращения.

Все больные были оперированы. Оперативные вмешательства выполнялись под интубационным наркозом с использованием миорелаксантов. С целью декомпрессии верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем больным до операции устанавливался назогастральный зонд. Лапароскопические оперативные вмешательства выполнялись, если ИАД не превышало 15 мм рт. ст. ввиду того, что карбоксиперитонеум усиливает выраженность ИАГ и тканевой гипоксии.

При острой обтурационной толстокишечной непроходимости выполнены: обструктивная резекция толстой кишки – 12 больным, у 35 больных оперативное вмешательство завершено выведением двустольной колостомы, у 42 больных наложен первичный межкишечный анастомоз после проведения открытой декомпрессии толстой кишки. С целью уточнения распространенности опухолевого процесса 16 больным выполнена диагностическая лапароскопия.

Действенными методами хирургической коррекции ИАГ у больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью явились: в дооперационном периоде эндоскопическая «туннелизация» обтурирующей просвет опухоли посредством лазерной коагуляции у 8 больных; лапаротомия и зондовая декомпрессия толстой кишки, основанная на ирригации толстой кишки физиологическим раствором с сорбентом с последующей активной аспирацией ее содержимого у 74 больных.

При спаечной кишечной непроходимости у 33 больных выполнен лапароскопический адгезиолизис, у 5 адгезиолизис выполнен через лапаротомный доступ, у 4 выполнена резекция тонкой кишки с адгезиолизисом через лапаротомный доступ.

При перфоративных язвах желудка и 12-перстной кишки у 41 больного ушивание перфорационного отверстия выполнено через лапароскопический доступ, у 6 через минилапаротомный, у 7 через лапаротомный.

При острых нарушениях мезентериального кровообращения 12 больным оперативное вмешательство выполнено через лапаротомный доступ, 19 больным выполнена диагностическая лапароскопия с последующей конверсией в лапаротомию. У 18 больных выполнена резекция кишки.

Все оперативные вмешательства, выполненные через широкий лапаротомный доступ завершались интубацией кишечника с использованием двухпросветных назогастроинтестинальных и аноректальных зондов.

При разделении больных в зависимости от уровня ИАД использовалась классификация ИАГ, предложенная D. Meldrum с соавт. [15], предусматривающая 4 степени повышения ИАД: I – 10–15 мм рт. ст., II – 16–25 мм рт. ст., III – 26–35 мм рт. ст., IV – более 35 мм рт. ст.

## Результаты и обсуждения

Результаты первичной оценки уровня ИАД у больных, поступивших в приемное отделение клиники оказались следующими.

У 194 (55,8%) больных уровень ИАД находился в пределах 10–15 мм рт. ст., что соответствовало I степени ИАГ, у 115 (33%) – в пределах 16–25 мм рт. ст., что соответствовало II степени гипертензии. У 30 (8,6%) больных уровень ИАД соответствовал III степени (26–35 мм рт. ст.), а у 9 (2,6%) – IV степени ИАГ (более 35 мм рт. ст.), то есть СИАГ, соответствующий III и IV степеням гипертензии, имел место в 11,2% наблюдений.

Последующее мониторирование ИАД позволило оценить его динамику в послеоперационном периоде, судить о его тяжести в сопоставлении с другими общеклиническими, функциональными, лабораторными и другими параметрами (шкала Глазго, оценка по критериям APACHE, прогноз по методике искусственных нейронных сетей и др.).

У 303 (87,1%) больных в раннем послеоперационном периоде в течение 5 суток отмечали постепенное снижение ИАД в среднем на 4–5 мм рт. ст. за сутки. Такую динамику в послеоперационном периоде следует считать прогностически благоприятной: она свидетельствует об эффективности проводимой интенсивной терапии, и как правило, об отсутствии послеоперационных осложнений или купировании дооперационного осложнения или основного заболевания. У 45 (12,9%) больных отмечалась отрицательная прогрессия ИАД. При этом 39 (11,2%) больным с ИАГ была выполнена релапаротомия в связи с развитием внутрибрюшных осложнений – перитонитом, несостоятельностью швов анастомозов, ранней спаечной кишечной непроходимости. При этом релапаротомия помимо устранения причин осложнения выполняла роль декомпрессии брюшной полости. Возможно, благодаря своевременно проведенной декомпрессии брюшной полости 312 (89,7%) больных выписались с благоприятным исходом. У 36 (10,3%) больных все проведенные мероприятия, включая декомпрессивную лапаротомию и полный объем интенсивной терапии, не позволили избежать летального исхода. Необходимо отметить, что в последней группе больных в ряде случаев дежурным персоналом недооценивались состояние больных и показатели ИАД, в связи с чем лапаротомия выполнялась с опозданием.

Следует подчеркнуть, что в ряде случаев повышение показателей ИАД в послеоперационном периоде явилось признаком неблагоприятия в брюшной полости. Так, у 27 (7,8%) больных с положительной динамикой после выполненного оперативного вмешательства, повторное повышение показателей ИАД на 4–5 сутки явилось индикатором ранних послеоперационных осложнений, требующих выполнения повторных оперативных вмешательств. Отмечено также, что летальный исход наступал при быстром нарастании ИАД со скоростью 2–3 мм рт.ст. в час, в течение ближайших 7–8 часов.

При I и II степенях ИАГ в послеоперационном периоде проводилось консервативное лечение, включающее: активную аспирацию из кишечных зондов, как правило, парентеральную интенсивную терапию, эпидуральную блокаду. Данный объем неотложной помощи, позволял купировать гипертензию в указанных стадиях, не допуская ее прогрессирования.

При III и IV степенях ИАГ, наряду с вышеуказанными мероприятиями, по жизненным показаниям выполняли декомпрессивную лапаротомию, а в послеоперационном периоде проводили дополнительно миоплегию (введение миорелаксантов) на фоне искусственной вентиляции легких с целью увеличения комплайенса брюшной полости.

При I и II степенях ИАГ летальный исход имел место в 11 случаях. При III степени летальный исход был констатирован у 9 больных, при IV степени благоприятных исходов не было – у всех 9 (100%) больных течение заболевания завершилось летальным исходом. Таким образом, при III – IV степеней ИАГ, то есть в условиях развившегося компартмент-синдрома или СИАГ летальность составила 46,2%.

Мониторирование ИАД в послеоперационном периоде показало, что динамика его показателей зависит от исходного давления. Чем выше давление, тем медленнее снижение давления, что связано с присоединением реперфузионного и дистресс-синдромов. Поэтому необходимо учитывать то обстоятельство, что помимо хирургической коррекции, интенсивная посиндромная терапия является также основополагающим элементом успеха лечения синдрома абдоминальной компрессии.

## Выводы

1. Мониторинг ИАД позволяет объективно судить о течении послеоперационного периода.
2. Постепенное снижение ИАД в среднем на 4–5 мм рт. ст. в сутки в течение первых 4–5 суток послеоперационного периода является прогностически благоприятным признаком, свидетельствующим об эффективности интенсивной терапии, об отсутствии послеоперационных осложнений и о стабилизации основного патологического процесса.
3. При быстром нарастании ИАД со скоростью 2–3 мм рт. ст./час возникает необходимость в безотлагательной декомпрессии брюшной полости, так как длительность абдоминального компартмент синдрома на протяжении 7–8 часов является неблагоприятным прогностическим критерием.
4. При I – II степенях ИАГ эффективно консервативное лечение, при III – IV степенях (синдром интраабдоминальной гипертензии), как правило, дополнительно требуется выполнение экстренной декомпрессивной лапаротомии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г. / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, С.В. Чубченко, О.В. Игнатенко // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т.5, №3. – С. 20–29.
2. Современные подходы в решении проблемы компартмент-синдрома в абдоминальной хирургии / Тимербулатов В.М., Кунафин М.С., Фаязов Р.Р. [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т.2, №2. – С. 110–113.
3. Зинец, С.И. Прогнозирование, диагностика и миниинвазивное хирургическое лечение послеоперационных интраабдоминальных осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 21 с.
4. Калантаров, Т.К. Применение декомпрессивной фасциотомии в лечении больных с острой толстокишечной непроходимостью / Т.К. Калантаров, К.В. Бабаян // Вестник Российской военно-медицинской академии (приложение). – 2008. – № 4 (24). – С. 167–168.
5. Богданов, А.А. Синдром абдоминального компартмента / А.А. Богданов // Хирург. – 2006. – №9. – С.10–13.
6. Губайдуллин, Р.Р. Нарушения в системе транспорта кислорода и пути их коррекции у больных с внутрибрюшной гипертензией в периоперационном периоде: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 47 с.
7. Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты / Г.Г. Роцин, Д.Л. Мищенко, И.П. Шлапак, А.З. Пагава // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О. Можаява. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 67–73.
8. Диагностическая значимость мониторинга внутрибрюшного давления в выборе лечебной тактики у больных перитонитом / В.Ф. Зубрицкий, А.Л. Щелоков, А.А. Крюков, М.В. Забелин // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 3. – С. 52–54.
9. Pathophysiology and clinical significance of the abdominal compartment syndrome / A.C. Grubben, A.A. van Baardwijk, D.C. Broering, A.G. Hoofwijk // Zentralbl. Chir. – 2001. – Bd. 126, N 8. – S. 605–609.
10. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? / A.W. Kirkpatrick, F.D. Brenneman, R.F. McLean [et al.] // Can. J. Surg. – 2000. – Vol. 43, N 3. – P. 207–211.
11. Options and challenges for the future / M.L. Cheatham, R.R. Ivatury, M.L. Malbrain, M. Sugrue // Abdominal Compartment Syndrome / R. Ivatury, M. Cheatham, M. Malbrain, M. Sugrue (eds.). – Georgetown, 2006. – P. 295–300.
12. Malbrain, M.L. Different techniques to measure intra-abdominal pressure(IAP): time for a critical re-appraisal / M.L. Malbrain // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 357–71.
13. Ertel, W. The abdominal compartment syndrome / W. Ertel, O. Trentz // Der Unfallchirurg. – 2001. – Bd. 104, N 7. – S. 560–568.
14. Gallagher, J.J. Description of the procedure for monitoring intra-abdominal pressure via an indwelling urinary catheter / J.J. Gallagher // Crit. Care Nurs. – 2000. – Vol. 20, N 1. – P. 87–91.
15. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome / D.R. Meldrum, F.A. Moore, E.E. Moore [et al.] // Am. J. Surg. – 1997. – Vol. 174, N 6. – P. 667–673.

## Timerbulatov V.M., Fayazov R.R., Timerbulatov Sh.V., Gareev R.N., Sultanbaev A.U. INTRAABDOMINAL HYPERTENSIA IN PRACTICE OF THE SURGEON

**Abstract.** The article presents the results of the treatment that was given to 348 patients with diseases and injuries of organs of the abdominal cavity which are accompanied with intra-abdominal hypertension of different degree of manifestation. In the course of the treatment we have analyzed the parameters of hemodynamics, respiration, homeostasis system and the indices of intra-abdominal pressure in the perioperative period. Intra-abdominal hypertension of the 1<sup>st</sup> stage occurred in 55,8% cases of the observations, the 2<sup>nd</sup> stage – 33%, the 3<sup>rd</sup> stage – 8,6% and the 4<sup>th</sup> stage – 2,6%. In the cases of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> stages of intra-abdominal hypertension in the post operative period the investigators provided conservative treatment including active aspiration from intestinal tubes, as a rule, parenteral intensive care, epidural block. In addition to foregoing measures in the cases of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> stages of hypertension the investigators performed decompressive laparotomy by life-saving indication and in the post operative period myoplegia (introduction of muscle relaxant) was provided extra against artificial pulmonary ventilation in order to increase the compliance of the abdominal cavity. It is proved that the reduction of intra-abdominal pressure by 4–5 mm Hg within the first 4–5 days of the early post operative period is a prognostic favorable sign which indicates effectiveness of intensive care, absence of postoperative complications and stabilization of a basic pathologic process, and fast increase of intra-abdominal pressure at a velocity of 2–3 mm Hg per hour, as a rule, is an indication to perform decompressive laparotomy.

**Keywords:** intra-abdominal hypertension, intra-abdominal pressure, post operative period, probe decompression, decompressive laparotomy

### Авторская справка

Тимербулатов Виль Мамилович  
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИПО  
Timerbulatov Vil' M.  
Bashkir state medical university, Department of surgery with the course of endoscopy  
Фаязов Радик Радифович  
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИПО  
Fayazov Radik R.  
Bashkir state medical university  
Department of surgery with the course of endoscopy  
Тимербулатов Шамиль Вилевич  
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИПО  
Timerbulatov Shamil' V.  
Bashkir state medical university  
Department of surgery with the course of endoscopy  
Гареев Рустам Назирович  
Больница скорой медицинской помощи №22, г. Уфа  
Gareev Rustam N.  
Hospital of medical first-aid №22, Ufa  
Султанбаев Артур Уралович  
Кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИПО  
Sultanbaev Artur U  
Department of surgery with the course of endoscopy  
e-mail: sultanbaev@mail.ru  
Российская Федерация, Республика Башкортостан,  
450077, г.Уфа, ул. Ленина, 3.  
3 Lenin str., Ufa 450077 Republic of Bashkortostan, Russian Federation

## СТАНДАРТНОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ ОСТРОГО АБСЦЕССА ЛЕГКОГО У ВЗРОСЛЫХ

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Росздрава, г. Пермь

**Резюме.** Изучена частота клинико–лабораторных признаков заболевания в двух группах пациентов. В первую группу вошли пациенты (176), у которых на основании коллегиального решения был установлен диагноз острого абсцесса легкого. Вторую группу составили пациенты (151) с диагнозом пневмонии. По результатам расчета показателей чувствительности и специфичности каждого из признаков определены ведущие проявления острого абсцесса легкого. Сформулировано стандартное эпидемиологическое определение случая острого абсцесса легкого у взрослых.

**Ключевые слова:** взрослые, острый абсцесс легкого, стандартный эпидемиологический случай.

В связи с высокой летальностью, актуальность совершенствования оптимизации методов ранней диагностики, лечения и профилактики острого абсцесса легкого в современной пульмонологии и торакальной хирургии безусловна. Следует отметить, что до сих пор в отечественной медицине не сложилось единого взгляда на классификацию данной патологии. Есть предложения даже заменить термин «абсцесс легкого» таким термином как «ограниченная гнойная деструкция» [4]. Между тем, общепринятая классификация гнойных заболеваний легких, представленная в МКБ 10–го пересмотра, все же определяет абсцесс легкого как самостоятельное заболевание (J85). Абсцесс легкого – гнойно–деструктивная наполненная гноем полость, окруженная участком воспалительной перифокальной инфильтрации легочной ткани [3].

Распространенность абсцесса легкого точно неизвестна. Это обстоятельство в значительной степени обусловлено тем, что стандартное эпидемиологическое определение случая абсцесса легкого, т. е. набор лабораторно–диагностических и клинических критериев, позволяющих решить, имеется ли у конкретного индивидуума данное заболевание, остается неразработанным. В свою очередь сложность разработки определения случая связана с тем, что рентгенологический метод, считающийся «золотым стандартом» диагностики острого абсцесса легкого, на самом деле оказывается недостаточно чувствительным и специфичным [1]. Так, с одной стороны, нередко при рентгенологическом обследовании больного наблюдается эффект суммации изображений жидкостных и тканевых структур легкого [2], что не всегда позволяет выявить полость с горизонтальным уровнем жидкости, столь характерную для абсцесса легкого в фазу дренирования. С другой стороны, сама по себе полость может формироваться при таких, например, заболеваниях, как туберкулез, паразитарные инвазии (эхинококкоз), опухоли легких и др. В связи с этим стандартное эпидемиологическое определение случая абсцесса легкого, помимо признаков полости в легком по результатам рентгенологического обследования, должно содержать дополнительные клинические признаки, отличающиеся высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к изучаемой патологии.

**Цель работы** – разработка стандартного эпидемиологического определения случая острого абсцесса легкого у взрослых.

**Материалы и методы исследования.** Особенности клинического течения острого абсцесса легкого для определения эпидемиологического стандарта этой патологии изучены с помощью аналитического приема «случай–контроль». Работа проведена на базе торакального и пульмонологического отделений одной из клинических больниц г. Перми по данным медицинских карт стационарного больного (ф. №003/у). Наблюдения проведены в двух группах больных. В первую группу вошли 176 пациентов, у которых на основании коллегиального решения хирургов был установлен диагноз острого абсцесса легкого (с секвестрацией и без). В разработку, таким образом, вошли те больные, у которых на рентгенограмме грудной клетки было зафиксировано наличие одиночной округлой полости в легком с горизонтальным уровнем жидкости и наличием перифокальной инфильтрации. Диаметр полости абсцесса в среднем составлял  $7,5 \pm 0,8$  см, минимальный размер – не менее 2 см. Средний срок госпитализации от начала заболевания со-

ставлял  $32,6 \pm 0,5$  суток. Началом заболевания считали появление первых признаков пневмонии. Учет клинических симптомов абсцесса проводили в фазе дренирования, т. е. на момент формирования полости в легком, выявляемой по результатам рентгенологического исследования грудной клетки. Рентгенологическое исследование грудной клетки проводили в двух основных проекциях в динамике у всех пациентов, в ряде случаев выполнена томограмма. Непременным условием отбора пациентов для наблюдения служило отсутствие у них какого–либо заболевания, которое могло бы, кроме абсцесса, вызвать формирование полости в легком (туберкулез, паразитарная инвазия, опухоль), или осложнения самого абсцесса (пиопневмоторакс, эмпиема плевры, флегмона грудной стенки и др.). Все пациенты получали антибактериальную терапию в соответствии с национальными рекомендациями лечения пневмонии и гнойных заболеваний легких, ряду больных проведены санационные видеоабсцессоскопии. Микробиологическое исследование содержимого абсцесса не проводилось. Исследование мокроты 148 пациентов с острым абсцессом на наличие аэробно и факультативно–анаэробных условно–патогенных бактерий в 61 % случаев выявило наличие таких микроорганизмов, как стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, псевдомонады.

В качестве группы сравнения был взят 151 пациент с диагнозом острой пневмонии. Основным критерием отбора данных больных было наличие воспалительного инфильтрата в легком, выявленного по результатам двукратного рентгенологического обследования. Пневмония характеризовалась средним или тяжелым течением, сегментарным или долевым поражением. Средние сроки госпитализации от начала заболевания составили  $18,2 \pm 0,2$  суток. Учет клинических симптомов проводили на момент госпитализации больного в пульмонологическое отделение с клиникой острой пневмонии. Исследование мокроты 112 пациентов с пневмонией на наличие аэробно и факультативно–анаэробных условно–патогенных бактерий в 78 % случаев выявило стрептококки, стафилококки, энтеробактерии. Все пациенты с пневмонией получали антибактериальную терапию в соответствии с национальными рекомендациями лечения пневмонии.

Первоначально были изучены все клинические проявления и отобраны те из них, которые среди больных с типичным абсцессом легкого встречались достоверно чаще, чем в группе пациентов с пневмонией. Затем были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности каждого признака острого абсцесса легкого и их сочетаний [6]. Показатель чувствительности признака (сочетаний признаков) определяли как долю пациентов среди больных с абсцессом, у которых наблюдались эти симптомы, показатель специфичности – как долю пациентов среди больных пневмонией, у которых анализируемые клинические проявления отсутствовали. Для расчета чувствительности и специфичности полученных данных использовали стандартную таблицу оценки результатов теста:

| Результат теста | Заболевание |     |
|-----------------|-------------|-----|
|                 | есть        | Нет |
| Положительный   | a           | b   |
| Отрицательный   | c           | d   |

Чувствительность и специфичность признака (сочетаний признаков) определяли по формулам:

$$\text{чувствительность} = a / (a + c) \cdot 100 \%;$$

$$\text{специфичность} = d / (d + b) \cdot 100 \%.$$

Помимо статистических приемов оценки чувствительности и специфичности признаков рассчитывали среднюю ошибку показателей и оценку достоверности различий показателей с помощью t–критерия Стьюдента [5]. Все статистические расчеты проводили на ЭВМ в среде WINDOWS с использованием специализированного программного пакета STATISTICA версии 6 компании StatSoft Inc. (USA).



Частота отдельных клинических симптомов заболевания у взрослых пациентов с острым абсцессом легкого и пневмонией

| Симптом   | Пациенты с диагнозом «острый абсцесс легкого» (n=176) |          | Пациенты с диагнозом «пневмония» (n=151) |          | p     |
|---|---|----------|--|----------|-------|
|   | абс.  | % ± m    | абс.                                     | % ± m    |       |
| Влажный кашель  | 170   | 96,9±1,7 | 68                                       | 45±4     | <0,05 |
| Сухой кашель  | 4   | 2,3±1,5  | 38                                       | 25,2±3,5 | <0,05 |
| Одышка  | 147   | 83,5±3,7 | 132                                      | 87,4±2,7 | >0,05 |
| Боль в грудной клетке                                     | 118   | 67±4,7   | 123                                      | 81,5±3,2 | <0,05 |
| Фебрильная температура тела                               | 126   | 71,6±4,5 | 117                                      | 77,5±3,4 | >0,05 |
| Субфебрильная температура тела                            | 47  | 26,7±4,4 | 33                                       | 21,9±3,4 | >0,05 |
| Гнойная мокрота   | 161   | 91,5±2,1 | 51                                       | 33,8±3,8 | <0,05 |
| Кровохарканье   | 53  | 30,1±4,6 | 0  | 0        | <0,05 |
| Отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания | 106   | 60,2±4,9 | 60                                       | 39,7±4   | <0,05 |
| Притупление перкуторного звука                            | 75  | 42,6±4,9 | 132                                      | 87,4±2,7 | <0,05 |
| Ослабленное дыхание                                       | 168   | 95,5±2,1 | 114                                      | 75,5±3,5 | <0,05 |
| Влажные хрипы   | 70  | 39,8±4,9 | 60                                       | 39,7±4   | >0,05 |
| Сухие хрипы   | 62  | 35,2±4,8 | 42                                       | 27,8±3,6 | >0,05 |
| Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево         | 131   | 74,4±3,3 | 123                                      | 81,5±3,2 | >0,05 |
| Увеличение СОЭ  | 176   | 100      | 151                                      | 100      | >0,05 |

Таблица 2

Чувствительность и специфичность симптомов острого абсцесса легкого у взрослых

| Симптом   | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|---|---------------------|------------------|
| Влажный кашель  | 96,9                | 55               |
| Гнойная мокрота   | 91,5                | 66,2             |
| Кровохарканье   | 30,1                | 100              |
| Отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания | 60,2                | 60,3             |
| Ослабленное дыхание                                       | 95,5                | 24,5             |

Таблица 3

Частота различных сочетаний ведущих симптомов у взрослых пациентов с острым абсцессом легкого и пневмонией

| Сочетание симптомов  | Пациенты с диагнозом «острый абсцесс легкого» (n=176) |          |
|--|---|----------|
|  | абс.  | % ± m    |
| Влажный кашель, гнойная мокрота и др. симптомы (кроме отставания грудной клетки в акте дыхания)                  | 161   | 91,5±2,1 |
| Влажный кашель, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания и др. симптомы (кроме гнойной мокроты) | 94  | 53,4±3,8 |
| Гнойная мокрота, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания и др. симптомы (кроме влажного кашля) | 87  | 49,4±3,8 |
| Влажный кашель, гнойная мокрота, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания                       | 90  | 51,1±3,8 |

Таблица 4

Чувствительность и специфичность сочетаний симптомов острого абсцесса легкого у взрослых

| Сочетание симптомов  | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|--|---------------------|------------------|
| Влажный кашель и др. симптомы (кроме гнойной мокроты, отставания грудной клетки в акте дыхания)                  | 96,9                | 55               |
| Гнойная мокрота и др. симптомы (кроме влажного кашля, отставания грудной клетки в акте дыхания)                  | 91,5                | 66,2             |
| Отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания и др. симптомы (кроме влажного кашля, гнойной мокроты) | 60,2                | 60,3             |
| Влажный кашель, гнойная мокрота и др. симптомы (кроме отставания грудной клетки в акте дыхания)                  | 91,5                | 70,2             |
| Влажный кашель, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания и др. симптомы (кроме гнойной мокроты) | 53,4                | 68,2             |
| Гнойная мокрота, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания и др. симптомы (кроме влажного кашля) | 49,4                | 84,1             |
| Влажный кашель, гнойная мокрота, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания                       | 51,1                | 86,1             |

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Сравнительная оценка частоты симптомов у больных с острым абсцессом легких и пневмонией показала (табл. 1), что из 15 изученных симптомов (за исключением результатов рентгенограммы) 5 симптомов у больных с острым абсцессом легкого встречались достоверно чаще, чем у больных пневмонией. Такими признаками оказались: влажный кашель, гнойная мокрота, кровохарканье, отставание одной из половин грудной клетки в акте дыхания, ослабленное дыхание. Одышка, фебрильная температура тела, субфебрильная температура тела, влажные хрипы, сухие хрипы, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ

встречались одинаково часто как у взрослых пациентов с острым абсцессом легкого, так и с пневмонией. Сухой кашель, боль в грудной клетке, притупление перкуторного звука при перкуссии грудной клетки достоверно чаще отмечались у пациентов с пневмонией.

Расчет показателей чувствительности и специфичности клинических проявлений, которые встречались среди пациентов с острым абсцессом легкого достоверно чаще, чем в группе больных с пневмонией, показал (табл. 2), что такой симптом, как кровохарканье, несмотря на 100 % – ную специфичность, обладал низкой чувствительностью (30,1%). Ослабленное дыхание, напротив, при 95,5 %

– ной чувствительности имело низкую специфичность (24,5 %). В то же время показатели чувствительности и специфичности влажного кашля, гнойной мокроты, отставания одной из половин грудной клетки в акте дыхания превышали 55 %.

Анализ частоты встречаемости различных сочетаний ведущих симптомов у взрослых пациентов с острым абсцессом легкого позволил установить (табл. 3), что одновременно два таких признака острого абсцесса легких, как влажный кашель и гнойная мокрота (в сочетании с другими менее чувствительными и специфичными симптомами) наблюдались у  $91,5 \pm 2,1$  % больных. Сочетание влажного кашля с отставанием грудной клетки в акте дыхания встречались лишь у  $53,4 \pm 3,8$  % пациентов, сочетание гнойной мокроты с отставанием грудной клетки в акте дыхания – в  $49,4 \pm 3,8$  %. Сочетание из трёх признаков (влажный кашель, гнойная мокрота, отставание грудной клетки в акте дыхания) имели место у  $51,1 \pm 3,8$  % пациентов. Иными словами, при абсцессе легкого наиболее часто наблюдалась комбинация таких клинических симптомов, как влажный кашель и гнойная мокрота. При этом показатель частоты такой комбинации симптомов был не ниже, чем показатели частоты влажного кашля и гнойной мокроты в отдельности (96,9 и 91,5 % соответственно).

Оценка чувствительности и специфичности разных сочетаний трех ведущих симптомов острого абсцесса легкого выявила (табл. 4), что комбинация влажного кашля и отставания грудной клетки в акте дыхания имеет низкую чувствительность (53,4 %) и низкую специфичность (68,2 %). Сочетание гнойной мокроты и отставания грудной клетки в акте дыхания и комбинация из трёх симптомов при высокой специфичности (84,1 – 86,1 %), имеют низкую чувствительность (49,4 – 51,1 %). В то же время сочетание влажного кашля и гнойной мокроты отличается высокой чувствительностью – 91,5 % и высокой специфичностью – 70,2 %. Причем показатель специфичности указанной комбинации признаков оказывается выше, чем специфичность наличия влажного кашля и гнойной мокроты в отдельности (55 и 66,2 % соответственно).

Таким образом, стандартное эпидемиологическое определение случая острого абсцесса легкого у взрослых должно включать, как минимум, наличие полости в легком с горизонтальным уровнем жидкости на рентгенограмме грудной клетки и хотя бы один из таких симптомов, как влажный кашель и гнойная мокрота. В виду того, что ранее разработка эпидемиологического стандарта случая абсцесса легкого не проводилась, можно рекомендовать полученные результаты для стандартизации выявления и внедрения в практику работы пульмонологов и торакальных хирургов общепринятого подхода к регистрации данной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бисенков Л.Н. Бисенков Л.Н., Попов В.И., Шалаев С.А. Хирургия острых инфекционных деструкций легких.– С.– Петербург, 2003. – 400 с.
2. Блашенцева С.А. Ультразвуковой и рентгенологический методы в диагностике острых гнойных абсцессов легких // Мед. визуализация. 2001. N 2. С. 34 – 38.
3. Гостышев В.К. Инфекции в хирургии: руководство для врачей. – ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 754 с.
4. Лаптев А.Н. Диагностика и лечение гнойно–некротических деструкций легких // Медицинская панорама. № 10. 2006. С. 41 – 45.
5. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Издательство РАМН, 2000. 52 с.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. // Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. – Пер. с англ.. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.

*Khokhryakov, R.V. Sergevnin, V.I. Mezentssev  
M. Yu., Gusmanova P.S.*

## STANDART EPIDIMIOLOGICAL ESTIMATION OF ACUTE LUNG ABSCESS IN ADULT

**Abstract.** The clinical – laboratory signs of diseases are studied in two groups of patients. The first group consisted of patients (176) who on the basis of collective decision was diagnosed acute lung abscess. The second group consisted of patients (151) with a diagnosis of pneumonia. As a result of calculating the sensitivity and specificity of each of the fea-

tures identified major manifestations of acute lung abscess. Formulated a standard estimation procedure for acute lung abscess in adult.

**Keywords:** adult, acute lung abscess, standard epidemiological estimation

#### Авторская справка:

Хохряков Роман Валерьевич, Khokhryakov Roman V;  
Пермская краевая клиническая больница, Perm Regional Hospital;  
e-mail: khokhryakov\_rv@mail.ru  
Россия, г. Пермь, ул. Бр. Игнатовых, д. 21 а, кв. 68, индекс 614066,  
Russia, Perm, street Br. Ignatovich 21 A – 68, 614066

Сергевнин Виктор Иванович, Sergevnin Viktor I;  
Кафедра эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС  
ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.  
Вагнера» Росздрава, Perm State Medical Academy;  
e-mail: v.svv@mail.ru

Мезенцев Максим Юрьевич, Mezentssev Maksim Y;  
Городская больница №21, Hospital №21;  
e-mail: mez1@yandex.ru

Гусманова Полина Сергеевна, Gusmanova Polina S;  
Пермская краевая детская клиническая больница, Perm Regional Children  
Hospital;  
e-mail: Gusmanova\_PS@inbox.ru

Бальберт А.А., Самойлова В.Н., Мякотных В.С., Мещанинов В.Н.

## СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ УЧАСТНИКОВ СОВРЕМЕННЫХ ВООРУЖЕННЫХ КОНФЛИКТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ БОЕВЫЕ ЧЕРЕПНОМОЗГОВЫЕ ТРАВМЫ

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, г. Екатеринбург

### Резюме.

С целью определения зависимости показателей биологического возраста (БВ), уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) от клинической картины последствий боевой закрытой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у бывших участников современных боевых действий обследованы 202 пациента с клиническими проявлениями последствий данной ЧМТ в виде гипертензионно-гидроцефального, психоорганического и эпилептического синдромов. Выявлено характерное для участников современных боевых действий ускоренное старение организма, сопровождающееся существенными изменениями уровня ПОЛ и АОЗ системы крови, степень выраженности которых зависит от варианта клинического синдрома, преобладающего в клинической картине последствий боевой ЧМТ. Рекомендуется включать в стандарты восстановительной терапии подобного рода больных средства с антиоксидантной направленностью.

**Ключевые слова:** боевая черепно-мозговая травма, ПОЛ, АОЗ.

Несомненно актуальна проблема реабилитации больных с последствиями боевых черепно-мозговых травм (ЧМТ), требующая разработки новых методов диагностики и лечения с учетом специфики поражения и индивидуальных психофизиологических особенностей пострадавших. Среди участников современных военных конфликтов велико число еще молодых людей, перенесших хронический психоэмоциональный стресс (ХПЭС) боевой обстановки и «накопивших» в своем организме значительное число заболеваний [2]. Данная ситуация, осложненная развитием так называемого посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) – сложного полисиндромального образования с наличием стойких многолетних переживаний прошлой и настоящей психотравмирующей ситуации [1,2], способствует активизации процесса ускоренного, патологического старения [3], которое в значительной степени может быть обусловлено известной свободнорадикальной теорией старения, основанной на накоплении повреждений клеток [4, 5]. Некоторые позиции указанной теории мы сочли целесообразным представить.

Существование большинства живых организмов, за исключением некоторого количества облигатных анаэробных микроорганизмов, невозможно представить себе в отсутствии кислорода, являющегося неотъемлемым компонентом метаболических процессов в живых клетках. Однако, существование организмов в богатой кислородом окружающей среде несет в себе и постоянную угрозу для их существования [6]. При включении кислорода в процессы жизнедеятельности постоянно в существенном количестве образуются различные активные формы кислорода (АФК), [4,5,6]. Одновременно биомолекулы могут легко подвергаться окислению и разрушению под действием АФК [4,6]. Соответственно, выживание организмов в кислородной среде сильно зависит от репарации окислительных повреждений. Поэтому для ограничения интенсивности свободнорадикальных процессов и уровня окислительных повреждений в ходе эволюции возникла особая антиоксидантная система (АОС), состоящая из большого числа согласованно работающих специфических ферментов и группы низкомолекулярных природных антиоксидантов (АО). При различных отклонениях от нормального функционирования организма может развиваться дисбаланс между интенсивностью продукции АФК, свободнорадикального окисления (СРО) и уровнем функциональной активности АОС. Это, в свою очередь, вызывает усиление окислительных повреждений биомолекул, развитие дисфункции клеток и тканей и, в конечном итоге, гибель организма [5].

Старение является «физиологической нормой» во всех случаях,

кроме раннего и ускоренного старения. Календарный возраст человека не дает представления о степени возрастного повреждения организма и не может служить надежным критерием для определения продолжительности предстоящей жизни. Люди одного пола и календарного возраста имеют разную степень возрастных нарушений в органах и системах, различные генетические детерминанты, патологию систем и органов, они испытали на себе выраженное в различной степени влияние повреждающих факторов внешней среды. В связи с этим в качестве меры жизнеспособности, наиболее полно отражающей функциональное состояние организма, используется не календарный, а биологический возраст (БВ), характеризующий реальную степень постарения организма [5]. И при этом особый интерес представляет ускоренное старение, сопровождающееся изменением уровня ПОЛ и АОС у ветеранов современных вооруженных конфликтов, перенесших боевую ЧМТ и имеющих клинические проявления отдаленных ее последствий.

**Цель исследования** показать зависимость показателей БВ, уровня ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) от клинической картины последствий боевой закрытой ЧМТ у бывших участников боевых действий в Афганистане, Чеченской республике и в других «горячих точках».

### Материал и методы исследования.

Обследованы 202 пациента – участники современных войн и вооруженных конфликтов, перенесшие боевые ЧМТ и имеющие клинические проявления последствий травмы в виде преобладающей гипертензионно-гидроцефальной (n=96, возраст 23–45 лет), психоорганического (n=56, возраст 25–45 лет) и эпилептического (n=50, возраст 27–44 лет) синдромов. Больные были подразделены на 3 группы, соответствующие выделенным клиническим синдромам, отражающим клиническую ситуацию последствий ЧМТ в целом.

Клиническая картина последствий ЧМТ полисимптомна и полисиндромна, но в большинстве своем как раз и складывается из выделенных нами синдромов – гипертензионно-гидроцефального (ликвородинамического), психоорганического и эпилептического [1]. Проявлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома могут быть нарастающая и утихающая головная боль, тошнота, рвота, сонливость и угнетение сознания, диплопия, появление застойных дисков зрительных нервов, гипертоническая ангиопатия сетчатки, преходящие эпизоды нарушения зрения, увеличение систолического артериального давления (АД), сочетающегося с брадикардией и урежением частоты дыхания (триада Кушинга) и др.

Психические нарушения в период отдаленных последствий ЧМТ чаще всего представлены травматической энцефалопатией с астеническими проявлениями, апатией, психопатизацией, циклотипоподобными реакциями. Нередко психические нарушения выражаются травматическими эндоформными психозами, травматической деменцией, травматическим неврозом, эмоционально-волевыми психопатоподобными расстройствами и травматическим дисфорическим синдромом.

Более половины случаев посттравматической эпилепсии возникают в течение первого года после травмы. Преобладающий тип припадков – парциальные, нередко с вторичной генерализацией. Абсансы для посттравматической эпилепсии нехарактерны. У 50% больных с посттравматической эпилепсией возникает ремиссия, чаще всего в течение первых 3 лет.

Надо отметить, что признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома присутствовали не только у пациентов 1-й группы наблюдений, но и у многих представителей 2-й и 3-й групп, однако



Таблица 1

Средний БВ участников современных военных конфликтов в зависимости от ведущего клинического синдрома отдаленных последствий ЧМТ

| Ведущий клинический синдром         | Средний БВ «чеченцев» | Средний БВ «афганцев» |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Гипертензионногидроцефальный (n=96) | 37,13±6,18            | 47,61±5,15            |
| Психоорганический (n=56)            | 47,74±5,46            | 56,65±6,37            |
| Эпилептический (n=50)               | 41,56±6,31            | 49,64±4,27            |

они рассматривались у них в качестве сопутствующего синдрома, не являлись причиной инвалидизации.

Показатели биологического возраста (БВ) рассчитывались по методике, используемой в течение многих лет в нашей клинике [3,5]. Методика определения БВ основана на том, что у различных лиц при одном и том же календарном возрасте наблюдаются отчетливые различия по степени возрастного износа физиологических систем организма, обменных процессов и морфофункциональных структур. Приводимая методика определения БВ имеет в качестве математической основы метод множественной линейной регрессии с высокой корреляцией с популяционным стандартом – должным БВ [5]. При определении БВ степень старения пациента оценивалась по наиболее важным показателям деятельности основных параметров систем организма [3,5] и рассчитывалась по программе «Bioage» на персональном компьютере «Pentium-4HT» в программе Microsoft Excel.

Для определения состояния ПОЛ и АОЗ системы крови проводилось исследование светосуммы хемилюминесценции (ХЛ) и диеновой конъюгации (ДК) как показателей активности ПОЛ; определение уровня ферментов каталазы и пероксидазы как показателей активности АОЗ. Также производилось определение содержания среднемолекулярных пептидов (СМП) как ориентировочного признака эндогенной интоксикации организма, показателей перекисной и осмотической резистентности эритроцитов (соответственно ПРЭ и ОРЭ), определяющих способность эритроцитов к гемолизу и косвенно подтверждающих активность ПОЛ. Исследовалось также содержание общих липидов и общего белка сыворотки крови.

### Результаты исследований и их обсуждение

На первом этапе исследований были рассмотрены средние значения показателей БВ и календарного возраста (КВ). Последние в нашем случае приближались к показателям должного БВ (ДБВ), рассчитываемого нами по формуле  $ДБВ = 0,863 \times КВ + 6,85$  [3,5], поэтому ДБВ можно было исключить из проводимого анализа. Кроме того, боевые действия в Афганистане велись в период 1979 – 1989 годов, в Чечне – в 1995–1996 и 1999–2001 годы. Поэтому, в силу закономерных различий в показателях среднего КВ у участников афганских и чеченских событий БВ этих двух контингентов ветеранов боевых действий («афганцев» и «чеченцев») рассматривался отдельно.

Средний календарный возраст «чеченцев» во всех группах составил 30,59±4,04 лет, «афганцев» – 41,71±4,96 лет. Средний БВ различался по группам в зависимости от ведущего клинического синдрома отдаленных последствий закрытой боевой ЧМТ, что представлено в таблице 1.

При этом разница показателей среднего БВ и среднего КВ по выделенным группам наблюдений также оказалась различной:

В 1-й группе (гипертензионно-гидроцефалический синдром) у «чеченцев» она составила 6,54±5,11 лет, у «афганцев» – 6,03±5,06 лет; во 2-й группе (психоорганический синдром) – соответственно 17,15±4,75 лет и 14,94±5,67 лет, в 3-й группе (эпилептический синдром) – также соответственно 10,97±5,18 лет и 7,93±4,62 лет. На рисунке 1 разница между БВ и КВ по группам наблюдений представлена в виде диаграммы.

Как видно из представленных данных, у пациентов, проходивших службу в Чечне и Афганистане и имеющих клинические проявления последствий ЧМТ, показатели БВ достоверно ( $P < 0,05$ ) выше показателей Максимальную разницу средних значений данных показателей имеют пациенты с преобладанием психоорганического синдрома в клинической картине травматической болезни головного мозга, менее выраженную разницу – пациенты с эпилептическим синдромом и еще меньшую – с гипертензионно-гидроцефальным. Налицо отчетливая взаимосвязь темпа ускоренного старения организма с вариантом преобладающего клинического синдрома.

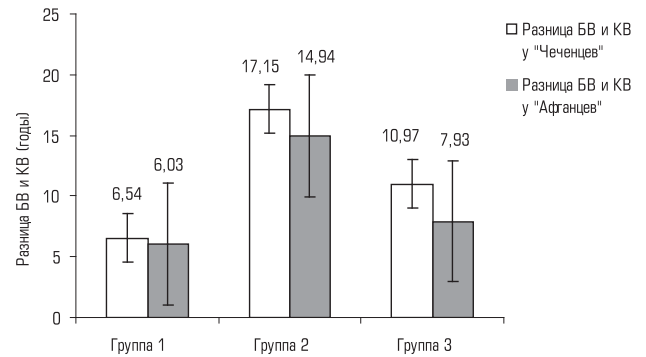


Рис. 1. Различия средних значений БВ и КВ в зависимости от ведущего клинического синдрома и контингента участников современных войн.

Полученные показатели ПОЛ системы крови, АОЗ и некоторые другие представлены в сравнительном аспекте, с учетом преобладающего варианта клинического синдрома последствий боевой ЧМТ, в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, усредненные показатели СМП, каталазы, общего белка, общих липидов по всем трем группам наблюдений различались недостоверно ( $P > 0,05$ ). В то же время, во 2-й группе пациентов (с психоорганическим синдромом) и в 3-й группе (с эпилептическим синдромом), произошло достоверное ( $P < 0,05$ ) возрастание средних показателей ДК и увеличение показателей светосуммы ХЛ, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ, а во 2-й группе, кроме того, выявлено уменьшение активности пероксидазы, что указывает на ослабление активности системы АОЗ. Также в группе пациентов с ведущим психоорганическим синдромом произошло достоверное повышение ПРЭ и снижение ОРЭ, что свидетельствует об истощении процессов резистентности организма, возможно, вследствие повышения ПОЛ и снижения антиокислительной активности.

При сравнении показателей ПОЛ и АОЗ у ветеранов афганских и чеченских событий по отдельности существенной разницы не выявлено.

При анализе полученных результатов исследований определяется следующая картина:

Больные с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, являющимся ведущим в клинической картине последствий боевой ЧМТ, имеют ускоренный тип старения организма, который соответствует 4-му функциональному классу старения [5]. Показатели ПОЛ и АОЗ при этом не имеют существенных отличий от среднепопуляционных.

У лиц с ведущим в клинике последствий боевой ЧМТ психоорганическим синдромом выявляется резко ускоренный тип старения организма, который соответствует 5-му функциональному классу старения [5]. У них же обнаруживается повышение показателей ПОЛ при понижении показателей АОЗ, что проявляется снижением резистентности клеток периферической крови (ОРЭ), в результате чего усиливается гемолиз эритроцитов и, как следствие, гипоксия тканей и органов [5].

У пациентов с преобладанием эпилептического синдрома выявляется ускоренный и резко ускоренный тип старения организма, которые соответствуют 4-му и 5-му функциональным классам старения [5]. При этом выявляется повышение показателей ПОЛ, но без сопутствующего снижения показателей АОЗ. Поэтому показатели резистентности эритроцитов не снижены, что свидетельствует о некоторой компенсации свободнорадикального окисления антиоксидантными механизмами.

Учитывая, что эпилептический синдром чаще возникает после более тяжелых ЧМТ, чем гипертензионно-гидроцефальный [1], можно говорить о связи тяжести перенесенной травмы мозга с уровнем перекисного окисления в отдаленном ее периоде – чем тяжелее ЧМТ, тем выше окажется в дальнейшем уровень ПОЛ системы крови. Этот факт необходимо учитывать в процессе ранней и поздней реабилитации пациентов. С другой стороны, одним из механизмов развития психоорганического синдрома после ЧМТ нередко является дополнительное воздействие токсических веществ (алкоголя, наркотиков и др.) при использовании их больными в посттравматическом периоде с целью облегчения тяжелых субъективных пере-

Сравнительные результаты биохимических исследований больных с различными клиническими вариантами последствий боевой ЧМТ

| Биохимические показатели | Клинические синдромы последствий боевой ЧМТ |                   |                 |
|--------------------------|---|-------------------|-----------------|
|                          | Гипертензиогидроцефальный                   | Психоорганический | Эпилептический  |
| СМП (отн. ед.)           | 0,246±0,09                                  | 0,269±0,1         | 0,243±0,11      |
| Общий белок (г/л)        | 70,38±4,64                                  | 69,88±4,81        | 69,46±4,89      |
| Общие липиды (г/л)       | 0,530±0,12                                  | 0,487±0,17        | 0,603±0,18      |
| Каталаза (мкКат/г)       | 3,81±0,22                                   | 3,21±0,19         | 3,28±0,17       |
| Пероксидаза (мкКат/г)    | 36,56±2,49                                  | 22,59±3,74*       | 33,98±3,16      |
| ПРЭ (отн. ед.)           | 1,18±0,08                                   | 2,44±0,20*        | 1,77±0,14       |
| ОРЭ (отн. ед.)           | 6,56±0,45                                   | 3,62±0,42*        | 5,72±0,36       |
| ДК (отн. ед.)            | 1,67±0,13                                   | 2,72±0,23*        | 2,08±0,15*      |
| Светосумма ХЛ (отн. ед.) | 6094,42±312,31                              | 7727,24±456,52*   | 6920,19±414,34* |

Примечание: \* – P&lt;0,05.

живаний известного ПТСР [1,3]. Можно предположить, что именно данная хроническая интоксикация приводит к снижению защитных свойств организма, проявляясь в снижении уровня АОЗ, и, как результат, вызывает в дальнейшем повреждение клеточных структур тканей и органов, в том числе и головного мозга с развитием соответствующей клиники.

#### Выводы.

1. Для участников современных вооруженных конфликтов, перенесших боевые ЧМТ, характерно ускоренное старение организма, сопровождающееся существенными изменениями уровня ПОЛ и АОЗ системы крови.

2. Имеется строгая специфичность изменений БВ, уровня ПОЛ и АОЗ в зависимости от варианта клинического синдрома, преобладающего в клинической картине последствий боевой ЧМТ.

3. Для получения максимального эффекта лечения больных с последствиями боевых ЧМТ необходимо включать в программу восстановительной терапии использование средств с антиоксидантной направленностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана / В.С. Мякотных. – Екатеринбург : УИФ «Наука», 1994. – 272 с.

2. Мякотных В.С. Посттравматические стрессовые расстройства у ветеранов современных вооруженных конфликтов / В.С. Мякотных, В.В. Ямпольская, С.И. Спектор, В.Н. Самойлова, А.А. Бальберт, Н.З. Таланкина // Госпитальный вестник. – Екатеринбург, 2005. – №4. – С. 9–14.

3. Мякотных В.С.. Укоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью / В.С. Мякотных, В.В. Ямпольская, В.Н. Самойлова, А.А. Бальберт, Т.А. Боровкова В.Н. Мещанинов, О.Н. Матвеева // Успехи геронтологии. – 2007. – Вып. 20, №1. – С. 112–117.

4. Пассватер Р. Свободнорадикальная теория старения: интервью с Дэнхемом Харманом. Ч. I. Как все начиналось? / Р. Пассватер // Косметика и медицина. – 1998. – №2. – С. 7–13.

5. Ястребов А.П. Старение, перикисное окисление липидов и биовозраст / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов – Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. – 220 с.

6. Kalra J. Superoxide anion production by human phagocytes in blood: variation with aging / J. Kalra, T.A. Cunningham, K. Prasad // Klin. Biochim. – 2004. – Vol. 22, №8. – P.257–264.

*Balbert A.A., Samoiloval V.N., Myakotnykh V.S., Meshchaninov V.N.*

## CONDITION LIPID PEROXIDATION AND BIOLOGICAL AGE OF PARTICIPANTS OF THE MODERN CONFRONTATIONS, WHICH HAVE TRANSFERRED FIGHTING CRANIOCEREBRAL TRAUMAS

**Abstract.** With the purpose of definition of dependence of parameters of biological age, a level lipid peroxidation and antioxidation protection

against a clinical picture of consequences of the fighting closed craniocerebral trauma at former participants of modern operations are surveyed 202 patients with clinical displays of consequences of the given trauma in the form of hypertension, psycho-organic and epileptic syndromes. The accelerated ageing of the organism, accompanied by essential changes of a level lipid peroxidation and antioxidizing protection of system of blood, which degree of expressiveness depends on a variant of the clinical syndrome prevailing in a clinical picture of consequences of a fighting trauma of a brain is revealed characteristic for participants of modern operations. It is recommended to include in standards of regenerative therapy of a similar sort of patients of means with antioxidationing an orientation.

**Keywords:** a fighting craniocerebral trauma, lipid peroxidation, anti-oxidizing protection.

#### Авторская справка:

Бальберт Александр Анатольевич

Отдел визуализационных методов исследования Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн

Balbert Alexander A.

Department визуализационных методов of research Sverdlovsk regional klinicheskogo psychoneurological hospital for veterans of wars

Самойлова Валентина Николаевна

Специализированное отделение №10 Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн

Samoilova Valentina N.

Specialised branch of №10 Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars

Мякотных Виктор Степанович

Кафедра геронтологии и гериатрии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии.

Mjakotnyh Victor S.

Gerontology and geriatrics ФПК chair and software of the Ural state copper-tsinjskoj of academy.

Мещанинов Виктор Николаевич – Кафедра биохимии Уральской

государственной медицинской академии.

Meshchaninov Victor N. – Chair of biochemistry of Ural gosudarstven th

medical academy.

Россия, 620905, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 25

Russia, 620905, Ekaterinburg, street Soboleva, 25

e-mail: tborovkova@yandex.ru

*Гиниатуллина, Е.Р. Головнева Е.С., Гиниатуллин Р.У., Кравченко Т.Г*  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО  
 ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 890 НМ И 970 НМ НА ТКАНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
 ДЕСНЫ КРЫСЫ**

ОГУЗ ЦОСМП «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» г. Челябинск

**Резюме.** С помощью гистологических и морфометрических методов изучены в сравнительном аспекте приспособительные реакции тучных клеток и кровеносных сосудов в биоптатах слизистой оболочки десны 55 здоровых, половозрелых крыс. Все животные разделены на три группы. Животным 1-ой группы (25 крыс) проводилось однократное, дистанционное, в непрерывном режиме облучение десны в области левых нижних моляров с применением диодного лазера «Улей – 2КМ» (Россия) с длиной волны 890 нм, мощностью 0,5Вт и экспозицией 30 сек. Второй группе (25 крыс) проводилось однократное облучение десны в зоне левых нижних моляров с помощью излучающей головки диодного лазера «ИРЭ – Полус» (Россия) в непрерывном, контактном режиме с длиной волны 970 нм, мощностью 25 мВт и экспозицией 30 сек. Животные 3-ей группы (5 крыс) служили контролем, облучение не проводилось. Биоптаты у животных 1 и 2-ой групп забирали через 1 мин, на 1, 3, 5, 7-е сутки после лазерного облучения, а также у крыс 3-ей группы. Результаты исследования показали, что в ранние сроки (через 1 мин, на 1-е сутки) после воздействия НИЛИ с длиной волны 970 нм отмечалось более значительное увеличение числа и индекса дегрануляции тучных клеток, а увеличение диаметра сосудов и площади, занимаемой ими, регистрировалось и на 3, 5, 7-е сутки опытов по сравнению с действием НИЛИ с длиной волны 890 нм.

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное лазерное излучение, слизистая оболочка десны, тучные клетки, кровеносные сосуды

В настоящее время одним из широко распространенных и эффективных методов лечения стоматологических заболеваний является лазерная терапия [2]. При этом применяют низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) как красного (630 нм), так и инфракрасного (890 нм и 970 нм) диапазонов [6, 10].

Принято считать, что применение НИЛИ инфракрасного диапазона в клинической практике определяется спектром его действия. Глубоко проникая в ткани, НИЛИ данного спектра приводит к активации физиологических процессов как в условиях нормы, так и патологии [2, 5]. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся морфологии адаптационных процессов, развивающихся в слизистой оболочке десны (СОД) на воздействие НИЛИ с длиной волны 890 нм и 970 нм остаются неизученными. Неясна при этом роль различных тканевых структур. В первую очередь это касается тучных клеток (ТК), поскольку при воздействии лазерного излучения они остаются одними из мобильных элементов, играющих важную роль в процессах адаптации тканей к этому физическому фактору [3, 4]. Это обусловлено тем, что ТК при дегрануляции выделяют большое количество цитокинов, факторов роста, медиаторов, которые участвуют в активации клеток микроокружения, хемотаксиса, ангиогенеза, матриксных металлопротеиназ [5].

#### Цель работы

На основе гистологических и морфометрических методов изучить в сравнении приспособительные реакции ТК и кровеносных сосудов СОД крысы на воздействие НИЛИ инфракрасного спектра с длиной волны 890 нм и 970 нм.

#### Методика исследования

Исследование проведено на 55 здоровых лабораторных половозрелых крысах обоего пола массой 210–250г. Опыты проводили в соответствии с приказами МЗ СССР №755 от 12.08.77г. и №701 от 27.07.78г. об обеспечении принципов гуманного обращения с животными. Все животные были разделены на три группы: 1-я (25 крыс) – опытная и 2-я – (25 крыс) – опытная, 3-я (5 крыс) – контрольная. Все эксперименты проводили под внутримышечным введением зальтеила (2мг/кг веса крысы). Животные опытных групп укладывались на стол в положении на спине, передние и задние конечности фиксировались растяжками к специальным держалкам. Затем, оттягивая пинцетом вниз нижнюю губу, проводили лазерное облучение СОД в

области левых нижних моляров. Животным 1-ой группы проводили однократное, контактное, в непрерывном режиме облучение с помощью диодного лазера «Улей – 2КМ» (Россия) с длиной волны 890 нм, мощностью 25 мВт и экспозицией 30 сек. У животных 2-ой группы применяли однократное, дистанционное, в непрерывном режиме излучение диодного лазера «ИРЭ – Полус» (Россия) с длиной волны 970 нм, мощностью 0,5 Вт и экспозицией 30 сек. Важно отметить, что указанные параметры лазерного излучения (длина волны, мощность, экспозиция, режимы воздействия) применяются в стоматологической практике [2, 6, 10].

У крыс 1-ой и 2-ой группы через 1 мин, на 1,3,5 и 7-е сутки после лазерного облучения, а также у животных 3-ей, проводили биопсию СОД в области левых нижних моляров. Взятие биоптатов осуществлялось с помощью специального биопсийного форцепта, снабженного щипчиками («Karl Storz», Germany). При этом диаметр получаемого биоптата составлял до 0,3 см. Следует подчеркнуть, что указанные сроки исследования считаются достаточными для проявления прямых эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии [9]. Биоптаты СОД фиксировались в 10% нейтральном растворе формалина, обезживались в спиртах возрастающей крепости, заливались в парафин. С парафиновых блоков готовились серийные срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии и количественной оценки кровеносных сосудов, толуидиновым синим (рН 2,0) для выявления кислых гликозаминогликанов, содержащихся в гранулах ТК [7]. С помощью компьютеризированной системы анализа цветового изображения и программы «Диаморф Сито-W» (Россия) под световым микроскопом («Leica», Германия) подсчитывались: количество ТК (мм<sup>2</sup>) при увеличении x 50, а под масляной иммерсией – недегранулированные и дегранулированные ТК при увеличении x 1000 в 10 полях зрения. Затем вычисляли индекс дегрануляции ТК =  $D \cdot 100\% / D + N$ , где D – число дегранулированных ТК, N – число недегранулированных ТК. Нами выделялись следующие степени дегрануляции ТК: 1-я – слабо дегранулированные (1–2 гранулы за пределами клетки); 2-я – выраженная дегрануляция (до 10 выделившихся гранул); 3 – я – более 10 выделившихся гранул, тотальная дегрануляция [8]. При увеличении x 400 подсчитывалась доля площади (%) среза, занятая кровеносными сосудами, а также определялся диаметр сосудов (мкм). Статистическая обработка цифровых данных проводилась методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента [1]. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при  $P < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Данные сравнительного морфометрического исследования показали (см. таблицу), что через 1 мин. после лазерного облучения с длиной волны 890нм отмечалось достоверное увеличение общего содержания ТК, количества недегранулированных и дегранулированных ТК, числа ТК с 3-ей степенью дегрануляции, индекса дегрануляции ТК, а также уменьшение количества ТК с 1 и 2-ой степенью дегрануляции по сравнению с контрольной группой. В то же время после лазерного воздействия с длиной волны 970нм общее число ТК, дегранулированных ТК и ТК со 2-ой и 3-ей степенью дегрануляции, индекс дегрануляции ТК существенно увеличились, а число недегранулированных ТК и ТК с 1-ой степенью дегрануляции – уменьшилось по сравнению с контрольной группой. Наряду с этим, после лазерного воздействия с длиной волны 970нм общее содержание ТК, дегранулированных ТК, ТК со 2-й степенью дегрануляции и индекс дегрануляции ТК, диаметр сосудов и площадь, занимаемая ими, были значительно больше, а число недегранулированных ТК, ТК с 1-й степенью дегрануляции – меньше по сравнению с действием излучения с длиной волны 890 нм.

Аналогичная тенденция наблюдалась и на 1-е сутки опытов за исключением того, что содержание ТК с 3-й степенью дегрануляции достоверно уменьшилось после воздействия излучения с длиной волны 970 нм. Кроме того, после лазерного воздействия с длиной волны



Морфометрическая характеристика ТК и кровеносных сосудов в слизистой оболочке десны после воздействия на нее инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 890 нм и 970 нм (M ± m)

| Исследованный показатель                | КГ (n=5)     | Длина волны | Сроки наблюдения |                  |                   |                  |                 |
|---|--------------|-------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|
|   |              |             | 1 мин            | 1 сутки          | 3 сутки           | 5 сутки          | 7 сутки         |
| Общее содержание ТК, мм <sup>2</sup>    | 130,6 ± 0,97 | 890 нм      | 160,6 ± 1,91*    | 129,6 ± 1,12**   | 121 ± 1,04**      | 107 ± 2,21**     | 91,6 ± 2,03**   |
|   |              | 970 нм      | 193,8 ± 2,06**** | 171,2 ± 1,46**** | 121,8 ± 1,428**** | 100,4 ± 1,46**** | 91,6 ± 2,03**** |
| Недегранулированные ТК, мм <sup>2</sup> | 81,8 ± 0,58  | 890 нм      | 90 ± 1,58*       | 81,8 ± 0,63**    | 79,4 ± 1,02       | 80,8 ± 1,01**    | 72 ± 0,70**     |
|   |              | 970 нм      | 49 ± 3,08****    | 61,4 ± 1,59****  | 81,8 ± 1,65**     | 71,5 ± 0,56****  | 69,6 ± 1,02*    |
| Дегранулированные ТК, мм <sup>2</sup>   | 53 ± 0,74    | 890 нм      | 69,8 ± 0,96*     | 53,2 ± 0,66**    | 40,6 ± 1,51***    | 26 ± 0,70****    | 20,8 ± 0,66**** |
|   |              | 970 нм      | 144,8 ± 1,39**** | 111,2 ± 1,46**** | 40,8 ± 0,86****   | 31,8 ± 0,58****  | 22,4 ± 0,51**** |
| Степень дегрануляции ТК, %: 1я          | 40,6 ± 1,5   | 890 нм      | 30,4 ± 2,01*     | 31,8 ± 0,58*     | 24,2 ± 0,58****   | 37 ± 0,63**      | 46,2 ± 0,79**** |
|   |              | 970 нм      | 14,4 ± 0,51****  | 18,4 ± 0,51****  | 37,6 ± 1,26****   | 50,1 ± 1,23****  | 60 ± 1,51****   |
| 2я                                      | 31,8 ± 0,67  | 890 нм      | 29,4 ± 0,74*     | 30,2 ± 0,74      | 50,2 ± 1,31***    | 36,6 ± 0,86****  | 29 ± 1,58**     |
|   |              | 970 нм      | 41,2 ± 1,59****  | 45,2 ± 0,58****  | 37,4 ± 1,18****   | 33,2 ± 1,24**    | 25,4 ± 1,22**** |
| 3я                                      | 29 ± 0,51    | 890 нм      | 41,4 ± 1,28*     | 40 ± 0,40*       | 25,4 ± 0,51**     | 25,7 ± 0,51      | 24,2 ± 0,58**** |
|   |              | 970 нм      | 44,6 ± 1,02*     | 36,2 ± 0,28****  | 25,2 ± 0,40****   | 16,6 ± 0,91****  | 14,2 ± 0,58**** |
| Индекс дегрануляции ТК, %               | 38,6 ± 0,51  | 890 нм      | 43,8 ± 1,58*     | 38,2 ± 0,66**    | 33,2 ± 1,11***    | 27,4 ± 0,51***   | 22,4 ± 0,51**** |
|   |              | 970 нм      | 73 ± 1,34****    | 64,7 ± 1,25****  | 33,3 ± 1,32****   | 30,4 ± 0,64*     | 22 ± 0,44****   |
| Диаметр сосудов, мкм                    | 23,3 ± 0,3   | 890 нм      | 30,4 ± 0,40*     | 24,1 ± 0,4**     | 20,2 ± 0,68****   | 19,4 ± 0,51*     | 16,6 ± 0,51**** |
|   |              | 970 нм      | 35,3 ± 0,3****   | 30 ± 0,2****     | 24,2 ± 0,49****   | 23,9 ± 0,8**     | 21,6 ± 0,203**  |
| Площадь, занимаемая сосудами, %         | 24,1 ± 0,4   | 890 нм      | 29,3 ± 0,60**    | 20,2 ± 0,66****  | 18,4 ± 0,51*      | 18,6 ± 0,51*     | 18,7 ± 0,31*    |
|   |              | 970 нм      | 36,1 ± 0,3****   | 28,8 ± 0,5****   | 21,3 ± 0,86****   | 21,4 ± 0,51****  | 21,2 ± 0,37**** |

Примечание: КГ – контрольная группа; \* – P ≤ 0,05 по сравнению с КГ; \*\* – P ≤ 0,05 – по сравнению с предыдущим сроком опыта; \*\*\* – P ≤ 0,05 по сравнению с действием НИЛИ с длиной волны 890нм; на каждом сроке исследования в опытных группах было по 5 животных.

890 нм содержание ТК с 3–ей степенью дегрануляции увеличилось, с 1–ой степенью – уменьшилось, а остальные показатели не отличались от контрольной группы. Наряду с этим, наблюдалось значительное уменьшение общего содержания ТК, их недегранулированных и дегранулированных форм, индекса дегрануляции ТК, а остальные показатели не отличались от предыдущего срока опыта. На данном сроке после воздействия излучения с длиной волны 970нм общее содержание ТК, их дегранулированных форм, ТК со 2–ой и 3–ей степенью дегрануляции, индекс дегрануляции ТК были более высокими, а количество недегранулированных ТК, их форм с 1–й степенью дегрануляции – низкими по сравнению с контрольной группой. Однако, по отношению к предыдущему сроку наблюдения число недегранулированных ТК, их форм с 1 и 2–й степенью дегрануляции – увеличилось, а остальные показатели уменьшились по сравнению с предыдущим сроком опыта.

На сроке 3–х суток после лазерного облучения с длиной волны 890нм общее содержание ТК, их дегранулированных форм, число ТК с 1–й и 2–ой степенью дегрануляции, индекс дегрануляции ТК увеличились, а остальные показатели не отличались от контрольной группы. В то же время общее содержание ТК, их дегранулированных форм с 1 и 3–ей степенью дегрануляции и индекс дегрануляции ТК достоверно снизилось, число ТК со 2–ой степенью дегрануляции – увеличилось, а количество недегранулированных ТК не отличалось по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Наряду с этим, после лазерного воздействия с длиной волны 970нм общее содержание ТК, их дегранулированных форм, число ТК с 1 и 3–ей степенью дегрануляции индекс дегрануляции ТК были достоверно ниже, число ТК со 2–ой степенью дегрануляции – выше, а число недегранулированных ТК не отличалось от контрольной группы. Вместе с тем, число недегранулированных ТК, их форм с 1–ой степенью дегрануляции достоверно увеличилось, а остальные показатели – уменьшились по сравнению с предыдущим сроком опыта. На данном сроке после воздействия излучения с длиной волны 970 нм число ТК с 1–й степенью дегрануляции, диаметр сосудов и площадь, занимаемая ими, были достоверно выше, а количество ТК со 2–й степенью дегрануляции – ниже по отношению к действию излучения с длиной волны 890 нм. Остальные показатели существенно не отличались друг от друга.

На 5–е сутки после лазерного воздействия с длиной волны 890 нм число ТК со 2–ой степенью дегрануляции оставалось более высоким, число недегранулированных ТК не отличалось, а остальные показатели существенно уменьшились по сравнению с предыдущим сроком опыта. Наряду с этим, после лазерного облучения с длиной волны 970нм

большинство показателей были значительно ниже, а число ТК с 1 и 2–ой степенью дегрануляции – выше по сравнению с контрольной группой. Наряду с этим, число ТК с 1–й степенью дегрануляции достоверно увеличилось, а остальные показатели уменьшились по отношению к предыдущему сроку опыта. В то же время после лазерного облучения с длиной волны 970 нм содержание дегранулированных ТК, ТК с 1–й степенью дегрануляции, диаметр сосудов и площадь, занимаемая ими, были значительно больше, а число ТК с 3–й степенью дегрануляции – меньше по сравнению с действием излучения с длиной волны 890 нм. Достоверные различия между другими показателями не регистрировались.

На 7–е сутки после лазерного воздействия с длиной волны 890нм большинство из показателей были ниже, за исключением числа ТК с 1–й степенью дегрануляции (увеличилось), а число ТК со 2–ой степенью дегрануляции не отличалось от контрольной группы. Вместе с тем, число ТК с 1–й степенью дегрануляции достоверно увеличилось, а остальные показатели уменьшились по сравнению с предыдущим сроком опыта. После лазерного облучения с длиной волны 970нм число ТК с 1–й степенью дегрануляции значительно увеличилось, а остальные показатели уменьшились по сравнению с контрольной группой. Сходная тенденция отмечалась и по отношению к предыдущему сроку наблюдения. Кроме того, после воздействия лазерного излучения с длиной волны 970 нм содержание ТК с 1–й степенью дегрануляции, диаметр сосудов и площадь, занимаемая ими, оставались более высокими, а количество ТК со 2–й и 3–й степенью дегрануляции были ниже по отношению к действию излучения с длиной волны 890 нм. Между другими показателями существенные различия не выявлены.

Таким образом, через 1 мин и на 1–е сутки после воздействия, оба вида НИЛИ оказывают выраженное стимулирующее влияние на активацию ТК и кровеносных сосудов десны по сравнению с контрольной группой. Однако, в те же сроки после действия НИЛИ с длиной волны 970нм отмечалось более значительное увеличение числа и индекса дегрануляции ТК, а показатели диаметра кровеносных сосудов и площади, занимаемой ими, были выше не только в указанные сроки, но и на 3,5,7–е сутки опытов по сравнению с действием НИЛИ с длиной волны 890нм. Эти различия можно объяснить тем, что лазерное излучение большей мощности и длины волны глубже проникает в ткани и вызывает более выраженную активацию физиологических процессов [3, 10].

Следует подчеркнуть, что изученные нами в сравнительном аспекте приспособительные реакции, развивающиеся со стороны ТК и кровеносных сосудов в СОД на ранних сроках опытов после воздействия НИЛИ инфракрасного диапазона с длиной волны 890 нм и 970 нм, вероятно, и лежат в основе его эффективного применения в стоматологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240с.
2. Амирханян А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в стоматологии. – М. – Тверь: «Триада», 2008. – 72с.
3. Виноградов А.Б. Морфофункциональное обоснование воздействия лучей лазера на различные тканевые структуры: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Челябинск, 2004. – 44с.
4. Климин В.Г., Кузмин А.И. Тучные клетки костного мозга в регуляции кроветворения при адаптивных реакциях организма //Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2006. – №3. – С. 22–23.
5. Кравченко Т.Г., Головнева Е.С. Краткосрочные эффекты действия лазерного излучения неповреждающей мощности на тучноклеточную популяцию и сосуды костного мозга (экспериментальное исследование) //Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2007. – №4. – С. 54–57.
6. Кречина Е.Н., Маслова В.В., Шидова А.В., Москвин С.В. Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов в комплексной терапии хронического парадонтита //Лазерная медицина. – 2009. – Т.13, вып. 2. – С. 22–26.
7. Микроскопическая техника: Руководство /Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
8. Синцов Д.Л., Головнева Е.С., Попов Г.К. Роль нейропептидов в регуляции морфофункционального состояния тучных клеток при хирургическом повреждении миокарда //Вестн. новых медицинских технологий. – 2007. – №2. – С. 25–26.
9. Hawkins D., Honreld N., Abrahams H. Low level laser therapy (LLLT) as an effective therapeutic modality for delayed wound healing //Ann. N.Y. Acad. Sei. – 2005. – Vol. 1056. – P. 486–493.
10. Muccini J.A., O'Donnell F.E., Fuller T., Reinisch L. Laser treatment of solar elastosis with epithelial preservation //Lasers Surg Med. – 1998. – Vol. 23, №3. – P. 121–127.

*Giniatullina E.R., Golovneva, E.S. Giniatullin R.U.,  
Kravchenko T.G.*  
**COMPARATIVE ASSESSMENT OF INFLUENCE  
OF LOW INTENSIVE LASER IRRADIATION  
(890 NM AND 970 NM WAVELENGTH) ON  
GINGIVAL MUCOSA OF RAT**

УДК 616-001.17-008.9:612.13:616-092.9

*Гольдзон М.А., Долгих В.Т., Гириш А.О., Ершов А.В.*  
**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС  
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия, Россия, Омск

### Резюме

В эксперименте изучалось состояние системной гемодинамики и обмена веществ у крыс в раннем периоде тяжелой термической травмы и влияние на них различных вариантов инфузионной терапии. Выявлено, что при термической травме снижается АД, УО, МОК и СИ, увеличивается ЧСС, нарушается кислотно-основное состояние, увеличивается содержание лактата и гликемии в периферической крови. На фоне инфузионной терапии, проводимой в раннем периоде тяжелой термической травмы. Наилучший эффект был получен при проведении инфузионной терапии сочетанием растворов Стерофундин изотонический и Венофундин, а также Стерофундин изотонический и Гелофузин.

**Ключевые слова:** термическая травма, инфузионная терапия.

### Введение

По данным ВОЗ, ожоги занимают 2-е место среди прочих травм, достигая в России 380 случаев на 100 тысяч населения [1]. Тяжелая термическая травма влечет за собой длительный период госпитализации, значительное число осложнений и высокую летальность [3]. Все это требует совершенствования протоколов ведения пациентов с тяжелой термической травмой [2,8,9]. Основной причиной

**Abstract.** The functional state of mast cells and blood vessels in biopsy material of gingival mucosa of 55 rats was investigated with the help histological and morphometric methods. The animals' gingiva of 1-st group (25 rats) underwent the single, remote irradiation with laser of 970 nm wavelength, 0.5W power, 30 s exposition in the continuous mode. The 2-nd group (25 rats) were exposed to the single treatment with 890 nm laser, 25 mW power, 30 s exposition, in the continuous, contact mode. The animals of 3-d group (5 rats) served as the control, the treatment was not carried out. Biopsy was taken from the animals of 1 and 2-nd groups on the 1 min and on 1, 3, 5, 7 day after the treatment, and also from the rats of 3-d group.

It was shown, that both 1 mines and 1 day after the treatment, both laser regimens caused the expressed activation of mast cells and blood vessels of gingiva in comparison with control group. However, the more intensive mode (970 nm, 0.5W) caused the more substantial growth of number and degranulation index of mast cells both 1 mines and 1 day after the treatment, and the expressed increasing of vessel diameter and ratio in the sample remained higher on the 3,5,7 day of experiment in comparison with 890 nm, 25 mW mode.

**Key words:** low intensive laser radiation, gingival mucosa, mast cells, blood vessels.

### Авторская справка:

Гиниатуллина Елена Равильевна  
Головнева Елена Станиславовна  
Гиниатуллин Равиль Усманович  
Кравченко Татьяна Геннадьевна  
Областное государственное учреждение здравоохранения Центр организации специализированной медицинской помощи «Челябинский государственный институт лазерной хирургии».  
e-mail: main@cgilh.chel.su  
Россия, 454021, г. Челябинск, пр. Победы 287

Giniatullina Elena R  
Golovneva Elena S  
Giniatullin Ravil U  
Kravchenko Tatyana G  
Chelyabinsk State Institute of Laser Surgery  
e-mail: main@cgilh.chel.su  
Russian Federation, 454021, Chelyabinsk, pr. Pobedy, 287

формирования органной недостаточности при ожоговом шоке считается гиповолемия, обуславливающая гипоперфузию и ишемическое повреждение органов и тканей. Поэтому эффективность коррекции гиповолемии в ранние сроки тяжелой термической травмы существенно влияет на течение ожоговой болезни. При ожоговом шоке, в отличие от шоков другой этиологии, в течение первых 8–12 часов принята «бесколлоидная схема» инфузионной терапии, тогда как ряд авторов [1,3] указывает на целесообразность использования в инфузионной терапии коллоидных растворов. Вместе с тем, нам не удалось найти убедительных доказательств неэффективности использования в течение первых суток коллоидных растворов при термической травме.

**Цель работы** – выявить в эксперименте оптимальный вариант инфузионной терапии для коррекции гемодинамических и метаболических нарушений при тяжелой термической травме.

### Материал и методы исследования.

Эксперименты проведены на 115 белых беспородных крысах-самцах, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг внутрибрюшинно). Животным за сутки до термического ожога проводилась депи-

Таблица 1

Влияние инфузионной терапии на гемодинамические параметры при тяжелой термической травме ( $M \pm m$ )

| Серию опытов  | Сроки наблюдения, мин |                         |                         |                         |                        |
|---------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
|               | 15                    | 30                      | 45                      | 60                      |                        |
| АД, мм рт.ст. | I                     | 101,6±12,4 <sup>^</sup> | 101,6±11,5 <sup>^</sup> | 100,1±12,8 <sup>^</sup> | 99,7±10,9 <sup>^</sup> |
|               | II                    | 66,9±3,5 <sup>*o</sup>  | 64,7±5,2 <sup>*</sup>   | 59,3±5,1 <sup>*</sup>   | 55,2±5,5 <sup>*</sup>  |
|               | III                   | 75,9±4,2 <sup>*^</sup>  | 71,9±6,8 <sup>*</sup>   | 67,9±4,6 <sup>*</sup>   | 60,5±6,4 <sup>*</sup>  |
|               | IV                    | 85,9±10,7 <sup>^</sup>  | 85,0±7,4 <sup>^</sup>   | 84,8±8,7 <sup>^</sup>   | 81,2±6,3 <sup>^</sup>  |
|               | V                     | 82,5±6,8 <sup>*^</sup>  | 78,3±7,1 <sup>*^</sup>  | 77,7±6,2 <sup>*^</sup>  | 76,1±6,5 <sup>*^</sup> |
|               | VI                    | 90,0±5,4 <sup>^</sup>   | 88,2±8,0 <sup>^</sup>   | 88,3±6,9 <sup>^</sup>   | 87,9±8,0 <sup>^</sup>  |
|               | VII                   | 93,1±7,2 <sup>^</sup>   | 92,4±7,6 <sup>^</sup>   | 90,4±9,1 <sup>^</sup>   | 90,7±7,4 <sup>^</sup>  |
|               | VIII                  | 94,1±7,7 <sup>^</sup>   | 93,3±8,3 <sup>^</sup>   | 91,5±8,2 <sup>^</sup>   | 90,9±7,6 <sup>^</sup>  |
| ЧСС, уд/мин   | I                     | 349±11,2 <sup>^</sup>   | 345±10,6 <sup>^</sup>   | 348±11,1 <sup>^</sup>   | 350±10,5 <sup>^</sup>  |
|               | II                    | 402±23,4 <sup>*</sup>   | 410±24,3 <sup>*</sup>   | 423±25,4 <sup>*</sup>   | 436±24,6 <sup>*</sup>  |
|               | III                   | 389±22,0 <sup>*</sup>   | 391±20,7 <sup>*</sup>   | 393±18,8 <sup>*</sup>   | 400±17,8 <sup>*</sup>  |
|               | IV                    | 385±19,8 <sup>*</sup>   | 388±17,4 <sup>*</sup>   | 390±18,1 <sup>*</sup>   | 392±17,5 <sup>*</sup>  |
|               | V                     | 382±16,1 <sup>*</sup>   | 385±18,4 <sup>*</sup>   | 388±16,9 <sup>*</sup>   | 390±15,9 <sup>*</sup>  |
|               | VI                    | 378±17,6                | 382±16,8 <sup>*</sup>   | 385±15,2 <sup>*</sup>   | 387±16,1 <sup>*^</sup> |
|               | VII                   | 376±18,4                | 379±15,9 <sup>*</sup>   | 386±15,7 <sup>*</sup>   | 388±14,6 <sup>*^</sup> |
|               | VIII                  | 372±15,5                | 374±13,2                | 376±12,0 <sup>^</sup>   | 377±11,2 <sup>*^</sup> |
| УО, мл/мин    | I                     | 145±5,5 <sup>^</sup>    | 150±5,6 <sup>^</sup>    | 148±5,8 <sup>^</sup>    | 144±5,9 <sup>^</sup>   |
|               | II                    | 84±8,8 <sup>*</sup>     | 80±8,2 <sup>*</sup>     | 76±8,5 <sup>*</sup>     | 72±8,4 <sup>*</sup>    |
|               | III                   | 92±8,9 <sup>*</sup>     | 88±8,7 <sup>*</sup>     | 82±8,8 <sup>*</sup>     | 78±8,6 <sup>*</sup>    |
|               | IV                    | 112±5,7 <sup>*^</sup>   | 108±5,8 <sup>*^</sup>   | 106±5,6 <sup>*^</sup>   | 105±5,8 <sup>*^</sup>  |
|               | V                     | 102±7,2 <sup>*^</sup>   | 98±7,1 <sup>*^</sup>    | 95±7,3 <sup>*^</sup>    | 90±7,0 <sup>*</sup>    |
|               | VI                    | 113±7,1 <sup>*^</sup>   | 115±7,0 <sup>*^</sup>   | 116±7,2 <sup>*^</sup>   | 118±5,9 <sup>*^</sup>  |
|               | VII                   | 121±5,9 <sup>*^</sup>   | 125±5,7 <sup>*^</sup>   | 122±5,6 <sup>*^</sup>   | 124±5,8 <sup>*^</sup>  |
|               | VIII                  | 129±5,8 <sup>*^</sup>   | 125±5,5 <sup>*^</sup>   | 128±5,7 <sup>*^</sup>   | 126±5,6 <sup>*^</sup>  |
| МОК, мл/мин   | I                     | 50,6±1,2 <sup>^</sup>   | 51,8±1,3 <sup>^</sup>   | 51,6±1,1 <sup>^</sup>   | 50,5±0,9 <sup>^</sup>  |
|               | II                    | 33,7±1,7 <sup>*</sup>   | 32,8±1,9 <sup>*</sup>   | 32,2±2,1 <sup>*</sup>   | 31,4±1,8 <sup>*</sup>  |
|               | III                   | 35,8±1,4 <sup>*</sup>   | 34,5±1,7 <sup>*</sup>   | 32,2±1,8 <sup>*</sup>   | 31,2±1,6 <sup>*</sup>  |
|               | IV                    | 43,1±1,6 <sup>*</sup>   | 41,9±1,5 <sup>*</sup>   | 41,3±1,3 <sup>*</sup>   | 41,2±1,4 <sup>*</sup>  |
|               | V                     | 38,9±1,9 <sup>*</sup>   | 37,7±1,7 <sup>*</sup>   | 36,9±1,5 <sup>*</sup>   | 35,1±1,6 <sup>*</sup>  |
|               | VI                    | 42,7±1,4 <sup>*</sup>   | 43,9±1,4 <sup>*</sup>   | 44,7±1,1 <sup>*o</sup>  | 45,7±1,3 <sup>*^</sup> |
|               | VII                   | 45,6±1,2 <sup>*^</sup>  | 47,4±1,1 <sup>*^</sup>  | 47,2±1,3 <sup>*^</sup>  | 48,1±1,2 <sup>*^</sup> |
|               | VIII                  | 48,1±1,1 <sup>*^</sup>  | 46,8±0,9 <sup>*^</sup>  | 48,2±1,2 <sup>*^</sup>  | 47,5±1,0 <sup>*^</sup> |

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с I серией; ^ –  $p < 0,05$  по сравнению со II серией; ° –  $p < 0,05$  по сравнению с III серией

Таблица 2

Влияние инфузионной терапии на pH крови, содержание лактата и глюкозы в сыворотке крови при тяжелой термической травме ( $M \pm m$ )

| Серию опытов | pH крови                | Лактат, ммоль/л       | Глюкоза, ммоль/л      |
|--------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| I            | 7,39±0,02 <sup>^</sup>  | 5,7±0,5 <sup>^</sup>  | 4,8±0,7 <sup>^</sup>  |
| II           | 7,16±0,05 <sup>*</sup>  | 9,2±1,3 <sup>*</sup>  | 10,2±1,3 <sup>*</sup> |
| III          | 7,23±0,04 <sup>*</sup>  | 8,8±1,1 <sup>*</sup>  | 9,6±1,2 <sup>*</sup>  |
| IV           | 7,42±0,02 <sup>*^</sup> | 7,0±0,6 <sup>*^</sup> | 6,8±0,8 <sup>*^</sup> |
| V            | 7,31±0,02 <sup>*^</sup> | 7,8±0,7 <sup>*</sup>  | 7,5±0,9 <sup>*^</sup> |
| VI           | 7,35±0,02 <sup>^</sup>  | 6,6±0,6 <sup>^</sup>  | 6,5±0,7 <sup>*^</sup> |
| VII          | 7,39±0,02 <sup>^</sup>  | 6,3±0,5 <sup>^</sup>  | 5,5±0,6 <sup>^</sup>  |
| VIII         | 7,39±0,02 <sup>^</sup>  | 5,9±0,5 <sup>^</sup>  | 5,2±0,6 <sup>^</sup>  |

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с I серией; ^ –  $p < 0,05$  по сравнению со II серией; ° –  $p < 0,05$  по сравнению с III серией

несения термической травмы по сравнению с аналогичным показателем нелеченных животных, либо получавших 0,9% раствор хлорида натрия.

Метаболические изменения (табл. 2) через 60 мин после терми-

ляция 10% раствором сернистого натрия. Проведено 8 серий опытов: I серия – контроль; у животных II–VIII серий (в каждой серии по 15 крыс) моделировался ожог II–IIIА степени площадью в 20% кожного покрова. Площадь кожного покрова рассчитывалась, исходя из массы тела животного по формуле Мее–Рубнера в модификации Lee [7]:

$$S \text{ тела (см}^2\text{)} = 12,54 \times \text{масса животного (г)}^{0,60}.$$

Для моделирования термической травмы использовали медные пластины толщиной 5 мм нужной площади, разогретые до 60°C. Время контакта кожного покрова с термическим агентом составляло 15 секунд. Всем животным проводилась катетеризация левой общей сонной артерии. Животные II серии не получали инфузионную терапию. Животным III–VIII серий в течение часа после нанесения термической травмы проводилась инфузионная терапия: в III серии – несбалансированным кристаллоидным раствором 0,9% хлорида натрия; в IV серии – сбалансированным (аналогичен электролитному составу сыворотки крови) кристаллоидным изотоническим раствором стерофундина (B. Braun, Германия); в V серии 4% коллоидным раствором на основе модифицированного желатина – гелофузина (B. Braun, Германия); в VI серии 6% коллоидным раствором гидроксиэтилкрахмала (ГЭК, 130/0,42) – венофундином (B. Braun, Германия); в VII серии стерофундином и гелофузином в соотношении 1:1; в VIII серии стерофундином и венофундином в соотношении 1:1. Объем инфузионной терапии рассчитывали с учетом массы животного по формуле:

$V \text{ инфузии (мл)} = 2 \text{ (мл)} \times \text{масса животного (кг)} \times \text{площадь ожоговой поверхности (\%)}$ .

На 15–й, 30–й, 45–й и 60–й мин после нанесения термической травмы измеряли артериальное давление (прямой метод через катетеризированную общую сонную артерию). ЭКГ регистрировали в стандартных отведениях с использованием электрокардиографа CARDIOVIT AT–1 (Германия), рассчитывая частоту сердечных сокращений (ЧСС). Показатели системной гемодинамики оценивали с помощью регистрации интегральной реограммы и ее первой производной с использованием реоплетизмографа РИП2–02 и регистратора Н–338–6П. Рассчитывали ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК) и сердечный индекс (СИ).

Из катетеризированной левой общей сонной артерии через 60 мин после нанесения термической травмы забирали кровь в гепаринизированную пробирку для определения pH, содержания лактата (энзиматическим методом, Vital diagnostics SPb, Россия) и глюкозы (глюкозооксидазным методом, «Элла», Россия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica 6. В связи с тем, что полученные результаты соответствовали нормальному распределению [11], использовались методы описательной и параметрической статистики с расчетом t–критерия Стьюдента.

### Результаты исследования

У животных, получивших термическую травму, в течение 60 мин выявлялись следующие изменения гемодинамики: увеличивалась ЧСС, снижались артериальное давление, УО и МОК (табл. 1). Указанные гемодинамические показатели обожженных животных статистически значимо отличались от контрольных значений.

На фоне инфузионной терапии выявленные изменения компенсировались в разной степени. АД во всех сериях животных, получавших инфузионную терапию, повышалось и в VI, VII и VIII сериях опытов достоверно отличалось от такового обожженных животных, не получавших инфузионную терапию, либо получавших инфузии 0,9% раствором хлорида натрия.

ЧСС у животных, получавших инфузионную терапию, была ниже, чем во II серии. У животных VIII серии ЧСС в течение всего периода наблюдения достоверно не отличалась от контрольных значений. К концу первого часа после нанесения термической травмы ЧСС в VI, VII и VIII сериях опытов достоверно отличалась от таковой животных, не получавших инфузионную терапию.

УО в течение первого часа после нанесения термической травмы был достоверно ниже во всех группах обожженных животных в сравнении с контролем. Однако были получены достоверные отличия уровня УО в IV, VI, VII и VIII сериях по сравнению с животными II и III серий опытов.

Показатель МОК был выше в группах животных, получавших инфузионную терапию. Достоверные отличия по МОК были получены в VII и VIII сериях опытов в течение первых 60 минут от момента на-



ческой травмы заключались в следующем: рН артериальной крови обожженных крыс снижался и достоверно отличался от контроля; уровень лактата и глюкозы плазмы крыс после термической травмы значительно возрастал и статистически значимо отличался от контрольных значений.

При проведении инфузионной терапии рН артериальной крови снижался и достоверно не отличался от контрольных значений в VI, VII и VIII серий опытов. рН в группе обожженных животных, получавших инфузионную терапию сбалансированным раствором стерофундином, была достоверно выше, чем в контрольной группе. Это, вероятно, связано с тем, что стерофундин содержит в своем составе носитель резервной щелочности малат [10, 13, 14].

Уровень лактата в крови животных, получавших инфузионную терапию, снижался по сравнению с животными, не получавшими инфузионной терапии, и достоверно не отличался от контрольных значений у животных VI, VII и VIII серий опытов. Уровень глюкозы в сыворотке крови животных, получавших инфузионную терапию, снижался и достоверно не отличался от контрольных значений.

При тяжелой термической травме потеря жидкости с обожженной поверхности формирует дефицит ОЦК, усугубляемый перераспределением жидкости в пользу межклеточного пространства из-за дефицита белка, возникающего вследствие термического повреждения. Прогрессирующая гиповолемия, проявляющаяся снижением артериального давления и МОК, в раннем периоде ожогового шока запускает каскад компенсаторных механизмов, заключающихся в усилении работы сердца (увеличение ЧСС) и уменьшении объема сосудистого русла.

При значительной площади ожога эти изменения не только не улучшают состояние организма, но и определяют развитие осложнений:

- повреждение сердца, проявляющееся в снижении УО (как за счет гиповолемии – абсолютной и относительной, так и за счет нарушений сократительной функции миокарда);

- нарушение обмена веществ в органах и тканях (изменение рН, увеличение содержания в сыворотке крови лактата, глюкозы).

Возникающие вследствие нарушенной капиллярной перфузии нарушения обмена веществ в органах и тканях обуславливают развитие метаболического ацидоза, который, в свою очередь, негативно влияет на сократительную функцию миокарда и волемический статус [4,5,6,12]. Все это, безусловно, определяет тяжесть дальнейшего течения ожоговой болезни. В нашем экспериментальном исследовании своевременная и патогенетически обоснованная коррекция гиповолемии сочетанием сбалансированного кристаллоидного и коллоидного растворов позволила нормализовать капиллярную перфузию, уменьшить нарушения работы сердца, стабилизировать обмен веществ и достичь показателей центральной гемодинамики, сравнимых с таковой без термической травмы и достоверно отличающихся от показателей животных, получавших инфузионную терапию по общепринятой схеме.

Безусловно, результаты, полученные в экспериментальном исследовании, не могут быть полностью экстраполированы на схему лечения человека, получившего термическую травму, однако наши результаты могут служить поводом к более тщательному обсуждению вопроса о необходимости включения в схему инфузионной терапии ожогового шока современных коллоидных растворов.

#### Выводы

1. Инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными растворами, проводимая в раннем периоде тяжелой термической травмы у крыс, уменьшает гемодинамические и метаболические нарушения.

2. В эксперименте оптимальными вариантами инфузионной терапии в раннем периоде ожоговой травмы были комбинации стерофундин изотонический + венофундин, а также стерофундин изотонический + гелофузин.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмакин А.Л., Петрачков С.А. Осложнения ожоговой болезни, их причины и коррекция // II съезд комбустиологов России. Сборник научных трудов. – М., 2008. – С. 97–98.

2. Альс В.Ф., Степанова Н.А., Гольдина О.А. и др. Патологические механизмы нарушений доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – №2. – С. 8–12.

3. Вазина И.Р., Бузров С.Н., Бухвалов С.А. Термическая травма: ле-

тальность, причины смерти, диагностические ошибки и ятрогенные осложнения // II съезд комбустиологов России. Сборник научных трудов. – М., 2008. – С.11–13.

4. Еременко А.А. Опыт использования гелофузина в практике реанимации и интенсивной терапии // Анест. и реаниматол., 2001. – № 3. – С. 8–13.

5. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.

6. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Преимущества и методы бескровной хирургии. – Петрозаводск, 1999. – 120 с.

7. Кочетыгов Н.И. Ожоговая болезнь. – М., 1973. – С. 29–30.

8. Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Ляшев Ю.Д. Иммунометаболические эффекты агонистов опиоидных рецепторов при экспериментальной ожоговой травме // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2005. – № 3. – С. 16–23.

9. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожог: Руководство. – СПб., 2000. – 480 с.

10. Парк Г., Рой П. Инфузионная терапия. – М.: Бино, 2005. – 315 с.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2002.

12. Ройтман Е.В., Морозов Ю.А. Гемореологические эффекты препарата гелофузин // Вестник службы крови России. – 2002. № 2. – С. 20–22.

13. Boldt J., Duce M., Kumle B. et al. Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery // Intensive Care Med. – 2004/ – Vol. 30. – P. 416–422.

14. Zander R., Adams H.A., Boldt J. et al. Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumensersatz // Anesth. Intens. notfallmed Schmerzther. – 2005. Vol. 40. – P. 321–326.

## Goldzon M.A., Dolgikh V.T., Girsh A.O., Ershov A.V. RAT'S HEMODINAMICAL AND METABOLISM DYSFUNCTIONS AFTER HARD THERMAL TRAUMA AND IT'S CORRECTION

**Abstract.** System hemodinamic and metabolism of rats were studied in the experimental work on the early period of thermal trauma and influence on them of different variants of infusion therapy. After thermal trauma the indicators of work of heart became worse, acid-alkali balance was broken, glucose and lactate in blood were increased. With the infusion therapy in the early period of thermal trauma the indicators of central hemodinamic and metabolism rats were better. Best results were after the infusion therapy with combination of solutions Sterofundin isotonic Sterofundin isotonic with Venofundin, also Sterofundin isotonic with Gelifusine.

**Keywords:** a thermal trauma, infusion therapy.

#### Авторская справка:

Гольдзон Марина Александровна/Goldzon Marina A.,  
Кафедра госпитальной терапии Омской государственной медицинской академии,  
Chair of hospital therapy of Omsk state medical academy. e-mail: magi-net@rambler.ru  
Адрес: Россия, Омск, 644050 пр-т Мира, дом 40, кв. 6; тел.: 8-904-329-46-50.  
Russia, Omsk, 644050 prospect Mira 40, 6; tel.: 8-904-329-46-50.

Долгих Владимир Терентьевич/Dolgih Vladimir T.,  
Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской  
государственной медицинской академии, Department of Pathologic Physiology with  
course of clinical pathophysiology of Omsk state medical academy.  
e-mail: prof\_dolgih@mail.ru

Гирш Андрей Оттович, Girsh Andrey O.,  
Кафедра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Омской  
государственной медицинской академии, Chair of anesthesiology, resuscitation and  
intensive therapy of Omsk state medical academy, agirsh@mail.ru

Ершов Антон Валерьевич, Ershov Anton V.  
Центральная научно-исследовательская лаборатория Омской государственной  
медицинской академии, Omsk state medical academy, Central research laboratory.

## КЛИНИКОМИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА, АССОЦИИРОВАННЫХ С КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

### Резюме

Кандида – ассоциированный пародонтит представляет собой устойчивую к терапии форму пародонтита, обусловленную колонизацией тканей пародонта дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. Данное исследование показало, что грибы рода *Candida* spp. определяются в составе биотопа десневой борозды даже у пациентов с интактным пародонтом. Выявлены межбактериальные ассоциации, а также соответствующие клинические характеристики и сопутствующие заболевания внутренних органов у пациентов с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта, ассоциированными с кандидозной инфекцией, что, вероятно, может являться одним из инструментов прогноза течения воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта и подразумевать определенную тактику лечения.

**Ключевые слова:** кандидоз, гингивит, пародонтит, пародонтальный индекс, состав биотопа.

### Введение

В настоящее время доказана роль микрофлоры полости рта в патогенезе различных заболеваний пародонта [7]. Выделены так называемые маркерные микроорганизмы, обладающие высокой вирулентностью, обнаружение которых с высокой достоверностью предопределяет поражение пародонтального комплекса [2]. По данным Царева В.Н. с соавт. дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp. также входят в группу пародонтопатогенных видов микроорганизмов, которых в норме на десне быть не должно, за исключением 6–12% случаев “здорового носительства” [6].

Частота кандиды – ассоциированного пародонтита, по мнению некоторых авторов, составляет 10,9 – 25% случаев [3, 8]. По данным зарубежной литературы, кандиды – ассоциированный пародонтит представляет собой устойчивую (рефрактерную) к терапии форму пародонтита, в патогенезе которой особую роль играет колонизация и возможная последующая инвазия дрожжеподобных грибов рода *Candida* в пародонтальные структуры [8]. По данным Хмельницкого О.К., неинвазивный процесс связан, в первую очередь, с индукцией дефицита облигатной нормобиоты и с синергизмом с условно-патогенной микробиотой, то есть развивающимся микст-микоценозом в биотопе пародонтального кармана (наличие *Candida*–бактериальной, *Candida*–вирусной, *Candida* – протозойной, мультимикробной форм) [5]. Это обуславливает проявляющиеся в клинике даже без наличия инвазии грибковой флоры в ткани пародонта синдром эндогенной интоксикации, явления *Candida*–сенситизации и *Candida*–аллергии [5], а значит, меняется симптоматология, затрудняется диагностика и лечение заболевания.

Следует отметить, что воспалительный процесс в тканях пародонта вне зависимости от состава микрофлоры чаще и тяжелее протекает на фоне сопутствующих заболеваний. С другой стороны, хронический очаг инфекции, обусловленный повышенной микробной обсемененностью тканей пародонта, вызывает вторичный “иммунодефицит”, усугубляющий тяжесть и ухудшающий прогноз течения соматических заболеваний. Снижение защитных сил организма приводит к увеличению микробной адгезии и колонизации тканей СОР и пародонта дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp.

**Цель исследования:** определить распространенность грибов рода *Candida* spp. в тканях пародонта, выявить межбактериальные ассоциации биотопа десневой борозды и установить индексную оценку состояния тканей пародонта у пациентов с воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта, ассоциированными с кандидозной инфекцией на фоне различной общесоматической патологии.

### Материалы и методы исследования

Нами проведено обследование 524 больных с клинически интактным пародонтом (22 пациента), хроническим генерализованным ка-

таральным гингивитом (ХКГ) (214 пациента) и хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести (ХГП) (288 пациентов) в возрасте от 18 до 71 года. При обследовании больных использовали классификацию болезней пародонта, утвержденную на XVI пленуме Всесоюзного научного общества стоматологов (Ереван, 1983). Диагноз клинически интактный пародонт ставился пациентам, у которых глубина зондирования десневой борозды не превышала 2,5 мм, отсутствовали над- и поддесневой камень и кровоточивость десен; на ортопантомограмме не наблюдалось деструкции костной ткани, очагов остеопороза, разволокнения кортикальной пластинки и прерывистости замыкательной пластинки. Обследование проводилось на МУЗ “Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 1” г. Омска (2004–2007 гг.).

По результатам микробиологического исследования у 112 (21,4%) пациентов [72 (25%) с ХГП различной степени тяжести, 46 (21,5%) с ХКГ и 3 (13,6%) с клинически интактным пародонтом] в биотопе десневой борозды и пародонтального кармана была выявлена различная степень обсемененности дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. Таким образом, у каждого четвертого пациента с ХГП, и у каждого пятого пациента с ХКГ, проживающего в г. Омске, в микрофлоре пародонтального кармана или десневой борозды были идентифицированы дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp. При этом у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом штамм *C. albicans* определен у 51 человека, что составляет 71% случаев; у 21 пациента выделены штаммы, принадлежащие к группе *C. non-albicans* (29%). Стоит отметить, что наиболее часто штаммы грибов рода *Candida* spp. при хроническом генерализованном пародонтите выявляются при средней степени тяжести поражения. У пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом штамм *C. albicans* определен у 41 человек, что составляет 89,1% случаев; у 5 обследованных выделены штаммы, принадлежащие к группе *C. non-albicans* (10,9%). У пациентов с клинически интактным пародонтом в зубодесневой борозде были выявлены грибы рода *Candida albicans* в 2 случаях (66,7%); штамм *C. albicans* определен у 1 человека (33,3%).

Так как из 524 обследованных пациентов с клинически интактным пародонтом оказалось всего 22, следовательно, показатели этой группы пациентов статистически незначимы, и поэтому в дальнейшем не рассматриваются.

Из групп пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом выборочно было сформировано 4 группы:

1–я группа – пациенты с ХГП с наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. в биотопе пародонтального кармана (ХГП *Candida* +) n=46 – основная группа.

2–я группа – пациенты с ХКГ с наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. в биотопе зубодесневого соединения (ХКГ *Candida* +) n=46 – основная группа.

3–я группа – пациенты с ХГП, у которых в биотопе пародонтального кармана дрожжеподобные грибы рода *Candida* не обнаружены (ХГП *Candida* –) n=46 – группа сравнения.

4–я группа – пациенты с ХКГ, у которых в биотопе зубодесневого соединения дрожжеподобные грибы рода *Candida* не обнаружены (ХКГ *Candida* –) n=46 – группа сравнения.

Проверка нормальности распределения проводилась в программе «Статистика – 6» – по критерию Шапиро–Уилка, для оценки статистической значимости различий между выборочными долями использовали метод углового преобразования Фишера [1].

Клиническое обследование включало: опрос, осмотр пациента, инструментальное исследование с определением пародонтальных индексов с регистрацией данных в специально разработанной “Карте обследования”.

При опросе учитывали жалобы пациентов: на кровоточивость десен (в том числе – давность её появления), наличие неприятного запаха изо рта, сухости, жжения в полости рта, зуд в деснах. Выяс-

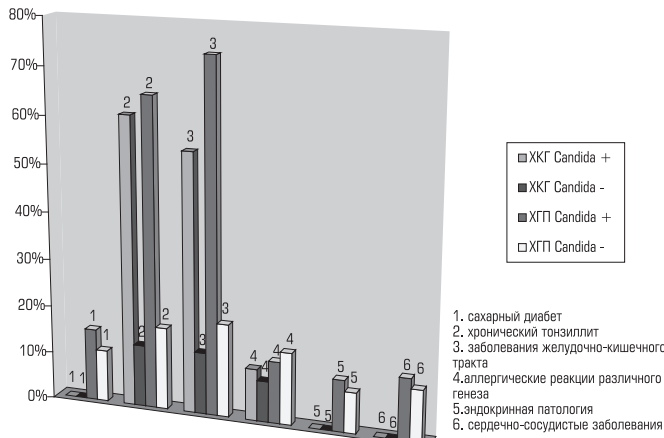


Рис.1 Частота соматических заболеваний у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом

няли наличие заболеваний пародонта у ближайших родственников. В целях характеристики состояния общего здоровья пациентов учитывали: подверженность простудным заболеваниям; наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз, колит), заболеваний верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, наследственные и семейные заболевания.

Оценка основных показателей пародонтологического статуса включала: количественную оценку уровня гигиены полости рта с использованием индекса Silness – Лце (Silness I., Лце Н., 1962); Green-Vermilion налета и камня (Green J.C., Vermilion J.R., 1960). Наличие, степень и глубину воспалительного процесса в десне оценивали по индексу РМА (Shour I., Massler M., 1947); индексу кровоточивости десен Muhlemann (Muhlemann, 1971); и йодному числу Свракова. Наличие и степень деструкции тканей пародонта оценивали при помощи пародонтального индекса по Russel (1956).

Измерение глубины десневой борозды у лиц с клинически интактным пародонтом и у пациентов с хроническим генерализованным гингивитом, а также глубины пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом проводилось в 4-х точках с помощью пуговчатого зонда. При пальпации десны отмечали наличие серозного или гнойного экссудата. Структура костной ткани оценивалась рентгенологическими методами с использованием цифровой ортопантомографии.

Отмечалось наличие признаков кандидоза полости рта: шелушение красной каймы губ, отпечатки зубов на языке, пенная слюна, фиксированный налет на языке, гиперемия слизистой оболочки неба, щек и языка.

Для микробиологического анализа биотопа осуществляли забор содержимого зубодесневой борозды и пародонтального кармана с последующим помещением в пробирку с жидкой транспортной тирогликолевой средой, обеспечивающей максимальный высев большинства факультативно-анаэробных микроорганизмов. Не позднее, чем через два часа после забора материал доставлялся в баклабораторию при кафедре микробиологии ГОУ ВПО ОмГМА Росздрава для посева на соответствующие питательные среды.

Готовили серию двухкратных разведений исходного материала  $10^3$ – $10^{12}$  для дальнейшего выделения микроорганизмов, присутствующих в пародонтальном кармане: на среду «CandiSelect 4» фирмы BIO-RAD для дрожжеподобных грибов рода *Candida*; на желточно – солевой агар для стафилококков; на кровяной агар с азидом натрия для выявления стрептококков; на среду Блаурокка для выделения бифидумбактерий, на лактобакагар для лактобактерий, для выделения бактерий рода *Naemophilus*, *Neisseria* производили посев на шоколадный агар с линкомицином; на среду Эндо для энтеробактерий, энтерококковый агар для обнаружения энтерококков. После термостатирования осуществляли количественный подсчет колоний каждого вида. По числу полученных изолированных колоний определяли количественную обсемененность биосубстрата пародонтального кармана, которую выражали через десятичный логарифм величины выросших колоний (КОЕ/мл). Идентификация всех выделенных штаммов осуществлялась на основании изучения их биохимических, культуральных и антигенных свойств в соответствии с определителем бактерий Берджи [4].

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ жалоб пациентов четырех групп показал, что у больных с ХГП различной степени тяжести и у пациентов с ХКГ групп (ХГП *Candida* +) и (ХКГ *Candida* +) сухость, зуд и жжение отмечались чаще, чем у пациентов без грибов рода *Candida* в тканях пародонта (соответственно 1,8; 5,2; 3,8 и 1,6; 4,8; 3,5раза). У больных группы (ХГП *Candida* +) гноетечение и наличие абсцессов отмечалось в 2 раза чаще у пациентов группы сравнения (ХГП *Candida* –).

Проанализировав характер сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов четырех групп (Рис.1), оказалось, что наибольшее количество заболеваний внутренних органов выявлено у пациентов основных групп (ХГП *Candida* +) и (ХКГ *Candida* +). При этом статистически значимо преобладание по сравнению с группами (ХГП *Candida* –) и (ХКГ *Candida* –) частоты таких соматических заболеваний как хронический тонзиллит (65,2%;  $p < 0,05$  и 60,9%;  $p < 0,05$  соответственно) и заболевания желудочно-кишечного тракта (73,9%;  $p < 0,005$  и 54,3%;  $p < 0,05$  соответственно).

Обследование пациентов с ХГП основной группы (ХГП *Candida* +) показало, что индекс гигиены Silness – Лце у них составил  $2,62 \pm 0,5$  баллов и был в 1,1 раза выше, чем в группе пациентов ХГП группы сравнения (ХГП *Candida* –) ( $Ind.S-L = 2,38 \pm 0,7$  баллов). Значение индекса Silness – Лце у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом основной группы (ХКГ *Candida* +) составило  $1,16 \pm 0,5$  баллов, что в 1,2 раза выше, чем у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом группы сравнения (ХКГ *Candida* –) ( $Ind.S-L = 0,97$  баллов). Индекс Green-Vermilion налета у пациентов с ХГП основной группы составил  $1,8 \pm 0,3$  баллов, что сопоставимо с индексом в группе сравнения (ХГП *Candida* –)  $1,9 \pm 0,3$  баллов. У пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом основной группы (ХКГ *Candida* +) значение индекса Green-Vermilion налета составило  $0,42 \pm 0,3$  баллов, что также соответствует значению индекса в группе сравнения (ХКГ *Candida* –)  $0,41 \pm 0,3$  баллов. Индекс Green-Vermilion камня у пациентов группы (ХГП *Candida* +) составил  $1,7 \pm 0,3$  баллов, что можно сопоставить с индексом в группе сравнения (ХГП *Candida* –)  $1,95 \pm 0,4$  баллов. Значение индекса Green-Vermilion камня у пациентов с ХКГ обеих групп равно  $0,15 \pm 0,2$  баллов.

Основные различия мы наблюдали по индексу РМА – у пациентов с ХГП 1-й группы (ХГП *Candida* +) он равнялся  $66,8 \pm 1,3\%$ , что в 1,5 раза выше, чем у пациентов группы сравнения (ХГП *Candida* –) ( $PMA = 53,4 \pm 1,3\%$ ). У пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом значение индекса РМА для основной группы (ХКГ *Candida* +) ( $PMA = 13,89 \pm 1,1\%$ ) превышало значение такового для группы сравнения (ХКГ *Candida* –) ( $PMA = 10,42 \pm 0,7\%$ ) в 1,3 раза. Индекс кровоточивости у больных ХГП, ассоциированным с дрожжеподобными грибами рода *Candida*, был  $2,7 \pm 0,4$  баллов, что в 1,1 раза выше, чем в группе пациентов с ХГП, в тканях пародонта которых грибы рода *Candida* не обнаружены (индекс кровоточивости =  $2,3 \pm 0,4$  баллов). У пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом группы (ХКГ *Candida* +) индекс кровоточивости составил  $0,86 \pm 0,3$  баллов, что в 1,4 раза превысило значение такового в группе (ХКГ *Candida* –) (индекс кровоточивости =  $0,61 \pm 0,3$  баллов). Пародонтальный индекс у пациентов с ХГП основной группы (ХГП *Candida* +), был равен  $4,24 \pm 0,75$  баллов, что в 1,1 раза ниже, чем у пациентов 2-й группы (ХГП *Candida* –) (пародонтальный индекс =  $4,7 \pm 0,87$  баллов). Пародонтальные карманы определялись в среднем глубиной  $5,56 \pm 0,9$  мм у больных ХГП, ассоциированным с дрожжеподобными грибами рода *Candida*, что в 1,04 раза меньше, чем у больных ХГП без инфицирования грибами рода *Candida* тканей пародонта ( $5,8 \pm 1,0$ ). У пациентов с ХКГ глубина зондирования не превышала  $2,5 \pm 0,2$  мм, принципиальных различий по этому признаку в группах (ХКГ *Candida* +) и (ХКГ *Candida* –) не обнаружено. Значение пародонтального индекса у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом основной группы составило  $1,3 \pm 0,5$  баллов, что превысило значение пародонтального индекса в группе сравнения (пародонтальный индекс =  $0,87 \pm 0,3$  баллов) в 1,5 раза. Таким образом, наблюдается различие в соотношении значений пародонтального индекса для основной и контрольной групп у больных с хроническим генерализованным пародонтитом ( $PI$  (ХГП *Candida* +) <  $PI$  (ХГП *Candida* –)) и пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом ( $PI$  (*Candida* +) >  $PI$  (*Candida* –)). Это можно объяснить тем, что при оценке состояния тканей пародонта по Russel у пациентов с ХКГ учитывалось только наличие кровоточивости десен при зондировании ввиду отсутствия у них пародонтальных карманов и подвижности зубов, а индекс кровоточивости в группе (ХКГ *Candida* +) больше тако-



Таблица 1

Количественный и качественный состав биотопа десневой борозды пародонтального кармана у пациентов

| Микроорганизмы  | Количество больных с ХКГ, % |            | p       | Количество больных с ХГП, % |            | p       |
|---|-----------------------------|------------|---------|-----------------------------|------------|---------|
|   | Candida(+)                  | Candida(0) |         | Candida(+)                  | Candida(0) |         |
| Группа грамположительные неспорообразующие палочки неправильной формы     |                             |            |         |                             |            |         |
| Bifidobacterium spp.  | 65,2                        | 95,7       | p<0,001 | 30,4                        | 82,6       | p<0,001 |
| Actinomyces spp.  | 45,7                        | 15,2       | p>0,05  | 69,6                        | 26,1       | p<0,001 |
| Группа грамположительные палочки правильной формы                         |                             |            |         |                             |            |         |
| Род Lactobacillus spp.  | 71,7                        | 95,7       | p<0,005 | 19,6                        | 65,2       | p<0,05  |
| Группа грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспоры (анаэробы) |                             |            |         |                             |            |         |
| Род Clostridium   | 95,7                        | 100        | p<0,05  | 84,8                        | 97,8       | p<0,05  |
| Группа грамположительные кокки (факультативные анаэробы, аэробы)          |                             |            |         |                             |            |         |
| Streptococcus группы D *вид Enterococcus saccharolyticus                  | 0                           | 0          | p>0,05  | 10,9                        | 15,2       | p>0,05  |
| *вид Enterococcus faecalis  | 0                           | 6,5        | p>0,05  | 0                           | 8,6        | p>0,05  |
| *вид Enterococcus faecium   | 15,2                        | 8,6        | p>0,05  | 17,4                        | 8,6        | p>0,05  |
| Micrococcus spp.  | 0                           | 19,6       | p<0,05  | 0                           | 21,7       | p<0,05  |
| Staphylococcus haemolyticus   | 4,3                         | 4,3        | p>0,05  | 23,9                        | 21,7       | p>0,05  |
| Staphylococcus intermedius  | 4,3                         | 0          | p>0,05  | 13,0                        | 4,3        | p>0,05  |
| Staphylococcus hominis  | 23,9                        | 4,3        | p>0,05  | 23,9                        | 0          | p<0,05  |
| Staphylococcus saprophyticus  | 8,6                         | 8,6        | p>0,05  | 8,6                         | 15,2       | p>0,05  |
| Staphylococcus epidermidis  | 17,4                        | 8,6        | p>0,05  | 19,6                        | 10,9       | p>0,05  |
| Streptococcus гр.А**вид **Streptococcus pyogenes                          | 10,9                        | 52,5       | p>0,05  | 17,3                        | 69,6       | p<0,005 |
| Streptococcus гр.В***вид*** Streptococcus agalactiae                      | 21,7                        | 19,6       | p>0,05  | 30,4                        | 32,6       | p>0,05  |
| Streptococcus viridans  | 54,3                        | 10,9       | p<0,05  | 78,3                        | 15,2       | p<0,001 |
| Streptococcus milleri   | 0                           | 6,5        | p>0,05  | 0                           | 6,5        | p>0,05  |
| Streptococcus mitis   | 19,6                        | 15,2       | p>0,05  | 19,6                        | 10,9       | p>0,05  |
| Streptococcus mutans  | 0                           | 39,1       | p<0,01  | 0                           | 32,6       | p<0,01  |
| Streptococcus pneumoniae  | 0                           | 4,3        | p>0,05  | 0                           | 6,5        | p>0,05  |
| Streptococcus salivarius  | 8,6                         | 56,5       | p<0,05  | 10,9                        | 52,2       | p<0,05  |
| Streptococcus sanguis   | 6,5                         | 63,0       | p<0,05  | 6,5                         | 56,5       | p<0,01  |
| Группа аэробные (микроаэрофильные палочки и кокки)                        |                             |            |         |                             |            |         |
| Acinetobacter calcoaceticus   | 8,6                         | 8,6        | p>0,05  | 13,0                        | 10,9       | p>0,05  |
| Moraxella catarrhalis   | 10,9                        | 21,7       | p>0,05  | 10,9                        | 21,7       | p>0,05  |
| Neisseria flavescens  | 2,1                         | 15,2       | p>0,05  | 0                           | 10,9       | p>0,05  |
| Pseudomonas aeruginosa  | 8,6                         | 8,6        | p>0,05  | 8,6                         | 10,9       | p>0,05  |
| Группа факультативные анаэробы Грамотрицательные палочки                  |                             |            |         |                             |            |         |
| Подгруппа семейство Enterobacteriaceae                                    |                             |            |         |                             |            |         |
| Escherichia coli  | 15,2                        | 13,0       | p>0,05  | 15,2                        | 6,5        | p>0,05  |
| Citrobacter freundii  | 2,1                         | 2,1        | p>0,05  | 4,3                         | 6,5        | p>0,05  |
| Enterobacter agglomerans  | 0                           | 6,5        | p>0,05  | 10,9                        | 6,5        | p>0,05  |
| Подгруппа семейство Pasteurellaceae                                       |                             |            |         |                             |            |         |
| Род Haemophilus Вид Haemophilus influenzae                                | 8,6                         | 30,4       | p>0,05  | 10,9                        | 28,3       | p>0,05  |

вого в группе (ХКГ Candida –). Тогда как у пациентов с ХГП различной степени тяжести оценка состояния тканей пародонта по Russel происходила с учетом всех критериев.

Рентгенологическая картина обследованных больных с ХГП в обеих группах соответствовала степени тяжести заболевания, каких-либо особенностей обнаружено не было. На ортопантомограммах пациентов с хроническим генерализованным гингивитом основной и контрольной групп отклонений от нормы не найдено.

При оценке наличия признаков кандидоза полости рта у больных ХГП и у пациентов с ХКГ выявлена следующая зависимость: у пациентов основных групп (ХГП Candida +) и (ХКГ Candida +) хотя бы 1 признак наблюдался у 100% пациентов, тогда как в группах сравнения (ХГП Candida –) и (ХКГ Candida –) хотя бы один признак регистрировался только у 33% и 35% пациентов соответственно.

На основании полученных клинических данных установлено, что наличие кандидозной инфекции в тканях пародонта проявляется выраженным воспалением тканей десны, повышенной кровоточивостью. Это утверждение справедливо как для пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом, так и для больных с хроническим генерализованным пародонтитом.

Говоря о пациентах с ХГП, ассоциированным с дрожжеподобными

грибами рода Candida, следует отметить отсутствие выраженного гноетечения и явлений абсцедирования.

В ходе микробиологического исследования биотопа пародонтального кармана и десневой борозды пациентов основных групп (ХГП Candida +) и (ХКГ Candida +) – по 46 человек в каждой, выделено и идентифицировано 152 и 106 штаммов микроорганизмов соответственно. Средняя степень обсемененности грибами рода Candida spp. для пациентов группы (ХГП Candida +) составила  $5,7 \pm 0,4$  КОЕ/мл. У пациентов группы (ХКГ Candida +) средняя степень обсемененности Candida spp. значительно меньше –  $3,4 \pm 0,4$  КОЕ/мл. У пациентов групп сравнения (ХГП Candida –) и (ХКГ Candida –) ни в одном случае не было идентифицировано грибов рода Candida.

Анализ биотопа пародонтальных карманов у пациентов с хроническим катаральным гингивитом и больных хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от наличия или отсутствия дрожжеподобных грибов рода Candida, представлен в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показал, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и пациентов с хроническим генерализованным гингивитом с идентифицированными дрожжеподобными грибами рода Candida в тканях пародонта (основные группы) можно проследить общие закономерности в формировании ми-

кробных ассоциаций. У пациентов групп (ХГП Candida +) и (ХКГ Candida +) наблюдается преобладание следующих микроорганизмов: Streptococcus viridans (78,3% и 54,3% соответственно), Actinomyces spp. (69,6% и 45,7% соответственно), Staphylococcus hominis (23,9% и 23,9), Streptococcus гр.В (30,4% и 21,7% соответственно). Следует отметить, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонти- том Staphylococcus hominis в биотопе пародонтального кармана наблю- дался только в ассоциации с дрожжеподобными грибами рода Candida. Для пациентов с хроническим генерализованным катаральным гин- гивитом вышесказанное справедливо для штаммов Staphylococcus intermedius.

У пациентов с хроническим генерализованным пародонти- том и больных с хроническим катаральным гингивитом без дрожжеподоб- ных грибов рода Candida отмечалось преобладание грампозитив- ных кокков: Streptococcus pyogenes (69,6% и 52,5% соответственно), Streptococcus sanguis (56,5 % и 63,0% соответственно), Streptococcus salivarius (52,2% и 56,2% соответственно), Streptococcus mutans (32,6% и 39,1% соответственно), Micrococcus spp. (21,7% и 19,6% соответ- ственно). Следует отметить, что ряд микроорганизмов: Streptococcus mutans, Micrococcus spp., Corynebacterium spp., Enterococcus faecalis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus milleri, Streptococcus pneumoniae, – были выявлены только у пациентов групп сравнения (ХГП Candida –) и (ХКГ Candida –).

У пациентов с хроническим генерализованным катаральным гинги- витом из десневой борозды ни в одном из случаев не были выделены штаммы Enterococcus saccharolyticus. Все остальные микроорганизмы, представленные в таблице 1, присутствовали в тканях пародонта у па- циентов как с гингивитом, так и с пародонти- том.

Микроаэрофильные микроорганизмы, принадлежащие к родам Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp. определяли до вида и в количе- ственном соотношении с целью установления характера имеющегося сдвига микробиоценоза в тканях пародонта.

У 95,7% пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом без дрожжеподобных грибов рода Candida в биотопе дес- невой борозды были выделены и идентифицированы микроорганизмы рода Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp. У пациентов с хроническим гингивитом, имеющих колонизацию десневой борозды грибами рода Candida, представители нормофлоры выделялись реже (Lactobacillus spp. в 71,7% и Bifidobacterium spp. в 65,2% случаев). Наиболее значи- тельное уменьшение представителей нормофлоры наблюдается у па- циентов с хроническим генерализованным пародонти- том, ассоции- рованным дрожжеподобными грибами рода Candida (Lactobacillus spp. выделены в 19,6 % случаев, Bifidobacterium spp. в 30,4% случаев). Сле- дует отметить, что у пациентов с хроническим генерализованным па- родонти- том установлен дефицит микроорганизмов рода Lactobacillus spp., который наиболее выражен в присутствии грибов рода Candida.

Таким образом, выявление при воспалительных заболеваниях пародон- та грибковой флоры, а также соответствующих клинических харак- теристик и сопутствующих заболеваний внутренних органов, вероятно, может являться одним из инструментов прогноза течения воспали- тельных и воспалительно–деструктивных заболеваний и подразуме- вать определенную тактику лечения.

#### Выводы

1. Установлено, что у лиц с интактным пародонтом в 13,6% случа- ев в биотопе десневой борозды определяются дрожжеподобные грибы рода Candida spp. С появлением хронического воспалительного процес- са в тканях пародонта и по мере его прогрессирования частота встреча- емости грибковой флоры возрастает и составляет от 21,5% случаев при гингивите до 35,1% случаев при пародонтите.

2. У пациентов с воспалительными и воспалительно–деструктив- ными заболеваниями пародонта, ассоциированными с дрожжеподоб- ными грибами рода Candida, выявлено наибольшее количество забо- леваний внутренних органов: хронический тонзиллит и заболевания желудочно–кишечного тракта. При этом максимальное количество за- болеваний внутренних органов установлено у пациентов с хрониче- ским пародонти- том, ассоциированным с кандидозной инфекцией.

3. Установлено, что у пациентов с ХКГ и ХГП, ассоциированными с кандидозной инфекцией, значения индексов Silness – Лце, Muhlemann и РМА выше, чем у пациентов с воспалительными и воспалительно– деструктивными заболеваниями пародонта, у которых в биотопе дес- невой борозды или пародонтального кармана грибы рода Candida spp. не выявлены.

4. У пациентов с хроническим катаральным гингивитом, ассоции- рованным с дрожжеподобными грибами рода Candida, и у больных с

хроническим генерализованным пародонти- том, ассоциированным с грибами рода Candida, имеются сходства в качественном составе ми- крофлоры биотопа десневой борозды и пародонтального кармана.

5. Установлено, что с появлением дрожжеподобных грибов рода Candida в биотопе десневой борозды и пародонтального кармана и по мере прогрессирования воспаления в тканях пародонта наблю- дается уменьшение представителей нормофлоры Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. – М.: Статистика. – 1976. – 537 с.
2. Канкянян А.П. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении / А.П. Канкянян, В.К. Леонтьев. – Ер.: Тигран Мец, 1998. – 360с.
3. Носик А.С. Разработка методов лабораторной диагностики и ле- чения кандидо–ассоциированного пародонтита: дис. канд. мед. наук: 14.00.21, 03.00.07/ А.С. Носик ; МГМСУ. – Москва, 2004.–23с.
4. Определитель бактерий Берджи: пер. с англ./ под ред. Дж. Хоулт, Н. Криг, П. Снит, Дж. Стеил. – М.: Мир. – 1997. – 123с.
5. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек / О.К. Хмель- ницкий //Архив патологии.– 2000. – № 6. – С.3–10.
6. Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии/ В.Н. Царев, Р.В. Ушаков: руководство. – 2–е изд. – М.: ООО “Медицинское инфор- мационное агенство”, 2006. – 144с.:табл
7. Dahlen G. Microbiological diagnostics in oral diseases/ G. Dahlen Acta // Odontol. Scand. – 2006. – Vol. 64(3). – P.164–8.
8. Kutsyk R.V. Investigation of quantitative and species composition and antifungal drug susceptibility of yeasts isolated from patients with generalized periodontitis complicated by candidosis/ R.V. Kutsyk, T. D. Pavliuk //Microbiol.Z.–2003.–Vol.65, №5.–P.26–29.

*Chepurkova O.A., Komleva A.S., Chesnokova M.G., Nedoseko V.B.*

## CLINICAL MICROBIOLOGICAL FEATURES INFLAMMATORY AND INFLAMMATORY-DESTRUCTIVE DISEASES OF PERIODONTAL TISSUES, ASSOCIATED WITH CANDIDA INFECTION

#### Abstract

Candida – associated periodontitis represents the refractory form of peri- odontitis to therapeutic treatment, caused by colonization of periodontal tissues fungi of a strain Candida spp. The given research has shown, that fungi of sort Candida spp. are determined in structure of a biotope gingival sulcus even at patients with intact periodontal tissues. Interbacterial asso- ciations, and also the appropriate clinical characteristics and accompanying diseases of internal bodies at patients with inflammatory and inflamma- tory–destructive diseases of periodontal tissues, associated with Candida infection are revealed, that, probably, can be one of tools of the forecast of current inflammatory and inflammatory–destructive diseases of periodon- tal tissues and mean certain tactics of treatment.

**Key words:** Candida, gingivitis, periodontitis, periodontal index, struc- ture of a biotope.

#### Авторская справка.

Комлева Анна Сергеевна / Komleva Anna S.  
Челуркова Ольга Александровна / Chepurkova Olga A.  
Чеснокова Марина Геннадьевна / Chesnokova Marina G.  
Недосеко Владимир Борисович / Nedoseko Vladimir B.

Омская государственная медицинская академия / Omsk State Medical Academy  
Россия, 644070, г.Омск-70, ул. А. Нейбута, 11, корп.1, кв. 173.  
Russia, 644070, Omsk-70, str. A. Neybuta, 11, block 1, apt. 173.  
e-mail: chesnokova\_marin@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ОБЛАСТИ ПИЩЕВОДНОЖЕЛУДОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ: ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, г. Уфа

**Резюме**

На 18 макропрепаратах трупов человека методом препарирования изучены артериальные сосуды зоны пищеводно-желудочного соединения. В большинстве случаев (73,3%) выявлен типичный вариант кровоснабжения за счет ветвей левой желудочной артерии. В остальных случаях обнаружено дополнительное кровоснабжение двух видов: за счёт прямых артериальных ветвей из аорты и селезёночной артерии. Указанные особенности следует учитывать при выполнении хирургического и эндovasкулярного гемостаза, что позволит добиться селективного гемостаза и предупредить рецидивы кровотечения.

**Ключевые слова:** пищеводно-желудочное соединение, артерии, варианты кровоснабжения.

В последние годы в абдоминальной хирургии, гастроэнтерологии большое внимание уделяется патологическим процессам в области пищеводно-желудочного перехода. Наиболее часто среди них встречается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая является от 17 (США) до 60% (Россия) среди населения [5, 9]. Актуальность ГЭРБ определяется также тем, что она часто осложняется тяжёлым эзофагитом с пищеводно-желудочными кровотечениями, формированием пищевода Барретта [6,16]. Установлены некоторые анатомические особенности при ГЭРБ, в частности, у этих больных высота расположения Z-линии от 20 до 60 мм выше розетки кардии встречается в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц [3].

Как известно, в питании брюшного отдела пищевода, пищеводно-кардиального перехода преобладают сосуды желудка [10], по Б.В.Огневу [12] – за счёт сосудов желудка и сосудов, сегментарно к нему подходящих. Сосуды указанных отделов пищеварительного тракта относятся к системе чревной артерии [2, 11]. Из особенностей следует отметить хорошее кровоснабжение только задней стенки и правого края брюшного отдела пищевода [1, 11, 19]. Интересно также отметить, что по данным большинства авторов, кровоснабжение брюшного отдела пищевода осуществляется за счёт двух источников: левой желудочной и нижней левой диафрагмальной артерий, в то же время другие авторы указывали только на первый источник [13, 17, 18]. В.И.Кульчицкий, И.И.Бобрин [7] источником кровоснабжения брюшного отдела пищевода считают левую желудочную и левую нижнюю диафрагмальную артерии.

Достаточно частой патологией данной зоны является синдром Маллори-Вейсса – разрывы (трещины) слоёв стенок пищеводно-желудочного перехода или изолированно абдоминального отдела пищевода, также встречаются разрывы кардиального отдела желудка. Чаще всего встречается I стадия – разрыв слизистой оболочки, крайне редко III стадия – разрыв всех слоёв стенки. Основным проявлением синдрома Маллори-Вейсса является пищеводное, желудочное или сочетанные кровотечения, у 15% больных тяжёлое, профузное, требующее выполнения экстренной операции – гастротомии, ушивания разрывов. Ряд авторов рекомендует ушивание разрывов дополнять перевязкой левой желудочной артерии для надёжности гемостаза и профилактики рецидивов кровотечения [4, 8]. Несмотря на это, у 10–12% больных в послеоперационном периоде отмечается рецидив кровотечения.

Одним из способов, особенно широко применяемых в клиниках Европы, являются рентгенэндоваскулярные методы остановки кровотечения, когда выполняется селективная эмболизация кровоточащего (причинного) сосуда [14, 15, 20].

Известно, что и рентгенэндоваскулярные методы не обеспечивают полную надёжность гемостаза. Наши клинические наблюдения при лечении 3536 больных с кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта позволяют предположить, что причина рецидивов кровотечения может быть объяснена особенностями кровоснабжения пищеводно-кардиальной зоны.

Для подтверждения этого предположения на кафедрах анатомии человека и патологической анатомии Башкирского государственного медицинского университета проведены анатомические исследования 15 макропрепаратов трупов людей, умерших от причин, не свя-

занных с патологией пищеварительного тракта, висцеральных ветвей брюшной аорты. Для исследования единым блоком осуществляли забор комплекса на уровне нижней трети пищевода, аорты, включающей также обе диафрагмы, желудок, брюшную аорту с висцеральными ветвями до верхней брыжеечной артерии.

Исследования проводились путём препарирования сосудов, подходящих к желудку, пищеводно-кардиальному переходу, нижней трети пищевода. После препарирования макропрепарата делали фотоснимки передней и задней поверхности и выполняли схемы отхождения и расположения сосудов в области пищеводно-кардиального перехода. Измеряли диаметр и длину артерий, подходящих к данной зоне.

**Результаты исследований** показали, что существуют типичный (часто встречаемый) и атипичный варианты кровоснабжения области пищеводно-кардиального перехода. Типичный вариант (n=11) характеризуется тем, что основной ствол левой желудочной артерии в толще малого сальника по краю стенки малой кривизны желудка, на границе перехода пищевода в желудок, делится на 2 крупных ствола – проксимальный и дистальный (рис 1). Диаметр левой желудочной артерии на уровне разделения (разветвления) составил 3,85 мм (колебания от 4,5 до 3,0 мм), проксимального ствола (ветви) левой желудочной артерии в среднем составил 2,71 мм (колебания от 3,2 до 2,2 мм). Чаще всего проксимальный ствол от левой желудочной артерии отходил под углом 85–90° (2/3 макропрепаратов), реже под острым углом (45–60°). Такая анатомическая особенность отхождения проксимальной ветви (ствола) левой желудочной артерии может служить причиной более частого поражения этой зоны атеросклеротическим процессом, расположения атеросклеротических бляшек, тромбообразования, окклюзионных патологических процессов, приводящих к развитию абдоминального ишемического синдрома.

Довольно часто (в 6 из 11 препаратов) выявлены дополнительные крупные ветви (в количестве 1–2), подходящие к пищеводно-желудочному переходу, отходящие самостоятельно или из левой желудочной артерии, а также из дистального ствола левой желудочной артерии. Средний диаметр этих дополнительных ветвей составил 1,75 мм (колебания от 2,7 до 1,2 мм). Проксимальный ствол левой желудочной артерии в области пищеводно-желудочного перехода располагается в косо-поперечном направлении, справа чаще от уровня перехода пищевода в желудок и влево в направлении угла Гиса. В некоторых случаях можно отметить ход проксимального ствола, совпадающий с Z-линией. Гораздо реже (2 случая из 11), разветвление левой желудочной артерии отмечено на 1,5–2 см ниже пищеводно-желудочного перехода, в этом случае проксимальный ствол отходил под углом в 90°. В среднем, от каждого проксимального ствола левой желудочной артерии отходило 3,5 артериальных ветвей и равном количестве – по 1,7 ветвей к абдоминальному отделу пищевода и пищеводно-желудочному переходу, кардиальному отделу желудка. Диаметр пищеводных ветвей в среднем составил 1,39 мм (колебания от 3 до 0,5 мм), в зоне пищеводно-желудочного перехода – 1,51 мм (колебания от 2,7 до 0,5 мм). Вышеописанный, так называемый «типичный» вариант, отмечен в 73,3%. Данный вариант кровоснабжения пищеводно-желудочного перехода, кардиального отдела желудка, абдоминального отдела пищевода, с хирургической точки зрения следует считать наиболее благоприятным, так как при необходимости дополнительной перевязки левой желудочной артерии или её проксимального ствола, можно с большой долей вероятности гарантировать надёжный гемостаз при пищеводно-желудочном кровотечении.

В остальных (26,7%) макропрепаратах отмечены отклонения от вышеописанного «типичного» варианта кровоснабжения. Отличительной особенностью такого «нетипичного» кровоснабжения является наличие дополнительных артериальных сосудов, подходящих к абдоминальному отделу пищевода, пищеводно-желудочному переходу и кардии. В двух случаях обнаружены дополнительные артериальные сосуды (4–5 ветвей), непосредственно отходящие из абдоминального отдела аорты чуть выше чревного ствола и подходящие к абдоминальному отделу пищевода и пищеводно-желудочному переходу (рис. 2).



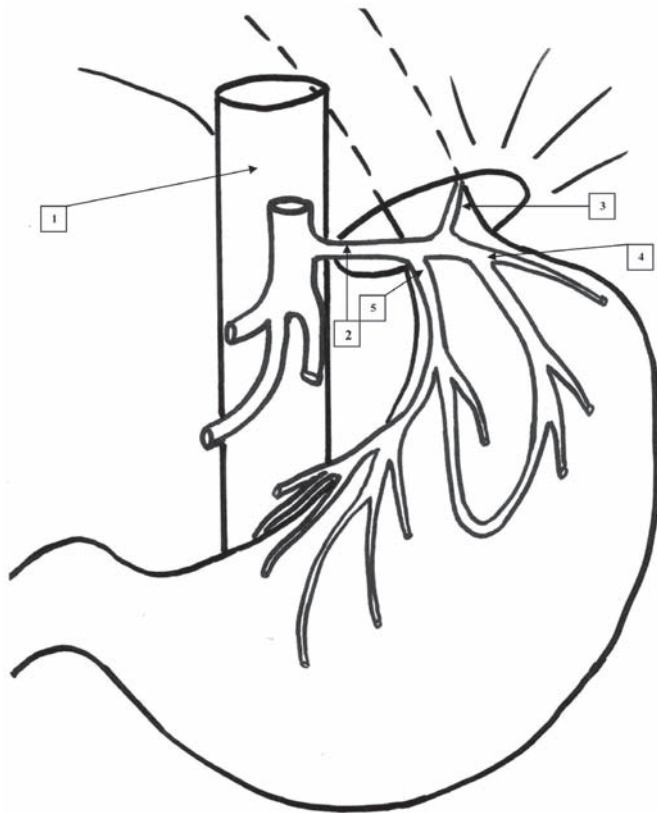


Рис. 1.  
1 чревный ствол  
2 левая желудочная артерия  
3 пищеводная ветвь  
4, 5 ветви к кардиальной части желудка

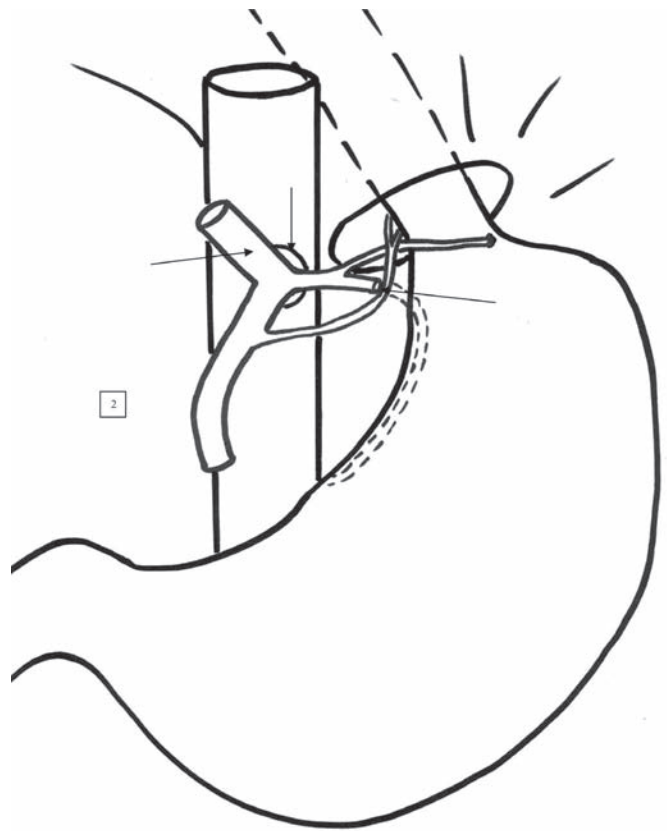


Рис. 3.  
1 чревный ствол  
2 селезёночная артерия  
3 общая печеночная артерия  
4 левая желудочная артерия  
5 пищеводная ветвь от селезёночной (!) артерии  
6 ветвь к области кардиального отверстия

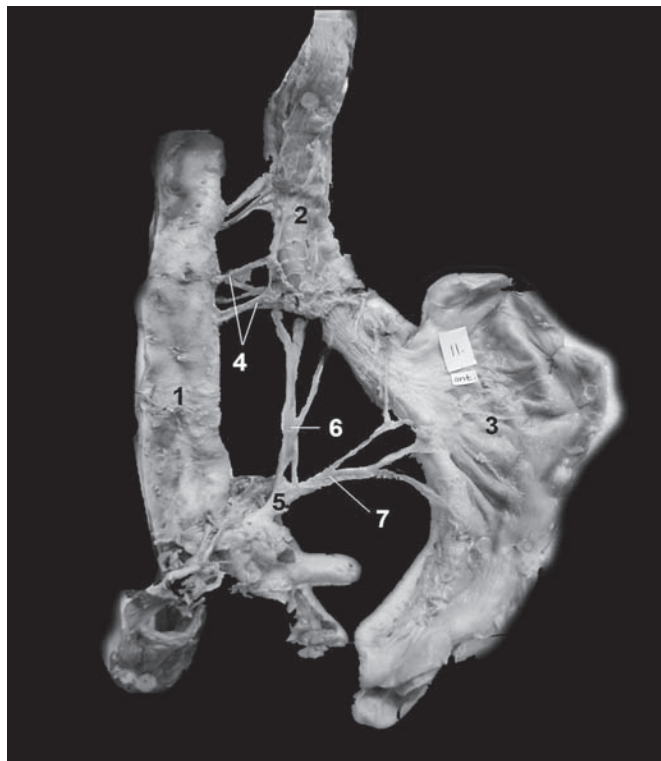


Рис. 2. Вариант кровоснабжения нижней трети пищевода и проксимального отдела желудка (1 – аорта, 2 – пищевод, 3 – желудок, 4 – артериальные ветви из аорты, 5 – левая желудочная артерия, 6 – пищеводные ветви левой желудочной артерии, 7 – кардиальные ветви левой желудочной артерии).

Важно отметить, что дистальные ветви имеют выраженные анастомозы с пищеводно–желудочными ветвями проксимального ствола левой желудочной артерии. Причем указанные анастомозы располагаются внеоргано, по правому краю пищеводно–желудочного перехода, частично проникая в печеночно–желудочную связку. Кроме этого, существуют и внутриорганные анастомозы между этими сосудами, преимущественно расположенные в подслизистом слое пищевода и проксимального отдела желудка.

Второй вид «нетипичного» варианта кровоснабжения обусловлен (2 макропрепарата) дополнительным кровоснабжением артериальной ветвью селезёночной артерии. Данная ветвь обычно отходит из селезёночной артерии в 6–7 мм после разделения чревного ствола, проникает в малый сальник, далее идёт по задней стенке желудка и даёт две дополнительные ветви – в абдоминальный отдел пищевода и в зону пищеводно–желудочного перехода (рис. 3). Диаметр основной дополнительной ветви в среднем составил 1 мм, а после разветвления 0,75 мм.

Таким образом, можно выделить два варианта артериального кровоснабжения абдоминального отдела пищевода, зоны пищеводно–желудочного перехода, кардиального отдела желудка. При первом («типичном») варианте кровоснабжение осуществляется преимущественно за счёт ветвей левой желудочной артерии, при втором («нетипичном») варианте, дополнительно в кровоснабжении участвуют артериальные ветви, отходящие непосредственно из аорты и селезёночной артерии. Кроме самого факта наличия дополнительных сосудов, для клинической практики (гемостаз путём перевязки, эмболизации сосудов) большое значение имеют вне- и внутриорганные анастомозы между ветвями левой желудочной артерии и дополнительных сосудов. Указанные дополнительные источники кровоснабжения и анастомозы могут быть выявлены при ультразвуковой доплерографии и ангиографии и наличие их должно быть учтено при хирургическом и эндоваскулярном лечении кровотечений из указанных зон, а рецидивы кровотечений могут быть объяснены этими особенностями кровоснабжения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герцберг Б.Г. Анатомия брюшного отдела пищевода // Современная хирургия. – 1930; т.5. – №5–6. – С.7–8.
2. Долго–Сабуров Б.А. Анастомозы артерий и вен человека // Изд-во Военно–морской мед академии. – Л., 1946.
3. Дронова О.Б. Анатомо–эндоскопические и клинико–функциональные основы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Автореф. дисс.... докт. мед. наук. – Оренбург, 2008. – 38 С.
4. Дуданов И.П., Шаршавицкий Г.А., Меженин А.М. Хирургическая тактика при синдроме Меллори–Вейсса // Вестник хирургии. – 1998; т.157. – №3. – С.67–69.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. Трудности диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Врач. – 2003. – №5. – С.10–14.
6. Кубышкин В.А., Корняк В.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Диагностика, консервативное и оперативное лечение // М.; 1999. – 208 С.
7. Кульчицкий К.И., Бобрик И.И. Кровоснабжение органов пищеварительного тракта человека // «Здоровье», Киев; 1970. – С.42–61.
8. Магних М.М. Выбор лечебной тактики при синдроме Mallory–Weiss // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Санкт–Петербург, 1999. – 23 С.
9. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Росс. мед. Журнал. – 2002. – №3. – С.43–47.
10. Мельников А.В. О резекции грудного отдела пищевода // Вестник хирургии и погран. областей – 1928; т.1. – №3.
11. Нисеневич Л.М. Некоторые данные о кардиальной области // Сборник трудов, посвящ. проф. А.В.Савиных., Томск. – 1948. – С.28.
12. Огнев Б.В. О практическом значении сосудистой системы нижнего отдела пищевода и начального отдела желудка. Сборник трудов, посвящ. проф. А.В.Савиных., Томск. – 1948. – С.48.
13. Платонов П. Описательная анатомия, составленная в руководство студентам // Санкт–Петербург, – 1856.
14. Савельев В.С., Кириченко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. – М.: ГЭОТАР–Медиа, – 2008. – т.1. – 864 С.
15. Тверитнева Л.Ф., Пахомова Г.В., Белозёров Г.Б. Вопросы гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями различной этиологии // Вестник хирургической гастроэнтерологии, – 2008. – №4. – С.69–70.

16. Трухманов А.С. Пищевод Барретта: эпидемиология, патогенез, клиническое течение и профилактика // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатологии и колопроктол. – 2002. – т.12. – №5. – С.59–62.

17. Braus H. Anatomie des Menschen, Bd. II, 1924.
18. Brunn H. Über die Bedeutung der Unterbindung der Arteria coronaria sinistra bei Resektionen des Magens insbesondere der Kardialia // Dtsch. Ztschr. f. Chirurg., Bd. CXXXV, H. 2–3, 1916.
19. Demel R. Die Gefassversorgung der Speise rohre // Arch. f. Klin. Chirurgie, Bd. CXXVIII, H.3, 1924.
20. Fisher R.G., Schwartz J.T., Graham D.Y. Angiotherapy with Mallory–Weiss tear // Am. J. Radiol. 1980.; 134, – P.679–684.

## Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov V.M., Vagapova V.Sh. THE BLOOD SUPPLY HABITS OF ESOPHAGEAL–GASTRIC JUNCTION, APPLIED SIGNIFICANCE IN CLINICAL SURGERY

### Abstract

Arterial vessels by the zone of esophageal–gastric junction were studied upon the 18 cadaver men by the method of preparations. In majority of cases (73,3%) was discovered the typical variant of blood supply at the expense of left stomach branch. In other cases it was discovered the additional blood supply of two types: at the expense of straight arterial branches from aorta and splenic artery. These peculiarities must be taken into consideration when performing surgical and endovascular hemostasis. It permits the selective hemostasis and prevent the repals of hemorrhage.

**Key words:** esophageal–gastric junction, arteries, blood supply variants.

### Авторская справка.

Тимербулатов Шамиль Вилевич / Timerbulatov Shamil V.  
Тимербулатов Виль Мамилович / Timerbulatov Vil M.  
Вагапова Василия Шарифьяновна / Vagapova Vasilja Sh.

Башкирский государственный медицинский университет /  
Bashkir State Medical University  
Россия, 450077, г. Уфа, ул. Энгельса, д.13/1, кв.80  
Russia, 450077, Ufa, street of Engels, d.13/1, sq. 80  
e-mail: timersh@yandex.ru..

УДК 612.34-073.7-092.4

Трубачева А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Е., Долгих Т.И., Джафарова О.А., Соколов А.В.,  
Ершов А.В., Величко Г.Н.

## ЭЛЕКТРОГРАФИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Омская государственная медицинская академия, г. Омск; Новосибирский государственный медицинский университет,  
г. Новосибирск; Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, г. Омск

### Резюме

В эксперименте на 22 беспородных котах изучалось распределение электрического сигнала по поджелудочной железе с расстоянием 1–1,5 см на поверхности и в глубине, изменение электрической активности в зависимости от рациона кормления и времени, прошедшего после кормления, а также при введении этилового эфира, глюкозы и этанола. Обнаружено увеличение электрической активности поджелудочной железы под воздействием эфира, глюкозы и токсической дозы алкоголя. Выявлены общие закономерности электрической активности железы в разное время после приема пищи.

**Ключевые слова:** электрическая активность клеток поджелудочной железы, глюкоза, эфир, этанол.

В последние десятилетия проведено большое количество исследований по изучению электрической активности клеток поджелудочной железы, изучен характер колебаний электрического потенциала в клетках поджелудочной железы под влиянием различных концентраций глюкозы, выявлены механизмы, ответственные за изменение электрической активности клеток [1, 2].

Учитывая возрастающее количество пациентов, страдающих сахарным диабетом [4, 5], эти исследования имеют огромное значение для изучения патогенеза сахарного диабета [3]. Однако функция поджелудочной железы значительно многограннее секреции инсулина, и ее физиологическое состояние должно коррелировать с ее электрической активностью в норме, а тем более при патологии. Работы по изучению электрографии целого органа в доступной литературе единичны [6, 7, 8, 9]. В связи с этим, представляется актуальным оценить возможности электрографического метода для изучения функции поджелудочной железы в различные сроки после кормления животного, а также изменение характера сигнала при токсической дозе алкоголя.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 22 беспородных котах, наркотизированных золетилом (15 мг/кг внутривенно). В остром опыте на 20 наркотизированных животных после лапаротомии изучалась электрическая активность поджелудочной железы в точках, отстоящих друг от друга на 1–1,5 см на поверхности и глубине железы. Использовался прибор БИ–01Р, входящий в состав





Рис. 1. Электрограмма поджелудочной железы (четкий ритм). Сигнал, регистрируемый при голодании (собственное наблюдение) Колебания с  $\alpha$  – клеток (Sensing of pancreatic electrical activity)

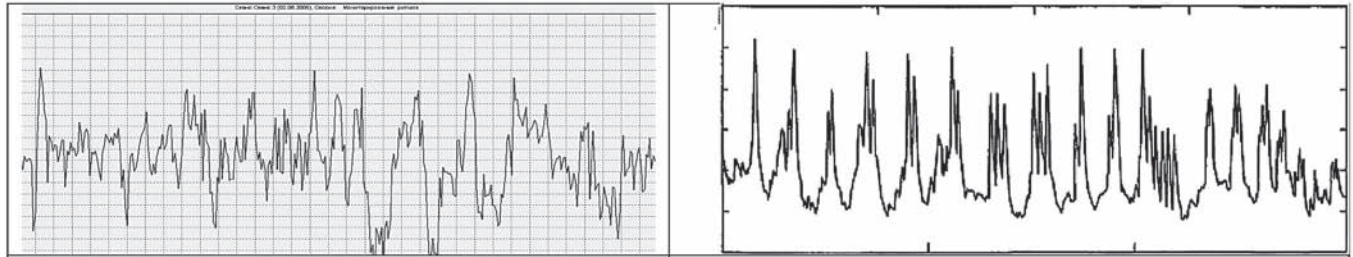


Рис. 2. Электрограмма поджелудочной железы (пики с расщепленной верхушкой).

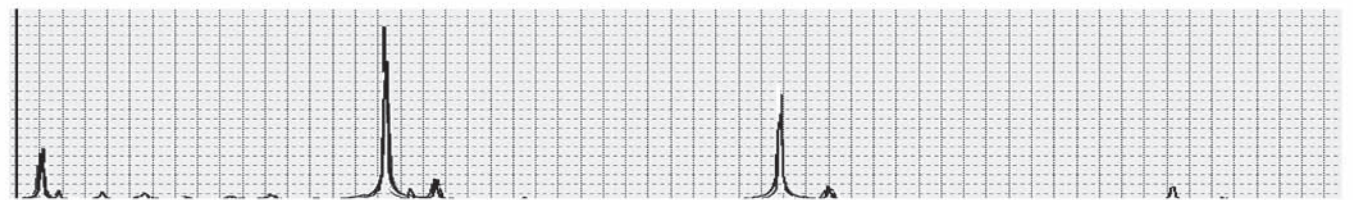


Рис. 3. Спектр сигнала (совпадение спектра сигнала с 4 точек, при этом точки расположены друг от друга на расстоянии 1,5 см, на поверхности и глубине железы).

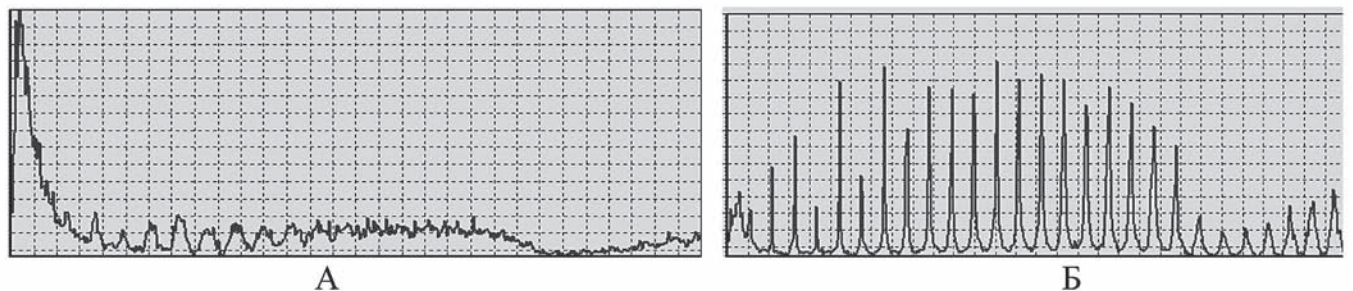


Рис. 4. Спектр сигнала в отведении «головка–хвост» до введения спирта (А) и после введения спирта в дозе 1,25 г/кг (Б).

программно–аппаратного комплекса «БОСЛАБ» (Новосибирск), позволяющий визуализировать, регистрировать электрические сигналы с поджелудочной железы, автоматически их обрабатывать, осуществлять статистический анализ (включая спектральный анализ), хранить их в базе данных и экспортировать в электронную таблицу MS Office Excel. В качестве электродов использовалась платиновая проволока 0,5 см в длину, позволявшая осуществлять униполярную регистрацию сигнала от 28 до 34 точек поджелудочной железы, в зависимости от размера железы животного. Место установки электрода обозначалось на схематичной карте поджелудочной железы, отражающей особенности ее анатомического строения. При биполярной регистрации сигнала электроды размещались в трех отведениях: «головка–тело», «тело–хвост» и «головка–хвост». Нулевой электрод при всех способах регистрации сигнала устанавливался на ухо животного. В остром эксперименте дополнительно излучалось изменение электрической активности железы под воздействием глюкозы, эфира и алкоголя.

Хронический эксперимент проведен на двух беспородных котах, которым под внутривенным наркозом золотилом после лапаротомии электроды устанавливались в ткань железы в области головки, тела и хвоста. Вскрывалась капсула железы, электроды погружались глубоко в ткань, и сверху создавалась дубликатура из капсулы и ткани железы непрерывным швом викрил 5/0, с захватом

в шов провода электрода для предотвращения миграции электрода из железы. Дополнительно к поджелудочной железе подшивался большой сальник для исключения регистрации сигнала из других возможных источников. Провода выводились по боковым поверхностям живота из отдельных доступов. В послеоперационном периоде за животными устанавливалось круглосуточное наблюдение, назначались антибиотики и обезболивающие препараты. Регистрация сигналов с поджелудочной железы в хроническом эксперименте проводилась с 4–х суток послеоперационного периода у клинически здоровых животных, при этом изучалось изменение электрической активности железы в зависимости от пищевого рациона и времени суток. Важным условием успешного эксперимента служил контакт животного с исследователем, поэтому содержание животных было свободным. Изначально электроды были установлены у 4 котов, но регистрация сигнала в хроническом эксперименте была возможна только у 2 котов, так как 2 других экспериментальных животных были мало контактны. Во время регистрации сигналов животные спокойно лежали для исключения двигательных артефактов. Регистрация сигналов в хроническом эксперименте осуществлялась в течение 10 суток с 7 до 24 часов, через каждые 1–2,5 часа после кормления. Исследование проводилось в отделе экспериментальной медицины ЦНИЛ Омской медицинской академии с соблюдением правил Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.



## Результаты и обсуждение

Электрограммы поджелудочной железы имели характерный вид с высокими острыми пиками с частотой от нескольких долей секунд до нескольких минут; нередко пики имели четкий ритм (рис. 1). Вольтаж пиков в большинстве случаев достигал 300–400 мкВ, иногда встречались пики до 900 мкВ. Ширина пиков колебалась от нескольких сотых долей секунд до одной десятой доли секунды. Наиболее характерной была частота пиков до 1–2 Гц, а при появлении четкого ритма – до 2–8 Гц. Кроме того, зарегистрированы пики, имевшие расщепленную верхушку и более продолжительные по времени (рис 2.). При зондировании поджелудочной железы униполярным электродом установлено, что в 60% случаев сигнал, зарегистрированный в ряду расположенных точках на поверхности железы и в ее глубине, совпадал. Совпадение спектра сигнала отмечено от 2 до 12 точек (рис 3). Учитывая методику зондирования железы, совпадение сигнала обнаружено от 1 до 6 см на протяжении железы. В единичных случаях при зондировании железы получен сигнал, частотно–амплитудная характеристика, которого совпадала по всей железе. Вместе с тем, в единичных случаях выявлялось несовпадение сигнала на поверхности и в глубине железы, а также в точках, расположенных на достаточно близком расстоянии друг от друга.

При биполярной методике регистрации сигнала в стандартных отведениях: «головка–тело», «тело–хвост» и «головка–тело», отмечено, что нередко форма сигнала и его частотно–амплитудная характеристика не совпадала, отмечалось различие в электрической активности головки и тела железы с преобладанием активности в головке или теле железы.

В остром опыте изучено также изменение электрической активности железы под влиянием эфира, глюкозы и этилового спирта. Так, при ингаляции эфира электрическая активность железы возрастала, появлялись остроконечные пики, электрограмма приобрела более четкий ритм. До внутривенного введения глюкозы (2 г/кг массы тела) электрическая активность, зарегистрированная в отведении «головка–хвост», представляла собой электрограмму с остроконечными пиками с периодичностью 0,04 секунды и амплитудой до 150 мкВ. Через 80 секунд появлялись остроконечные пики, длившиеся 20 секунд, при этом их вольтаж увеличился до 845 мкВ, а частота пиков возросла в 8 раз, составляя 2 пика в 0,01 секунду. Через одну минуту зарегистрирована еще одна серия импульсов, продолжительностью 10 секунд и вольтажом пиков не более 500 мкВ. В течение последующих 6 минут регистрировались редкие пики с небольшим вольтажом. Регистрация сигнала в последующем проводилась до 30 минут, при этом на электрограмме не отмечено характерных остроконечных пиков.

Электрограмма животного, зарегистрированная в отведении «головка–хвост» до введения этилового спирта, имела остроконечные пики до 150 мкВ. После внутривенного введения спирта в дозе 1,25 г/кг вольтаж пиков оставался прежним, но наблюдались значительные изменения формы сигнала, при этом периодичность пиков не определялась, а спектр сигналов имел характерный вид (рис. 4 Б). При неоднократном повторении опыта на разных животных спектр сигнала после введения этилового спирта в той же дозировке был однотипным.

Представляет интерес изменение электрической активности поджелудочной железы в зависимости от рациона и времени кормления. В хроническом эксперименте после 20 часового голодания неоднократно через желудочный зонд вводился раствор глюкозы в дозе 2 г/кг массы тела. Через 30 минут регистрировались частые пики с низким вольтажом. Наиболее яркие изменения электрической активности выявлялись через 1,5 часа, выразившиеся в появлении остроконечных пиков вольтажом до 300 мкВ, с высокой частотой от 0,1 секунды и чаще, при этом в спектре сигнала появились пики в диапазоне до 8 Гц. Дополнительно в спектре сигнала регистрировались пики с частотой 16 и 34 Гц. Схожие изменения регистрировались при кормлении животных сладкой кашей в периоде от 1,5 до 2 часов после кормления. В течение последующих 7–8 часов частота остроконечных пиков уменьшалась с возрастанием вольтажа. В спектре сигнала отмечалось снижение пиков на частотах 16 Гц и 34 Гц и появление пиков в диапазоне до 1 Гц. При кормлении животных мясной пищей закономерности в изменениях в электрической активности были очень схожими, различалось лишь время проявления закономерных изменений сигнала после приема пищи. При длительном голодании животного (от 16 до 48 часов) характерным было появление пиков с расщепленной верхушкой (рис. 2).

Таким образом, проведенная исследовательская работа выявила характерные особенности электрической активности железы. Электрограмма поджелудочной железы содержит пики, периодичность которых от нескольких долей секунд до 2 минут (по данным литературы, до 8 минут). В отличие от сигнала с гладкой мускулатуры внутренних органов, характерной особенностью электрограммы поджелудочной железы была нерегулярность проходящих пиков. Форма пиков различна. Вольтаж пиков в большинстве случаев колебался от 60 мкВ до 200 мкВ, единичные пики возрастали до 400 мкВ. Многие вещества изменяют электрическую активность железы. При ингаляции эфира возрастает вольтаж пиков. Алкоголь и препараты, использованные нами для наркоза, значительно снижали активность поджелудочной железы, вплоть до полного отсутствия сигнала с железы. Электрическая активность различных участков железы различна, что связано с количеством секретирующих клеток в различные физиологические периоды. При проведении хронического эксперимента установлено, что сигнал с железы содержит значительно больше пиков, чем сигнал, регистрируемый у наркотизированных животных, и зависит от состава корма и времени, прошедшего после кормления. Кроме того, нами отмечены различия в активности различных отделов железы.

Суммарная электрическая активность железы, как известно, зависит от многих составляющих, и прежде всего от электрической активности  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Характер сигнала, производимый этими клетками, взаимосвязь клеток между собой, корреляция амплитуды и частоты колебаний от уровня глюкозы описаны в литературе [6,7,8]. Появление остроконечных пиков на электрограмме отражает функциональное состояние  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Различная частота и амплитуда этих пиков связана с изменением уровня сахара в организме в различные периоды пищеварения и не противоречит представлениям о вариантах секреции инсулина [1]. Появление высокоамплитудного импульса в ответ на введение высоких доз глюкозы объясняется пульсовым характером секреции инсулина, который происходит через 2 минуты после стимуляции глюкозой и сохраняется в течение последующих 8–14 минут [1].

Совпадение сигнала в близко расположенных точках железы при зондировании объясняется сопряженностью работы рядом расположенных  $\beta$ -клеток железы, что хорошо известно по работам на изолированных клетках поджелудочной железы. Случаи несовпадения сигнала связаны также с функциональным состоянием поджелудочной железы и объясняются отсутствием секреции инсулина на участке железы в данный момент времени.

Иная форма сигнала, зарегистрированная у животных в условиях голодания, связана с другим типом секреции, которая осуществляется  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы. Согласно данным Н. Tamar et al. [9], изучавших колебания с различных клеток островковой части железы, форма пиков с  $\alpha$ -клеток имеет нередко расщепленную верхушку и более продолжительна по времени. В условиях голодания регистрируемый нами сигнал по форме волны оказался схожим с сигналом, регистрируемым этими авторами. Кроме того, все типы секретирующих клеток железы возбудимы, при их функционировании возникает изменение мембранного потенциала, что и определяет картину электрограммы исследуемой железы. Большое количество кровеносных сосудов и нервных сплетений, расположенная рядом двенадцатиперстная кишка вносят определенный вклад в общую картину электрической активности поджелудочной железы. Поэтому изучение сигнала с поджелудочной железы является трудной задачей. Характерное изменение частотно–амплитудной характеристики сигнала при воздействии токсических доз алкоголя, выявленное неоднократно, позволяет надеяться на возможность применения метода в клинической практике не только при сахарном диабете, но и при остром панкреатите и панкреонекрозе, что заслуживает дальнейших экспериментальных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Роль  $\beta$ -клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2008. – № 4. – С. 6–12.
2. Аметов А.С., Карпова Е.В., Мельник А.В. Значение непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с сахарным диабетом // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, № 28. – С.1845–1849.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Инсулинотерапия сахарного диабета на современном этапе // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 24–27.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет – глобальная

медико-социальная проблема современности // Consilium medicum. – 2009. – Т.11, № 12. – С.5–8.

5. Шестакова М.В. Устранение инсулинорезистентности – основа лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т.12, № 23. – С. 1297–1300.

6. Gilon P., Henquin J.C. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic  $\beta$ -cell function // Endocr. Rev. – 2001. – Vol. 22. – P. 565–604.

7. Henguin J.C., Meissner H.P., Schmeer W. Cyclic variations of glucose induced electrical activity in pancreatic  $\beta$ -cells // Pflugers Archiv. – 1982. – Vol. 393. – P. 322–327.

8. Kang H., Han K., Junghyo J. et al. Systems of pancreatic beta-cells and glucose regulation // Fron. Bioscience. – 2008. – N 1. – P. 6421–6431.

9. Tamar H., Tamar L., Yuval M. Sensing of pancreatic electrical activity // US2007/0060812A1 / 15.03/2007/1–38.

*Trubachova A.V., Anischenko V.V., Dolgikh V.T.,  
Dolgikh T.I., Dzhaifarova O.A., Sokolov A.V.,  
Ershov A.V., Velichko G.N.*

## ELECTROGRAPHY OF THE PANCREAS

**Abstract.** Trough the experiment on 22 mongrel cats an electric signal distribution at a 1–1,5 cm distance within the pancreas and on its surface, electric activity change according to a dietary intake and the period after feeding as well as in ether, glucose, and ethanol introduction were studied. Increase of the pancreas electric activity as affected by ether, glucose and ethanol toxic dose was noted. General regularities of the pancreas electric activity in different time intervals after food intake were elucidated.

**Key words:** pancreas cells electric activity, glucose, ether, ethanol.

### Авторская справка

Трубачева Алла Васильевна, Trubacheva Alla V.;

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, г. Омск.

e-mail: trubacheva2008@mail.ru

Municipal Emergency Hospital № 2, Omsk.

644021, Россия, Омск-21, ул. Лизы Чайкиной, 7. - 7, L. Chaykina St., Omsk-21, Russia

Анищенко Владимир Владимирович, Anischenko Vladimir V.;

Новосибирский государственный медицинский университет

e-mail: AV1110@yandex.ru.

Novosibirsk State Medical University.

630117, Россия, Новосибирск-117, ул. Тимакова, 2. - 2, Timakova St., Novosibirsk-117, Russia

Долгих Владимир Терентьевич, Dolgikh Vladimir T.;

Омская государственная медицинская академия

e-mail: prof\_dolgih@mail.ru

Omsk State Medical Academy

644099, Россия, Омск-99, ул. Ленина, 12. – 12, Lenin Str., Omsk-99, Russia

Долгих Татьяна Ивановна, Dolgikh Tatyana I.;

Омская государственная медицинская академия.

e-mail: prof\_dolgih@mail.ru

Omsk State Medical Academy.

644099, Россия, Омск-99, ул. Ленина, 12. – 12, Lenin Str., Omsk-99, Russia

Джафарова Ольга Андреевна, Dzhaifarova Olga A.; Лаборатория компьютерных систем биоуправления НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН.

e-mail: jafarova@soramn.ru

Biofeedback computer systems laboratory research Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS

644099, Россия, Омск-99, ул. Ленина, 12. – 12, Lenin Str., Omsk-99, Russia

Соколов Анатолий Владимирович, Sokolov Anatoly V.;

Лаборатория компьютерных систем биоуправления НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН.

e-mail: tolik@soramn.ru

Biofeedback computer systems laboratory research Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS

644099, Россия, Омск-99, ул. Ленина, 12. – 12, Lenin Str., Omsk-99, Russia

Ершов Антон Валерьевич, Ershov Anton V.;

Омская государственная медицинская академия

e-mail: salavatprof@mail.ru.

644099, Россия, Омск-99, ул. Ленина, 12. – 12, Lenin Str., Omsk-99, Russia

Omsk State Medical Academy

Величко Галина Николаевна, Velichko Galina N.;

Омская государственная медицинская академия

Omsk State Medical Academy.

644099, Россия, Омск-99, ул. Ленина, 12. – 12, Lenin Str., Omsk-99, Russia

УДК 615.281.015.4.076

## Черешнев В.А.<sup>1</sup>, Соснин Д.Ю.<sup>2</sup>, Зубарева Н.А.<sup>2</sup> ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОПРЕЦИПИТАТОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЖЕЛЧИ С РАСТВОРАМИ АНТИБИОТИКОВ IN VITRO

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург,

<sup>2</sup>Государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Росздора, г. Пермь

**Резюме.** В исследованиях in vitro изучили взаимодействие образцов желчи больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) с антибактериальными препаратами различных групп. Обнаружили различия в способности антибиотиков нарушать коллоидную стабильность желчи. Формирование осадков наблюдали только при взаимодействии желчи с растворами аминокгликозидов и ванкомицина. При микроскопическом исследовании образовавшиеся преципитаты представляли собой структуры округлой формы, которые располагались хаотично или агломерировали вокруг волокон слизи. Выявили наличие дозозависимого эффекта между концентрацией антибиотиков в желчи и интенсивностью формирования осадка. Микробные культуры не влияли на процессы преципитации, происходящие в результате взаимодействия желчи с антибактериальными препаратами.

**Ключевые слова:** антибиотики, желчь, желчнокаменная болезнь, холангит.

Одним из наиболее распространенных заболеваний в современном обществе является желчно – каменная болезнь (ЖКБ), которая встречается у 5–25 % населения различных регионов. (8,10,12). В на-

стоящее время признано, что ЖКБ является полиэтиологическим заболеванием. На процесс формирования желчных камней влияют изменение соотношения липидных компонентов желчи, инфекция, процессы свободно – радикального окисления, нарушения моторики желчевыводящих путей (6, 7). Частота осложнений ЖКБ (холангита, холедохолитиаза, стеноза терминального отдела холедоха) увеличивается с длительностью камненосительства и регистрируется преимущественно у пациентов старших возрастных групп (4, 5). Антибактериальная терапия является одним из основных компонентов терапии гнойного холангита (1, 9). Наряду с системным применением антибиотиков нередко осуществляют непосредственное введение препаратов в желчные пути через наружные дренажи и при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (3). Отсутствие клинической эффективности при чувствительности бикультур к используемому антибиотику может быть обусловлено изменением свойств лекарственного препарата при прямом взаимодействии с желчью больных.

**Целью исследования** явилось изучение in vitro взаимодействия антибактериальных препаратов и желчи.

Изменение оптической плотности желчи (ед.опт.плот.) при различных концентрациях аминогликозидов и ванкомицина (М + m).

| Антибиотик   | Концентрация антибиотиков в желчи (мг/мл) |              |              |              |
|--------------|---|--------------|--------------|--------------|
|              | 0,125 мг/мл                               | 0,5 мг/мл    | 2,5 мг/мл    | 4,5 мг/мл    |
| Стрептомицин | 0,001±0,001                               | 0,001±0,001  | 0,386±0,089* | 0,487±0,121* |
| Канамицин    | 0,002±0,001                               | 0,049±0,007* | 0,355±0,078* | 0,524±0,124* |
| Гентамицин   | 0,005±0,002                               | 0,292±0,014* | 0,835±0,125* | 1,135±0,167* |
| Нетромицин   | 0,002±0,0015                              | 0,298±0,027* | 0,949±0,174* | 1,298±0,327* |
| Амикацин     | 0,005±0,002                               | 0,148±0,020* | 0,375±0,096* | 0,450±0,211* |
| Тобрамицин   | 0,001±0,001                               | 0,333±0,031* | 1,674±0,254* | 2,303±0,478* |
| Ванкомицин   | 0,001±0,001                               | 0,030±0,003* | 0,326±0,121* | 0,434±0,134* |

\* достоверное различие с исходной оптической плотностью образцов желчи

### Материалы и методы.

Исследовали взаимодействие антибиотиков с фармакопейным препаратом медицинской желчи и образцами желчи 23 больных ЖКБ. Пробы получали из дренажей холедоха на 1 – 3 сутки после операций на желчных путях.

В работе использовали следующие antimicrobные препараты: пенициллины (бензилпенициллин, карбенициллин, ампициллин, ампиокс, амоксициллин – клавуланат); цефалоспорины (цефамандол, цефазолин, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим) аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилимицин); линкозамиды (линкомицин, клиндамицин); эритромицин; левомицетин; ванкомицин; цiproфлоксацин и метронидазол. Их темпогае к образцам желчи добавляли лекарственный препарат до достижения конечной концентрации 1 мг/мл, которая может создаваться в желчи при введении антибиотиков в желчные пути для профилактики и лечения холангита ретроградно и через наружные дренажи (3).

Для моделирования гнойного холангита 1,0 мл желчи больного смешивали с 1,0 мл суточной культуры микроорганизмов, стандартизированной по стандарту мутности до концентрации 10<sup>6</sup> КОЕ/мл. Учитывая, что в структуре микробного пейзажа желчи при холелитиазе преобладают энтеробактерии и золотистый стафилококк (2,11), в качестве тест – объектов были взяты музейные штаммы *E. coli* и *S. aureus*. В приготовленные их темпогае смеси добавляли антибактериальный препарат до конечной концентрации 1 мг/мл и помещали на магнитную мешалку. Образцы инкубировали в термостате при температуре 37°C при постоянном перемешивании.

Результаты эксперимента оценивали визуально и микроскопически через 24 часа. Структуру осадков исследовали на установке Olympus (Япония) при инструментальном увеличении 10 x 40, с последующей компьютерной обработкой изображения в программе Jmagetool.

Влияние концентрации аминогликозидов и ванкомицина на коллоидную стабильность желчи оценивали в серии дополнительных исследований. Для исключения возможного воздействия на процесс преципитации индивидуальных особенностей желчи использовали смесь образцов суточной желчи девяти пациентов с наружными дренажами желчных путей. Приготовленную смесь фильтровали через три слоя медицинской марли и центрифугировали при 8000 об/минуту на центрифуге ОПН – 8 в пластиковых стаканах. В аликвоты пулированной желчи вносили антибиотики для достижения их конечной концентрации 0,125; 0,5; 2,5 и 4,5 мг/мл. После 24 часовой инкубации пробирки встряхивали и измеряли оптическую плотность полученной смеси в кювете с длиной оптического слоя 5 мм при красном светофильтре ( $\lambda = 670$  нм) против исходного образца желчи на фотометре КФК – 2МП. Для каждой концентрации препаратов ставили 10 параллельных проб. Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с применением пакетов программ Microsoft Office и программы BIOSTAT.

### Результаты и их обсуждение.

При смешивании растворов аминогликозидов и ванкомицина с желчью больных обнаружили помутнение смеси и формирование осадков. Ни в одном из вариантов смесей, содержащих пенициллины, цефалоспорины, линкозамиды, макролиды, метронидазол и цiproфлоксацин, образования преципитатов не наблюдали. Изменение коллоидной стабильности желчи происходило лишь при ее взаимодействии с растворами аминогликозидов и ванкомицина, то есть антибиотиков, содержащих в своей структуре углеводные фрагмен-

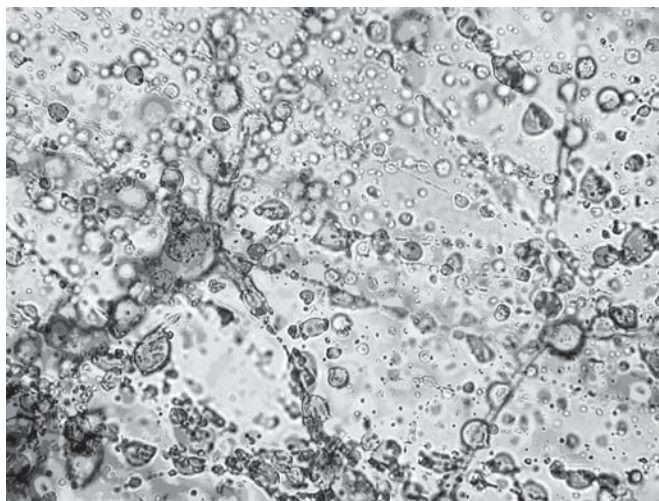


Фото 1. Агломерация микролитов вокруг нитей слизи в образце желчи (ин. увеличение 10 x 40).

ты. Данный эффект наблюдали как при непосредственном смешивании водного раствора лекарственного препарата с желчью, так и при добавлении тест – культуры микроорганизмов. При визуальной оценке не обнаружили различий в формировании осадков при добавлении как Г (–), так и Г (+) микроорганизмов.

При микроскопическом исследовании осадков, формирующихся при взаимодействии желчи и аминогликозидов, выявили их однотипное строение. Образованные преципитаты представляли собой мелкие коричневые округлые структуры, форма которых не зависела от исследуемого антибактериального препарата. Отметим различное расположение элементов осадка в образцах желчи, отличающихся по вязкости. При использовании желчи с нормальной вязкостью микролиты в образце располагались хаотично. Увеличение вязкости желчи приводило к агломерации образованных кристаллов вокруг нитей слизи (фото). Возможно, что *in vivo* эти преципитаты могут фиксироваться на слизи, располагающейся на поверхности эпителия желчевыводящих путей. Закрепившиеся преципитаты билирубина в дальнейшем могут быть ядрами для формирования микролитов, которые обнаруживают в желчи ряда пациентов (13).

Тот факт, что осадки не образовывались при использовании медицинской желчи, в которой практически отсутствует билирубин, позволяет предположить, что основным компонентом желчи, вступающим во взаимодействие с аминогликозидами и ванкомицином, являются желчные пигменты. Это объясняет также снижение интенсивности окрашивания надосадочной жидкости и коричневый цвет преципитатов, образующихся при взаимодействии антибиотиков с желчью больных, для которой, в отличие от фармакопейного препарата, характерно высокое содержание билирубина

Увеличение концентрации препаратов в смеси во всех случаях приводило к возрастанию оптической плотности смеси, что свидетельствует о наличии дозозависимого эффекта антибиотика на формирование осадка в желчи (табл.). Влияние различных антибиотиков на коллоидную стабильность желчи отличается. Так, наибольшей осаждающей способностью обладали растворы тобрамицина, нетилимицина и гентамицина. Отчетливые различия ( $p < 0,05$ ) в осажда-



щей способности этих препаратов обнаруживали уже при концентрации 0,5 мг/мл. Так, в присутствии стрептомицина оптическая плотность раствора практически не увеличивалась и составила 0,001 + 0,001 ед.опт.плот., в то время как при добавлении тобрамицина она достигала 0,333 + 0,031 ед. опт. плот. При концентрации антибиотика в растворе 4,5 мг/мл наблюдали практически полное осаждение желчных пигментов большинством препаратов.

На основании изменения оптической плотности образцов, изученные антибиотики по их влиянию на коллоидную стабильность желчи можно расположить следующим образом: стрептомицин < канамицин < ванкомицин < амикацин < гентамицин < нетилимидин < тобрамицин.

Таким образом, в исследованиях *in vitro* обнаружено нарушение коллоидной стабильности желчи в присутствии аминогликозидов и ванкомицина, проявляющееся в формировании микролитов коричневого цвета. Установлена различная осаждающая способность изученных антибиотиков. Возможно, что эффект преципитации может проявляться и *in vivo*, при непосредственном введении этих препаратов в желчные пути через наружные дренажи или при выполнении эндоскопических вмешательств на терминальном отделе холедоха. Местное использование аминогликозидов и ванкомицина для лечения воспалительных заболеваний желчных путей должно быть ограничено даже при обнаружении в желчи микроорганизмов, чувствительных к этим препаратам, в связи с риском образования микролитов за счет связывания препарата с пигментами желчи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения. *Consilium Medicum*. 2003;5 (4).
2. Зубарева Н. А. Инфекция в патологии и хирургии билиарной системы при желчнокаменной болезни: дис...д-ра мед. наук, Пермь, 1999. – 312 с.
3. Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомский Г.И. Руководство по клинической эндоскопии. М.:«Медицина», 1985, с. 346.
4. Bai Y., Gao F., Gao J. et al. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreato – induced cholangitis: a meta – analysis. *Pancreas*. 2009; 38(2): 126–130.
5. Csendes A., Becerra M., Rojas J., Medina E. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 481–485.
6. Katsika D., Tuvblad C., Einarsson C. et al. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *J Intern Med*. 2007;262:581–587.
7. Marschall H.U., Einarsson C. Gallstone disease. *J Intern Med*. 2007;261:529–542.
8. McKinsey G. Global Institute Executive Summary of the Health Care Productivity Report. *J Ambul Care Manage*. 2001;24 (2):1–10.
9. Pernice L. M., Andreoli F. Laparoscopic treatment of stone recurrence in a gallbladder remnant: report of additional case and literature review. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(2): 311–317.
10. Russo M.W., Wei J.T., Thiny M.T. et al. Digestive and liver diseases statistics\ Gastroenterology. 2004;126:1448–1453.
11. Sattar I., Aziz A., Rasul S. et al. Frequency of infection in cholelithiasis. *J.Coll Physicians Surg Pak*. 2007; 17 (1): 48–50.
12. Shaffer E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7:132–140.
13. Stewart L., Griffiss J. M., Jarvis G. A., Way L. W. Bacteria entombed in the center of cholesterol gallstones induce fewer infectious manifestations than bacteria in the matrix of pigment stones. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11 (10): 1298–1308.

### Chereshnev V.A., Sosnin D.U., Zubareva N.A. FORMATION OF MICROPRECIPITATES BY INTERACTION OF BILE WITH SOLUTIONS OF ANTIBIOTICS IN VITRO

**Abstract.** In researches *in vitro* we have studied interaction of models of bile in patients, who are suffer from cholelithiasis with antibacterial preparations of various groups. Have found out distinctions in ability of antibiotics to break colloid stability of bile. Formation of deposits

observed only in interaction of bile with solutions of aminoglycosides and vancomycin. By microscopic research, precipitates formed a structure of round shape, which were located chaotic or agglomerate around the fibers of mucus. We have investigated a dose-dependent effect of antibiotics on the formation of sediment. Microbial culture didn't affect on the processes of precipitation, occurring in a result of the interaction of bile with antibacterial preparations.

**Key words:** antibiotics, bile, cholelithiasis, cholangitis.

#### Авторская справка

Черешнев Валерий Александрович, Chereshnev Valeriy A;  
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН  
Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Соснин Дмитрий Юрьевич, Sosnin Dmitriy Yu;  
Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера  
Perm State Medical Academy named acad. E. A. Vagner

Зубарева Надежда Анатольевна, Zubareva Nadezhda A.  
Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера  
Perm State Medical Academy named acad. E. A. Vagner  
e-mail: sosnin\_dm@mail.ru  
Россия, 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская 26  
26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russia, 614990

*Агафонов Ю.А., Михальский К.С., Мурзакаев А.М*  
**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ОРТОФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ  
 НА ПОВЕРХНОСТИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ, ОБРАБОТАННЫХ РАЗНЫМИ ВИДАМИ  
 АБРАЗИВНЫХ ВРАЩАЮЩИХСЯ ИНСТРУМЕНТОВ**

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, стоматологическая клиника «Леонардо»,  
 Институт электрофизики УрО РАН, г. Екатеринбург

**Резюме.** Работа посвящена вопросу взаимодействия ортофосфорной кислоты с рельефом поверхности зуба, полученным после обработки разными видами абразивных вращающихся инструментов при совместном применении метода растровой электронной микроскопии (РЭМ). Установлен неодинаковый характер рельефа, полученного обработкой зуба алмазным инструментом и инструментом из карбида вольфрама. Выявлено различное влияние ортофосфорной кислоты на обработанную поверхность твердых тканей зуба. Показано, что количество кислоты, используемой на поверхности при обработке алмазным абразивом, затрачивается больше, чем при обработке инструментом из карбида вольфрама.

**Ключевые слова:** ортофосфорная кислота, ротационный инструмент с алмазным абразивом, вращающийся инструмент из карбида вольфрама, растровая электронная микроскопия.

**Актуальность.**

Проблема изучения рельефа тканей зубов, протравленных кислотой после обработки вращающимися абразивными инструментами, является актуальной. Актуальность исследований обусловлена необходимостью получения новых и важных знаний как о строении тканей зубов, так и о структуре взаимодействия кислоты с поверхностями, полученными в результате обработки разными видами вращающихся абразивных инструментов [1, 2, 3].

В современной стоматологии для обработки ответственных участков кариозной полости применяются высокопрочные вращающиеся инструменты. Эти инструменты проводят резку и обработку ткани зуба сравнительно большой площади и глубины. Самыми популярными стали режущие твердосплавные инструменты с поперечными насечками из карбида вольфрама и инструменты с частицами мелкозернистого алмазного абразива, выступающего над рабочей поверхностью. Острые грани твердосплавных инструментов и инструментов с алмазным абразивом, задевая за поверхность зуба, срезают тончайшие стружки. Этот способ позволяет проводить зачистку поверхности зуба от кариеса, но не позволяет создать условия для получения поверхности, обеспечивающей прочное сцепление пломбирочного материала с тканями зуба [5, 7].

Для повышения сцепления и исключения образования дефектов на границе пломба-зуб поверхность, обработанная вращающимися инструментами, дополнительно подвергается кислотному протравливанию. Простым показателем влияния кислоты на обработанную поверхность является ее пористость.

Однако существующий способ не позволяет с уверенностью сказать, какой результат взаимодействия с кислотой обеспечит максимальную пористость на поверхности тканей зубов, обработанных разными видами абразивных вращающихся инструментов.

**Цель работы**

Изучение механизма взаимодействия кислоты с рельефом поверхности зуба, полученным после обработки разными видами абразивных вращающихся инструментов при совместном применении метода электронной микроскопии.

Целевые задачи: 1. С помощью электронной микроскопии изучить рельеф, полученный обработкой тканей зуба разными видами вращающихся абразивных инструментов, и дать ему сравнительную характеристику. 2. Сопоставить влияние кислоты на протравливание поверхностей, полученных от обработки разными видами вращающихся абразивных инструментов. 3. На основании полученных данных внести дополнение в ранее имеющи-

ся сведения о механизме влияния кислоты на ткани зубов, обработанных различными видами вращающихся абразивных инструментов.

**Методика исследования**

Для исследования брали интактные зубы, удаленные по ортодонтическим и ортопедическим показаниям у практически здоровых людей в возрасте от 18 до 45 лет. Распилы зубов проводили вдоль продольной оси. Блоки, полученные в результате распилов зуба, включали эмаль и дентин. Из полученных блоков готовили шлифы. Все шлифы разделили на 4 серии. В первой серии шлифов поверхность твердых тканей зуба обрабатывали ротационным инструментом с алмазным абразивом размером 125-149 мкм. Во второй серии – поверхность твердых тканей зуба обрабатывалась ротационным твердосплавным инструментом нового типа, с поперечными насечками и шестью гранями, изготовленным из карбида вольфрама. В третьей и четвертой серии шлифов на поверхности твердых тканей зуба, обработанных ротационным инструментом с алмазным абразивом и из карбида вольфрама, наносили гель 37% ортофосфорной кислоты. Длительность протравливания поверхностей, обработанных борами, составила 40 секунд. Шлифы тщательно промывали водой в течение 1,5-2,0 минут. Все четыре серии шлифов изучали с помощью растрового электронного микроскопа [4,6]. Исследование микроstructures эмали и дентина проводилось с использованием метода РЭМ на приборе в «LEO 982» (фирма «Carl Zeiss», Германия); изучались поверхности продольных сечений зубов толщиной 2,5-3мм, подготовленные с использованием низкоскоростной бормашины и алмазного сепарационного диска.

Растровая электронная микроскопия (РЭМ) выполнена на базе лаборатории импульсных процессов Института электрофизики УрОРАН. В основе РЭМ лежит сканирование поверхности образца электронным зондом и детектирование (распознавание) возникающего при этом широкого спектра излучений. Сигналами для получения изображения в РЭМ служат вторичные, отраженные и поглощенные электроны. Высокая информативность, простота изготовления объектов для исследования, высокая степень обработки результатов измерения делает РЭМ наиболее универсальным прибором для исследования структуры материалов и топографии поверхности.

**Результаты исследования.**

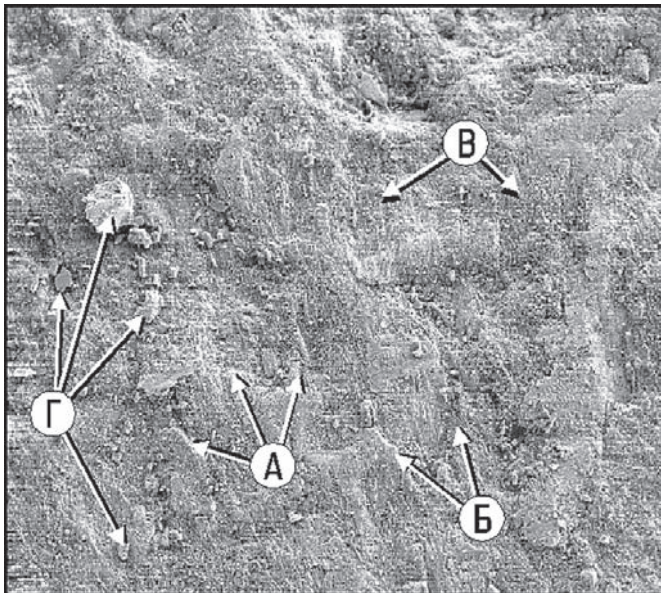
Электронные микрофотограммы участков эмали и дентина до и после протравливания ортофосфорной кислотой поверхности, обработанной режущим, вращающимся инструментом из карбида вольфрама.

1. При электронно-микроскопическом исследовании поверхность эмали после обработки абразивом из карбида вольфрама представляет разнообразный рисунок (рис. 1). Текстура рисунка пятнистая, обусловлена минеральными агрегатами выступов окончаний эмалевых призм (А) специфической формы с полигональными очертаниями. Периферическая зона (Б) с неровными границами и постепенным переходом от одной зоны к другой. На поверхности структуры множественные зерна (В) и одиночные обломки (Г) минерала.

Ультроструктура поверхности эмали, обработанной абразивом из карбида вольфрама, отражена на рис.1.

2. Поверхность дентина после обработки карбидом вольфрама разнообразна (рис.2). Текстура поверхности полосчатая. Структура обусловлена одиночными макро- (А) и множественными микро- (Б) частицами, без кристаллографических форм и не опреде-

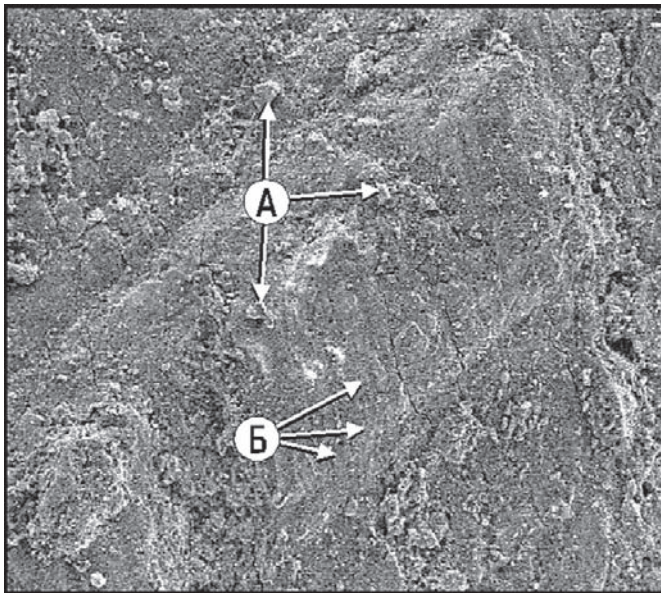




**Рисунок 1.** Электронная микрофотограмма. Участок эмали. Увеличение X 2000. выступы окончаний эмалевых призм (А) периферическая зона (Б) множественные зерна (В) одиночные обломки минерала (Г)

ляющиеся как минералы. Характеризуются неправильными формами с полигональными очертаниями.

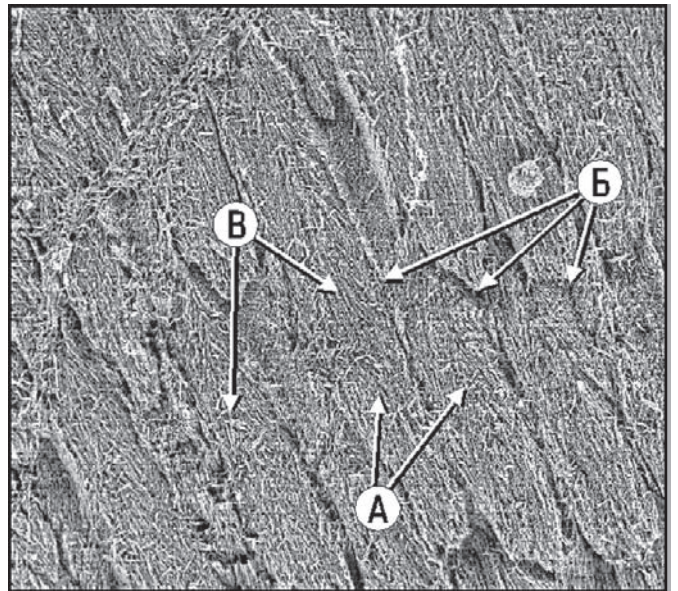
Ультраструктура поверхности дентина, обработанной абразивом из карбида вольфрама, представлена на рис. 2.



**Рисунок 2.** Электронная микрофотограмма. Участок дентина. Увеличение X 2000 одиночные макрочастицы (А) множественные микрочастицы (Б) структуры дентина

3. Подвергнутая травлению поверхность эмали (рис. 3), обработанная предварительно абразивом из карбида вольфрама, характеризуется четкой зональностью в распределении минеральной составляющей. Текстура однородная. Структура крупнолистовидная, в виде четко очерченных, параллельно расположенных минеральных агрегатов эмалевых призм (А), с волнисто изогнутыми очертаниями по периферии в области вершины (Б). На поверхности призм видны ориентированные сноповидные и радиально-лучистые агрегаты кристаллов (В).

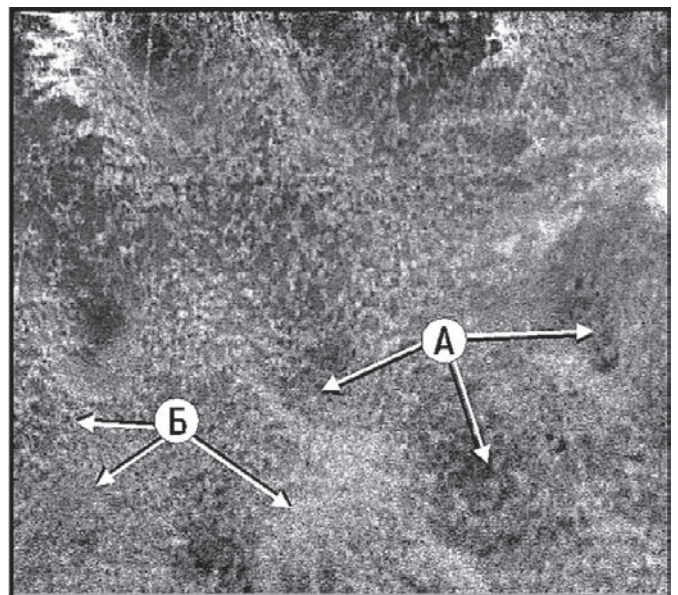
Ультраструктура протравленной ортофосфорной кислотой поверхности эмали, предварительно обработанной абразивом из карбида вольфрама, показана на рис.3.



**Рисунок 3.** Электронная микрофотограмма. Участок эмали. Поверхность призм. Увеличение X 2000. Агрегаты эмалевых призм (А) область вершины эмалевой призмы (Б) сноповидные и радиально-лучистые агрегаты кристаллов (В) на поверхности эмалевых призм.

4. Подвергнутая травлению исследуемая поверхность дентина, предварительно обработанная абразивом из карбида вольфрама (рис. 4), также характеризуется четкой зональностью распределения рисунка. Текстура поверхности однородная, пятнистая. На поверхности основного вещества дентина пятна (А), расположенные в определенном порядке, крупные, округлой формы, однообразные по размеру, серого и темно-серого цвета. Структура поверхности выполнена субмикроструктурными образованиями в виде тесно сросшихся зерен (Б) с полигональными очертаниями мелкого и среднего сложения.

Ультраструктура протравленной ортофосфорной кислотой поверхности дентина, предварительно обработанной абразивом из карбида вольфрама, отображена на рис.4.



**Рисунок 4.** Электронная микрофотограмма. Участок дентина. Увеличение X 2000. Пятна (А) основного вещества дентина; субмикроструктурные образования (Б) в виде тесно сросшихся зерен с полигональными очертаниями мелкого и среднего сложения.

Электронные микрофотограммы участков эмали и дентина до и после протравливания ортофосфорной кислотой поверхности, об-



работанной ротационным инструментом с алмазным абразивом.

5. Электронно-микроскопическое изучение рельефа поверхности эмали после обработки алмазным абразивом (рис.5) показывает, что обработанная поверхность весьма разнообразна. Для нее характерна текстура полосчатая. Полосы (А) в виде слоистых обособлений, различной величины и мощности, сероватой окраски, прерывающиеся неровными, шероховатыми краями. На поверхности полос кристаллографические частицы, разнообразной формы грубо- (Б), тонко- и микровеличины (В).

Ультраструктура поверхности эмали обработанной алмазным абразивом обозначена на рис. 5.

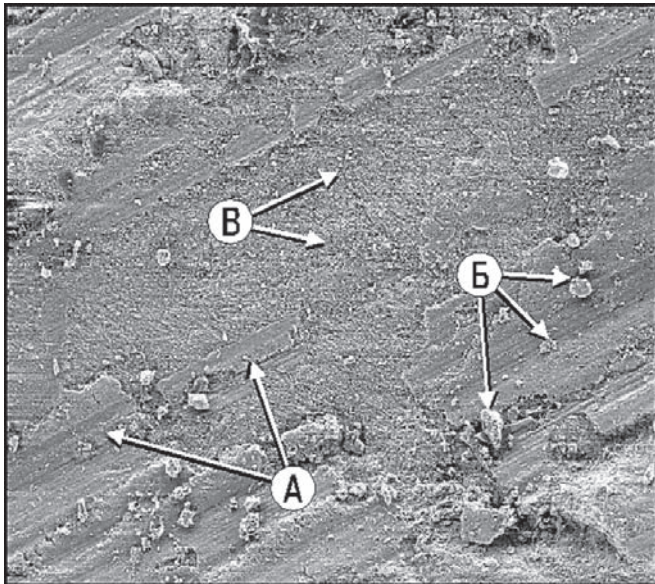


Рисунок 5. Электронная микрофотограмма. Участок эмали. Увеличение X 2000. Полосы (А) в виде слоистых обособлений кристаллографические частицы: (Б) грубо-, (В) тонко- и микровеличины

6. Рельеф поверхности дентина после обработки алмазным абразивом (рис.6) характеризуется неоднородностью. Текстура рисунка полосчатая. Рельеф четкий, резкий. Крупные обломки основного вещества (А) разнообразной формы, сменяющиеся мельчайшими, беспорядочно расположенными частицами (Б). Разно- ориентированные трещины (В).

Ультраструктура поверхности дентина, обработанной алмазным абразивом, показана на рис. 6.

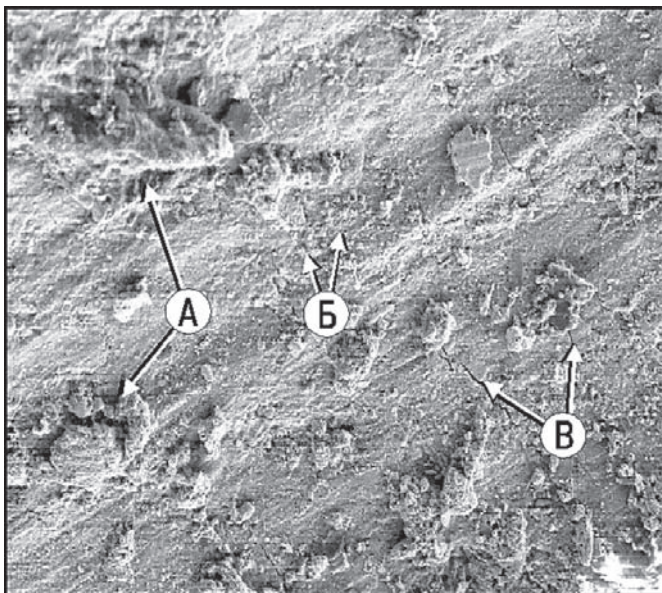


Рисунок 6. Электронная микрофотограмма. Участок дентина. Увеличение X 2000. Крупные обломки основного вещества (А), мельчайшие, беспорядочно расположенные частицы (Б), разноориентированные трещины (В).

7. Характер рисунка протравленной поверхности эмали, предварительно обработанной алмазным абразивом (рис.7) выделяется следующим видом графических структур: минеральные агрегаты представлены призмами (А), параллельно расположенными, наслаивающимися друг на друга, крупно- листовидной формы, резко очерченными с гребенчатыми неровными, зубчатыми, зазубренными ограничениями по периферии (Б). На поверхности призм определяется ячеистый рисунок (В), обусловленный неоднородностью минерального агрегата призм.

Ультраструктура протравленной ортофосфорной кислотой поверхности эмали, предварительно обработанной алмазным абразивом, представлена на рис. 7.

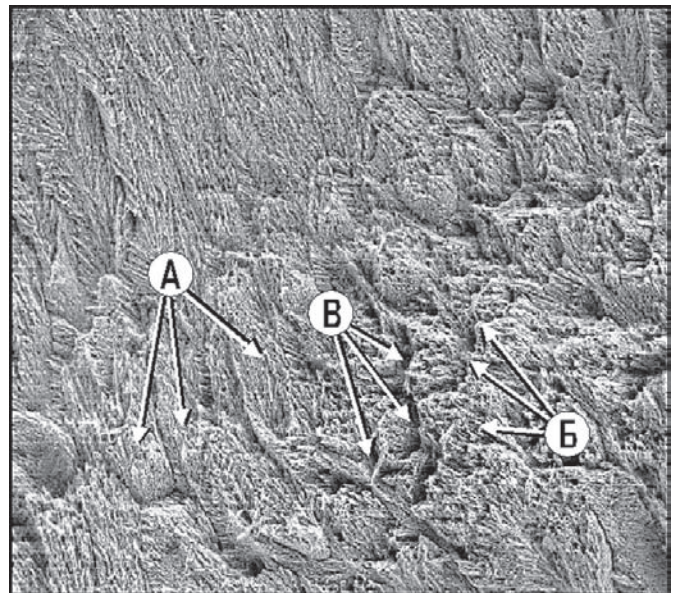


Рисунок 7. Электронная микрофотограмма. Участок эмали. Призмы Увеличение X 2000. Агрегаты минерала (А); гребенчатые, неровные, зубчатые, зазубренные ограничения по периферии (Б); ячеистый рисунок на поверхности призм (В)

8. Подвергнутая травлению исследуемая поверхность дентина, предварительно обработанная алмазным абразивом (рис.8), также представлена оригинальным рисунком. Текстура рисунка полосчатая. Структура в виде одиночных, волокнистых древовидных тяжей (А). Встречаются крупно пластические (Б), одиночные, различных очертаний сложения. Обнаружены и множественные мелкосернистые сложения в виде мозаики (В). Ультраструктура протравленной ортофосфорной кислотой поверхности дентина, предварительно обработанной алмазным абразивом, показана на рис. 8.

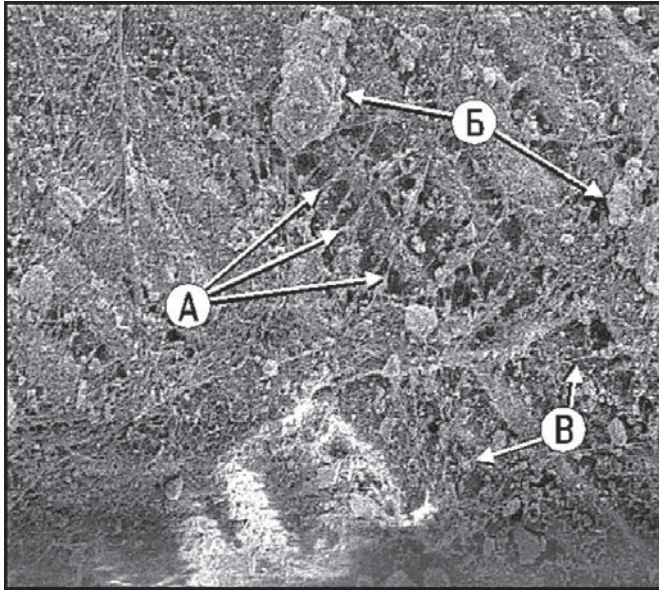
#### Заключение

Проведенное исследование следует рассматривать как попытку изучения механизма взаимодействия ортофосфорной кислоты с рельефом поверхности зуба, полученным после обработки разными видами абразивных вращающихся инструментов при совместном применении метода растровой электронной микроскопии. Использование этих методик позволило установить неоднозначный характер рельефа, полученного обработкой тканей зуба ротационным инструментом с алмазным абразивом и инструментом из карбида вольфрама. Вытравливание ортофосфорной кислотой поверхностей зуба, полученных обработкой ротационными инструментами с алмазным абразивом и инструментом из карбида вольфрама, выявило изменение поверхностей, свидетельствующее о различном влиянии кислоты на обработанные поверхности. Из результатов исследования следует, что удельное количество кислоты на получение единицы фактической поверхности при обработке алмазным абразивом затрачивается больше, чем при обработке инструментом из карбида вольфрама.

#### Выводы.

1. Рельеф поверхности эмали и дентина после обработки алмазным абразивом и карбидом вольфрама различен и обусловлен особенностями построения поверхностей ротационных инструментов.





**Рисунок 8.** Электронная микрофотограмма. Участок дентина. Увеличение X 2000. **Одиночные, волокнистые древесвидные тяжи (А); одиночные крупно пластические сложения (Б); множественные мелкозернистые сложения в виде мозаики (В)**

2. Результат взаимодействия кислоты одной концентрации за одинаковый промежуток времени с рельефом эмали и дентина указывает, что действие кислоты на поверхности, обработанные алмазным абразивом и карбидом вольфрама, носит неоднозначный характер.

3. Травление кислотой поверхности, полученной инструментом с алмазным абразивом, вызывает образование более рельефной поверхности по сравнению с поверхностью, обработанной инструментом из карбида вольфрама.

4. Результаты исследования вытравливания материала на поверхности зуба указывают, что удельное количество кислоты на получение единицы фактической поверхности при обработке алмазным абразивом затрачивается больше, чем при обработке инструментом из карбида вольфрама.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Агафонов Ю.А.* Анализ качества краевого прилегания композитного пломбировочного материала к поверхности эмали, обработанной различными видами высокопрочных боров. Проблемы стоматологии 2008; №2, стр.10-14.

2. *Агафонов Ю.А., Михальский К.С.* Влияние различных ротационных инструментов для обработки кариозной полости на формирование пломб из стеклоинономерного цемента «Витример». Проблемы стоматологии 2009; №4, стр.16-18.

3. *Агафонов Ю.А., Михальский К.С.* Анализ качества прилегания различных пломбировочных материалов к поверхности стенок кариозных полостей, обработанных различными видами высокопрочных боров. Проблемы стоматологии 2009; №4, стр. 44-45.

4. *Гурин Н.А.* Растровая электронная микроскопия твердых тканей зуба. Стоматология 1976; №6, стр. 70-77.

5. *Золоторева О.В.* Оптимизация препарирования твердых тканей зубов при кариесе различными ротационными инструментами: Автореферат диссертации кандидата мед. наук О.В. Золоторева – Москва, 2007 г.

6. *Марченко А.И., Зелинская Н.А., Даценко В.Я. и др.* Изучение ультраструктуры поверхности эмали зубов человека с помощью растровой электронной микроскопии. Стоматология 1990; 3:6-8.

7. *Шумилович Б.Р.* Разработка и оценка эффективности методов аэроабразивного препарирования твердых тканей зуба при лечении кариеса: Автореферат диссертации доктора мед. наук / Б.Р. Шумилович. – Воронеж, 2009 г.

*Agafonov U.A., Mikhalsky K.S.,  
Murzakaev A.M.*

## MECHANISM OF INTERACTION OF ORTHOPHOSPHORIC ACID WITH THE SURFACE OF HARD TOOTH TISSUES PREPARED WITH DIFFERENT KINDS OF ABRASIVE ROTATION INSTRUMENTS

#### Abstract

This study is devoted to the interaction of orthophosphoric acid with the surface relief of the tooth prepared with different kinds of abrasive rotation instruments using electronic microscopy. The surface relief pictures of the tooth prepared with diamond and carbide tungsten instrument are different. It was revealed that the influence of orthophosphoric acid on prepared surface of hard tooth tissues is also different. Our data give us the opportunity to suggest that more acid quantity is used preparing the tooth surface with diamond abrasive than with carbide tungsten instruments.

**Key words:** orthophosphoric acid, rotation instruments with diamond abrasive, carbide tungsten instruments, electronic microscope.

#### Авторская справка.

Агафонов Юрий Алексеевич / Agafonov Yurii.A.  
Уральская государственная медицинская академия, кафедра терапевтической стоматологии  
Ural State Medical Academy Department therapeutic stomatology

Михальский Константин Станиславович / Mikhalsky Konstantin.S.  
Стоматологическая клиника «Леонардо», г.Екатеринбург/ Private stomatological clinic "Leonardo".

Мурзакаев Айдар Маркович / Murzakaev Aidar.M.  
Институт электрофизики УрО РАН, лаборатория импульсных процессов / Electric Physics Institute. Laboratory impulse processes.

Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 / Russia, 620028, Ekaterinburg, Repin street, d. 3  
e-mail: snegka-112@yandex.ru

Белоконова Н.А., Калиниченко И.И., Пятов Е.А., Антропова О.А.  
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ  
 СОЕДИНЕНИЙ ЖЕЛЕЗА (II, III) В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ**

Уральская государственная медицинская академия, г Екатеринбург; Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург; АО «Кокшетауминводы», г. Кокшетау, Республика Казахстан

### Резюме

Присутствие органических примесей (ОПР) в питьевых водах обуславливает их биологическую активность. Методы, позволяющие сопоставлять свойства природных ОПР в различных типах вод без разрушения их нативной структуры, до настоящего времени не разработаны. Нами предложен способ оценки прочности комплексных соединений железа (II, III) в водных растворах с органическими лигандами. Необходимо комплексное изучение активности ОПР в питьевых водах, в том числе с использованием предлагаемой методики в регионах с патологией населения по заболеваемости железодефицитной анемией.

**Ключевые слова:** биологическая активность, природные воды, соединения железа.

### Введение

Биологические свойства водных растворов, в том числе и питьевых вод, зависят от содержания и свойств присутствующих в них органических примесей (ОПР). Известно, что комплексообразование ионов металлов с органическими соединениями способствует проникновению металлов в организм человека [1], увеличивает канцерогенное воздействие токсичных металлов на организм человека [2].

Комплексные соединения железа с органическими лигандами, по мнению автора [3], способны проникать через клеточные мембраны и воздействовать даже на расплетение ДНК. Окислительно-восстановительные свойства комплексных соединений железа (II, III) существенно влияют на процессы кровотока [4]. В связи с этим представляет практический интерес оценка возможности комплексообразования железа (II, III) с природными органическими примесями и прочности соответствующих комплексных соединений в питьевых водах разного типа.

В общем случае взаимодействие металлов и лигандов оценивается константой устойчивости - константой равновесия образования комплекса [5, 6]. Основы определения и расчета констант устойчивости комплексов, а также критерии оценки достоверности этих величин описаны в работах [7, 8]. Существующие методы определения констант устойчивости применяются преимущественно для изучения систем, в которых образуется один комплекс, имеющий в качестве лигандов конкретные соединения или ионы. Для решения ряда важных практических проблем необходимо оценивать и сопоставлять свойства комплексных соединений переменного состава, образующихся при взаимодействии природных органических соединений в поверхностных и подземных водах с катионами металлов.

Органический состав природных вод формируют вещества, поступающие в водоёмы в результате естественных биологических процессов, а также взаимодействий этих веществ с поверхностно-склоновыми и промышленными стоками [9]. Принято считать, что основной органической составляющей природных вод являются гуминовые соединения (ГС), поскольку 60-80% растворимых органических примесей в поверхностных водах составляют гумусовые вещества [10]. Гуминовые соединения – общее название гуминовых (ГК) и фульвовых (ФК) кислот, а также их солей. Установлено, что в гуматы и фульваты связано 63-90% общего количества металлов в природных водах [11].

Изучение растворимых комплексов ГС часто проводят на модельных растворах, используя в качестве органического лиганда салициловую кислоту. Однако константы устойчивости комплексов ГС с металлами могут быть значительно выше, чем у комплексов в модельных растворах [12].

Несмотря на многочисленные работы по исследованию свойств ГС, не разработаны методы, позволяющие сопоставить свойства природных ОПР в различных типах вод без разрушения их нативной структуры.

### Приборы, методы и объекты исследований

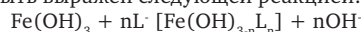
Определение общего органического углерода выполнено на анализаторе С-mat 5500 («Штроляйн», Германия).

Химический анализ на содержание железа проведен по ГОСТ 51309-99.

Объекты исследования: водные растворы органических соединений определенного (салициловая и фталевая кислоты, трилон Б) и неопределенного состава (продукты деструкции ионитов), питьевые воды: централизованного водоснабжения г. Екатеринбурга и артезианская (бутылированная) вода, обработанная различными воздействиями – озон, лазер, УФ-облучение. Состав вод приведен в табл. 1.

### Экспериментальные данные и обсуждение

В присутствии лигандов, склонных к комплексообразованию, содержание растворимых соединений железа в воде увеличивается с повышением прочности связи «железо-лиганд», то есть представляется возможным по изменению концентрации растворенных соединений железа в водном растворе (в виде железо-органического комплекса) оценивать прочность комплексов с железом (III). Условно процесс комплексообразования может быть выражен следующей реакцией:



Эксперименты по подтверждению пригодности этого способа для оценки прочности комплексов с конкретными органическими лигандами или различными ОПР проводили в соответствии с ГОСТ 9.905-82. В водный раствор, содержащий органические вещества, помещали индикаторную пластину из Ст-3 (индикатор), раствор с пластиной нагревали, выдерживали при температуре 70°C в течение 1 часа, фильтровали и определяли содержание растворенных соединений железа. Продуктом коррозии индикатора в водном растворе, содержащем кислород, является малорастворимый гидроксид железа (III), характеризующийся значением произведения растворимости  $PR = 6,3 \cdot 10^{-38}$  [13]. В соответствии со значением  $PR$  содержание растворимого железа в воде должно быть не более 20 мкг/дм<sup>3</sup>. В качестве объекта сравнения был выбран контрольный раствор, не содержащий ОПР.

Количественно оценить прочность железо-органических комплексов можно по значению коэффициента ( $K_{\text{коп}}$ ), для расчета которого предлагается следующая формула:

$$K_{\text{коп}} = \Delta\text{Fe}/\text{Fe}_1,$$

где  $K_{\text{коп}}$  – коэффициент комплексообразования;

$$\Delta\text{Fe} = \text{Fe}_2 - \text{Fe}_1 - \text{Fe}_3;$$

$\text{Fe}_1$  и  $\text{Fe}_2$  – содержание растворенного железа в анализируемом растворе до и после взаимодействия с индикаторной пластиной соответственно;

$\text{Fe}_3$  – содержание железа в контрольном растворе после взаимодействия с индикаторной пластиной.

Чем больше значение  $K_{\text{коп}}$ , тем в большей степени ОПР способны к образованию растворимых комплексных соединений железа (III) в водном растворе, тем выше прочность комплексов.

Разработанный способ оценки комплексообразующих свойств водных растворов запатентован [14]. Методика определения значения  $K_{\text{коп}}$  аттестована в УНИИМ и внесена в Федеральный реестр (ФР 1.31.2005.01705).

В табл. 2 представлены результаты эксперимента по определению содержания растворенных соединений железа в воде органическими добавками, а также расчетные значения коэффициентов  $K_{\text{коп}}$  для их комплексов с железом (III). В качестве добавок использовали соединения как конкретного состава (салициловая, фталевая кислоты, трилон Б), так и неопределенного состава (продукты деструкции ионитов, нефтепродукты, «Аминат ДС» – технический реагент на основе фосфоновых кислот). Концентрацию водного раствора в присутствии органических добавок оценивали по содержанию общего органического углерода (ООУ).



Таблица 1

Состав исследованных вод

| Показатели      | Единицы измерения  | Горводопроводная вода (г. Екатеринбург) | Артезианская вода |
|-----------------|--------------------|---|-------------------|
| Солесодержание  | мг/дм <sup>3</sup> | 228                                     | 240,3             |
| pH              | -                  | 7,18                                    | 7,3               |
| Жесткость общая | Ж°                 | 2,5                                     | 2,14              |
| Кальций         | мг/дм <sup>3</sup> | 34                                      | 36,1              |
| Магний          | мг/дм <sup>3</sup> | 9,6                                     | 6,7               |
| Гидрокарбонаты  | мг/дм <sup>3</sup> | 91,5                                    | 109,8             |
| Сульфаты        | мг/дм <sup>3</sup> | 58,2                                    | 46,8              |
| Хлориды         | мг/дм <sup>3</sup> | 16,2                                    | 18,7              |
| Фториды         | мг/дм <sup>3</sup> | 0,28                                    | 0,68              |
| Кремний         | мг/дм <sup>3</sup> | 5,85                                    | 10,0              |
| Железо          | мг/дм <sup>3</sup> | 0,29                                    | 0,01              |

Таблица 2

Результаты исследования комплексообразующих свойств железа (III) по отношению к органическим добавкам в водных растворах

| №проб | Органические добавки  | ООУ, мг/дм <sup>3</sup> | Содержание железа, мг/дм <sup>3</sup> |                 |                 | K <sub>коп</sub> |      |
|-------|---|-------------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------|
|       |   |                         | Fe <sub>1</sub>                       | Fe <sub>2</sub> | Fe <sub>3</sub> |                  |      |
| 1     | Салициловая кислота   | 5,0                     | 0,05                                  | 0,31            | 0,09            | 3,4              | 0,7  |
| 2     | Салициловая кислота   | 15,0                    | 0,05                                  | 0,87            | 0,09            | 14,6             | 1,0  |
| 3     | Фталевая кислота  | 5,0                     | 0,05                                  | 0,72            | 0,09            | 11,6             | 2,3  |
| 4     | Фталевая кислота  | 15,0                    | 0,05                                  | 1,12            | 0,09            | 19,6             | 1,3  |
| 5     | Трилон Б  | 5,0                     | 0,05                                  | 2,62            | 0,09            | 49,6             | 9,9  |
| 6     | Трилон Б  | 15,0                    | 0,13                                  | 22,90           | 0,09            | 174,5            | 11,6 |
| 7     | Аминат ДС   | 12,7                    | 0,24                                  | 4,78            | 0,04            | 19,0             | 1,5  |
| 8     | Продукты деструкции АВ17  | 3,7                     | 0,02                                  | 0,12            | 0,07            | 1,5              | 0,4  |
| 9     | Продукты деструкции КУ28  | 4,2                     | 0,02                                  | 0,10            | 0,07            | 0,5              | 0,1  |
| 10    | Нефтепродукты (по методике РД 52.24.476-952, 4 мг/дм <sup>3</sup> ) | 0,8                     | 0,04                                  | 0,25            | 0,07            | 3,5              | 4,4  |

Таблица 3

Результаты анализа вод разного типа на содержание ООУ и оценка их свойств по величине K<sub>коп</sub>

| №проб | Наименование пробы                         | ООУ, мг/дм <sup>3</sup> | K <sub>коп</sub> |      |
|-------|--|-------------------------|------------------|------|
| 1     | Исходная артезианская вода                 | 2,0                     | 63,5             | 32,2 |
| 2     | Вода после обработки лазером и озоном      | 2,0                     | 9,5              | 4,8  |
| 3     | Вода после обработки лазером и УФоблучения | 2,0                     | 55,5             | 28,2 |
| 4     | Водопроводная вода (г. Екатеринбург)       | 7,2                     | 102,0            | 14,2 |

Таблица 4

Результаты обследования крови больных на гемоглобин

| Показатели                           | Место и время проведения исследований              |  |
|--------------------------------------|--|--|
|                                      | Городская поликлиника, г. Кокшетау, 2004-2005 г.г. | Научный центр урологии, г. Алматы, 2005 г. |
| Способ обработки воды                | лазер + озонирование (вода №2)                     | лазер + УФ (вода №3)                       |
| Количество обследованных             | 36   | 30   |
| Продолжительность приема воды, сутки | 90   | 60   |
| Увеличение гемоглобина, чел./%       | 23 / 63,9  | 7 / 23,3                                   |
| Уменьшение гемоглобина, чел./%       | 7 / 19,4   | 23 / 76,7                                  |

Таблица 5

Аутохтонная микрофлора в исследованной воде

| Наименование физиологических групп бактерий | Физиологическое значение бактерий   |
|---|---|
| Маслянокислые, жироращепляющие, тионовые    | Полезны при лечении холецистита, гепатита, цистита, МКБ, ИБС, активно влияют на биологическое действие клеток печени. |
| Углевородородокисляющие                     | Синтезируют витамины В <sub>6</sub> и В <sub>12</sub> , последний важен при лечении анемий                            |
| Сапрофитные                                 | Продуцируют каталазу, присутствующую в крови, почках, печени, костном мозге   |

В процессе экспериментальных исследований выявлено, что содержание железа в присутствии ОПР необходимо определять атомно-абсорбционным методом. Использованию для этой цели известного фотоколориметрического метода, основанного на образовании окрашенного сульфосалицилатного комплекса, препятствует образование полилигандного комплекса с участием ОПР.

Из приведенных в табл. 1 данных следует, что значение K<sub>коп</sub> увеличивается при повышении концентрации трилона Б, фталевой и салициловой кислот. При одинаковом содержании органических веществ в воде (по ООУ) K<sub>коп</sub> снижается в следующей последовательности: трилон Б, фталевая кислота, аминат ДС, салициловая кислота. Эти данные согласуются с теоретическими представлениями о прочности химической связи рассмотренных соединений с ионами металлов. В частности, салициловая кислота с катионом металла образует одну ионную связь, а фталевая кислота – две. Значения констант нестойкости комплексных соединений железа (III) с салициловой кислотой и трилоном Б соответственно равны 3,5·10<sup>-12</sup> и 8·10<sup>-26</sup> [6], то есть трилон Б образует с железом (III) более прочное комплексное соединение, чем салициловая кислота.

Таким образом, экспериментально подтверждена возможность оценки комплексообразующих свойств железа (III) по отношению к ОПР в водных растворах с использованием значения предложенного коэффициента K<sub>коп</sub>.

Анализ свойств примесей показывает, что нефтепродукты образуют с железом (III) более прочные комплексы, чем продукты деструкции ионов. Это было учтено при разработке систем технологического контроля, обеспечивающих стабильность состава и свойств особо чистых производственных вод [15].

Результаты исследований устойчивости комплексов природных ОПР в питьевых водах разного типа, а также при различных способах воздействия на воду одного типа приведены в табл. 3.

Как следует из приведенных данных, максимальное значение K<sub>коп</sub> имеет проба 1. Несмотря на меньшее (в 3,6 раза) содержание ООУ в этой воде по сравнению с водопроводной (проба 4), прочность комплексных соединений ОПР с железом в растворе значительно выше. Резко отличается по анализируемому показателю проба 2: значение K<sub>коп</sub> = (- 4,8). По результатам проведенных исследований было предположено, что и биологические свойства воды должны отличаться, поэтому был выполнен статистический анализ состояния больных, потреблявших по рекомендации врачей питьевую артезианскую воду после различных видов обработки (вода №2 и №3).

Вода №2 (артезианская, подвергнутая обработке лазером и озоном) поставлялась больным в Центре урологии г. Алматы, а вода №3 (артезианская, подвергнутая обработке лазером и УФ-облучению) – больным в Центре урологии г. Кокшетау. Суточная норма потребления составляла 1-1,5 л, продолжительность приема воды 60-90 суток. В этот период времени лекарства не применяли. У больных исследовали кровь на гемоглобин до курсового приема воды и после.

Анализ крови (табл. 4) показал, что в группе кокшетауских больных в основном отмечается повышение гемоглобина, а в группе алматинских больных – понижение. По-видимому, вода №2 содействует всасыванию железа в кишечнике. Вода, обработанная лазером и озоном, теряет способность к образованию соединений железа (III) с ОПР или полученный полилигандный комплекс устойчив к окислению железа (II) с образованием комплексов железа (III).

Последующие микробиологические исследования, проведенные в Украинском НИИ медицинской реабилитации и курортологии, выявили, что в использованной для проведения экспериментов артезианской воде присутствуют специфические физиологические группы бактерий (табл. 5), которые вырабатывают в процессе своей жизнедеятельности каталазу и продуцируют витамин В<sub>12</sub>, важный для усвоения организмом железа. Обработка воды лазером и озоном не вызывает гибели аутохтонной микрофлоры, тогда как УФ-облучение губительно действует на микрофлору воды.

Микробиологические исследования, выполненные в Лаборатории экологии и устойчивого развития Кокшетауского государственного университета им. Ч. Уалиханова, показали, что наиболее активно развивались на мясопептонном бульоне бактерии в воде №2, обработанной озоном.

Проведенные исследования биологической активности питьевых вод показали, что при одинаковом содержании ОНР вода, резко отличающаяся по значению коэффициента  $K_{\text{коп}}$ , оказывает различное физиологическое действие.

#### Выводы

Оценить прочность комплексных соединений железа (II, III) с органическими лигандами в водных растворах, в том числе с органическими примесями в воде можно по значению предложенного нами коэффициента  $K_{\text{коп}}$ .

Предложенный способ позволяет сопоставить свойства примесей природных органических соединений в различных типах вод без разрушения их нативной структуры.

Необходимо пересмотреть взгляд на существование региональных очагов с патологией населения по заболеваемости железодефицитной анемией. Возможно, что патология, наряду с другими факторами, связана с потреблением населением питьевой воды, не способствующей образованию биологически активных форм железа в желудочно-кишечном тракте. Требуется проведение региональных работ по изучению взаимодействия в питьевых водах органических примесей и ионов железа (II, III), с последующим сопоставлением результатов исследований и заболеваемости железодефицитной анемией.

Региональные нормативные показатели по содержанию органических примесей в питьевых водах должны учитывать активность органических примесей в водных растворах по отношению к железу (II, III), поскольку они существенно влияют на процессы кроветворения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Введение в бионеорганическую химию. Киев: Наукова Думка; 1976.
2. СанПиН 2.1.4.1116-02. (2002). Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества. Санитарно-эпидемиологические правила и нормы. М.; 2002.
3. Манорик П.А. Разнолигандные биокоординационные соединения металлов в химии, биологии и медицине. Киев: Наукова Думка; 1991.
4. Биохимия: Учебник / под ред Северина Е.С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
5. Яцимирский К.Б., Крисс Е.Е., Гвяздовская В.Л. Константы устойчивости комплексов металлов с биоллигандами: Справочник. Киев: Наукова Думка; 1979.
6. Stability Constants of Metal-ion Complexes. With Solubility Products of Inorganic Substances. Part I: Organic Ligands. London: The Chemical Society. Burlington House; 1957.
7. Лукачина В.В. Лиганд-лигандное взаимодействие и устойчивость разнолигандных комплексов. Киев: Наукова Думка, 1988.
8. Бек М. Исследование комплексообразования новейшими методами. М.: Мир, 1989.
9. Шевченко Н.А. Физико-химическое обоснование процессов обесцвечивания и дезодорации воды. Киев: Наукова Думка, 1973.
10. Варшал Г.М. и соавт. Моделирование равновесий в растворах фульвокислот природных вод. Химия и технология воды 1990; 12: 979-86.
11. Данченко Н.Н. Функциональный состав гумусовых кислот: определение и взаимосвязь с реакционной способностью: дис. канд. хим. наук: 02.00.03. М., 1997.
12. Маляренко В.В. Природа функциональных групп и сорбционное взаимодействие гуминовых веществ в водной среде. Химия и технология воды 1994; 16: 595-606.
13. Новый справочник химика и технолога. Аналитическая химия. Ч.1. С-Пб: АНО НПО "Мир и Семья"; 2002.
14. Белоконова Н.А., Корюкова Л.В. Способ определения химической активности органических соединений по отношению к соединениям железа в водных растворах: пат. 2267783 Рос. Федерация / - №2004113724; заявл. 05.05.04; опубл. 10.01.06.
15. Белоконова Н.А. Совершенствование методологии контроля и управления процессами подготовки воды на тепловых электростанциях: автореферат дис. докт. техн. наук :05.14.14. Екатеринбург, 2009.

Belokonova N.A., Kalinichenko I.I., Pyatov E.A.,  
Antropova O.A.

## DEFINITION OF STABILITY AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ORGANIC COMPOUNDS OF IRON (II, III) IN AQUEOUS SOLUTIONS

**Resume.** The presence of organic impurities (OIM) in drinking water causes their biological activity. Methods that allow to compare the properties of natural OIM in various types of water without destroying their native structure, so far not been developed. We have proposed a method for assessing the strength of complex compounds of iron (II, III) in aqueous solutions with organic ligands. Comprehensive study of the activity of OIM in the drinking water, including using the proposed method, in regions with pathology of the population incidence of iron deficiency anemia is necessary.

**Keywords:** biological activity, natural water, iron compounds.

#### Авторская справка.

Белоконова Надежда Анатольевна / Belokonova Nadegda A.  
Уральская государственная медицинская академия, кафедра общей химии /  
Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

Калиниченко И.И. / Kalinichenko I.I.  
Уральский федеральный университет им. первого Президента России  
Б.Н. Ельцина, кафедра общей химии и природопользования / Ural Federal  
University after the first Russian President B.N. Yeltsin, Ekaterinburg

Пятов Е.А. / Pyatov E.A.  
Академия минеральных ресурсов Республики Казахстан, АО  
"Кокшетауминводы", г. Кокшетау / Academy of Mineral Resources of  
Kazakhstan, SA Kokshetauminvody, Kokshetau

Антропова О.А. / Antropova O.A.  
Уральский федеральный университет им. первого Президента России  
Б.Н. Ельцина, кафедра общей химии и природопользования / Ural Federal  
University after the first Russian President B.N. Yeltsin, Ekaterinburg

Россия, 620137, г. Екатеринбург, ул. Советская, 52, кв. 140  
Russia, 620137, Ekaterinburg, street Soviet, 52, sq. 140  
e-mail: masianie@mail.ru

Гарипов Р.М., Авзалетдинов А.М., Трофимов В.А., Исмагилов Ф.Ш., Ионис Е.Ю., Латыпов Ф.Р.  
**ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГРЯЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ**

Клиники Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Центральная районная больница  
 с. Месягутово, Республика Башкортостан

### Резюме

Целью данной работы явилась разработка нового доступа в хирургии грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Всего нами изучено хирургическое лечение 230 больных. Из них 67 больных оперировано с использованием малоинвазивных методов. У 42 больных использован минилапаротомный доступ. Выполнялась операция фундопликация по Ниссену, Дору и Туре. У 86 больных (37,4%) выполнена крурорафия. Минилапаротомный доступ может быть применен у больных с ГЭРБ, что, сохраняя преимущества малоинвазивных методов, позволяет использовать стандартные хирургические навыки общего хирурга без обучения его эндоскопическим манипуляциям.

**Ключевые слова:** грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, минилапаротомия, фундопликация, крурорафия.

### Актуальность.

По данным литературы частота и наличие симптомов ГПОД у больных терапевтического профиля встречается у 30-40 % населения, среди которых нуждаются в постоянном медикаментозном лечении 25 % , а 15% в хирургическом ( Кубышкин В.А., Корняк Б.С., 1998, 1999; Champion J.K., 2000; Hunter J.G., Swanstrom L., Waring J.P., 1996). Диагностика, лечение и реабилитация больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) остается важной проблемой современной медицины. Массовые исследования американских гастроэнтерологов О.Т.Nebel, М.Ф.Fornes, D.O.Castell, проведенные в 1976г., практически 36% взрослого населения США отмечают симптомы заболевания не реже одного раза в месяц.

Единственным методом, позволяющим восстановить функцию кардиального сфинктера и устранить гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) с его последствиями, является выполнение антирефлюксных операций [В.О.Тимошенко, 2002; М.В.Кукош, М.С.Петров, 2004; А.И.Чернооков, Д.Е.Лишов, 2004]. Это делает проблему хирургической коррекции ГЭРБ чрезвычайно актуальной и социально значимой. В настоящее время существует большое количество методик, применяемых при лечении рефлюксной болезни. Тем не менее, данные литературы свидетельствуют о неудовлетворенности пациентов и хирургов их результатами [В.А.Кубышкин, Б.С.Корняк, 1999; Г.М.Соловьев и соавт., 2000; В.М.Седов и соавт., 2002; Г.А.Кривцов, Д.Ю.Богданов, 2004; J.N.Peters, T.R.De Meester, 1994; B.Dellemagne et al., 1996]. Свою первую операцию «фундопликацию R. Nissen», названную в то время гастропликацией, по поводу рефлюкс-эзофагита он выполнил в 1955г. эта операция на протяжении последних десятилетий стала «золотым стандартом» в антирефлюксной хирургии. Приоритет первых лапароскопических фундопликаций по R. Nissen, выполненных в 1991г., принадлежит хирургам из Канады (T.Geagea) и из Бельгии (B. Dallemagne).

В статистике гастроэнтерологических заболеваний грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в последние годы стала доминирующим по частоте страданием.

### Цель работы

Разработка нового доступа при хирургическом лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

### Материалы и методы исследования

1. Комплект инструментов «Мини-Ассистент» для минилапаротомных операций, отличающийся использованием диссекторов и зажимов большого хирургического набора.

2. Малый хирургический набор инструментов; электрохирургический блок, осветитель со световодом.

Положение пациента на операционном столе: на спине, с поднятым валиком со стороны позвоночника в проекции мечевидного отростка пациента.

Основные этапы операции:

1. После разреза начиная от мечевидного отростка по срединной линии длиной 5 см. и выполненной лапаротомии устанавливаются 4-5 лопаток нужной длины, устанавливают световод и закрепляют их на кольце. (Рис. 1-2.) /Рисунки на цветной вкладке. Прим. Ред./

2. Длину лопаток и их положение подбирают таким образом, чтобы сформировалось достаточное по величине стабильное и хорошо освещенное свободное пространство в виде усеченного конуса, а зона предстоящей операции: «пищеводное отверстие диафрагмы с кардиальной частью желудка», - стала его дном.

3. Ключевым моментом является отведение левой доли печени и тела желудка с установленным в нем назогастральным зондом в противоположных направлениях.

4. Адекватное рассечение печеночно - желудочной связки является первым этапом мобилизации кардии пищевода.

5. Рассечение складки брюшины позволяет дифференцировать ножки диафрагмы и переднюю стенку пищевода.

6. Используя диссекторы большого хирургического набора выделяем кардиальный отдел пищевода по всей окружности, с наложением турникета на пищевод, на протяжении 5-6 см.

7. Дно желудка с использованием шва-держалки проводится за пищеводом. Накладываются серо-серозные швы желудок-пищевод-желудок с формированием полноценной манжетой на 4 швах вокруг пищевода – модификация «Ниссена». (Рис. 3-5.)

8. При осмотре пищеводного отверстия диафрагмы и фиксации его расширения выполняется наложение швов на ножки диафрагмы (передняя или задняя крурорафия).

9. Операция заканчивается глухими швами на доступ. (Рис. 6.)

10. В послеоперационном периоде исключение питья в течение суток.

11. Швы снимают на 7 сутки. Контрольные исследования выполняются по показаниям.

### Результаты и их обсуждение

Нами выполнено 42 операции по описанной методике через минилапаротомный доступ. Средний возраст больных составил 41 + 3,4года. Подавляющую часть пациентов составили лица трудоспособного возраста от 25 до 55 лет. Мужчин было 23, женщин 9. Среди пациентов основные жалобы составляли боли в эпигастрии при еде, изжога, отрыжка. У 80% пациентов были явления эрозивного эзофагита, обусловленные рефлюксом содержимого желудка в пищевод. У всех больных после проведения диагностических мероприятий диагностированы грыжи пищеводного отверстия диафрагмы 2-3 степени. У одного больного грыжа пищеводного отверстия диафрагмы сочеталась с желчнокаменной болезнью.

Всем больным выполнялась минилапаротомия по описанной методике. В случае сочетания с желчнокаменной болезнью выполнена симультантная операция, холецистэктомия, без использования дополнительных разрезов. У 16 больных (38%) выполнена крурорафия. Из них у 6 (37,5%) больных задняя крурорафия. У 10 (62,5%) – передняя крурорафия.

У всех больных отмечался хороший клинический эффект. Контрольные исследования в виде рентгенографии пищевода и желудка свидетельствовали о правильном анатомическом нахождении манжеты и в выполнении ею своей функции. У одного больного отмечалась дисфагия 2 ст. в течении 2 недель. После проведенного консервативного лечения насупило улучшение. Контрольные исследования ФГС и рентгенография пищевода и желудка показали стандартные послеоперационные результаты.

На этапе освоения метода в двух случаях проведена конверсия в верхнесрединный доступ.

При выполнении операции лапаротомным доступом положительным моментом являются манипуляции, проводимые руками хирурга, возможность выполнения задач вмешательства при всех вариантах ГЭРБ, выполнении классической операции Ниссена в любых стационарах вне зависимости от технической оснащённости хирурга. Однако при этом возникают трудности у больных с избыточным весом, высока травматичность вмешательства и немаловажным является косметический эффект при выполнении практически пластического внутрибрюшного вмешательства. При выполнении лапароскопической операции достигается косметический эффект, при выполнении



**Рисунки к статье**

*Гарипов Р.М., Авзалетдинов А.М., Трофимов В.А., Исмагилов Ф.Ш., Ионис Е.Ю., Латыпов Ф.Р.*  
**ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ**

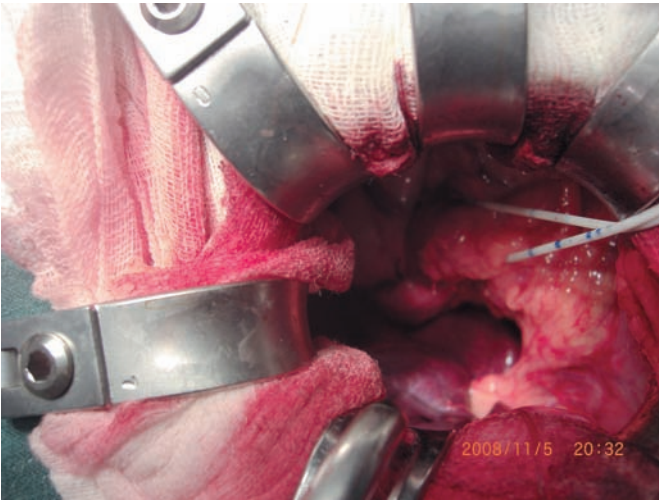


Рис. 1

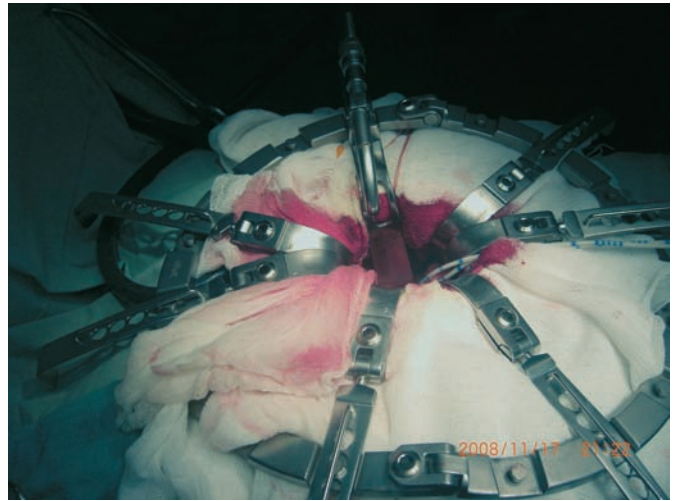


Рис. 2

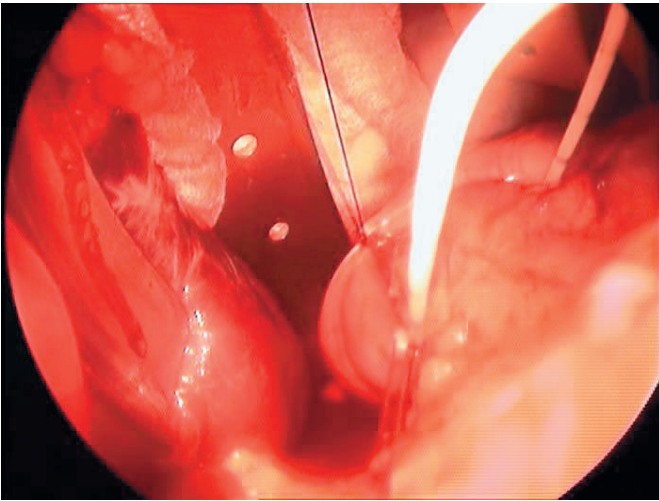


Рис. 3

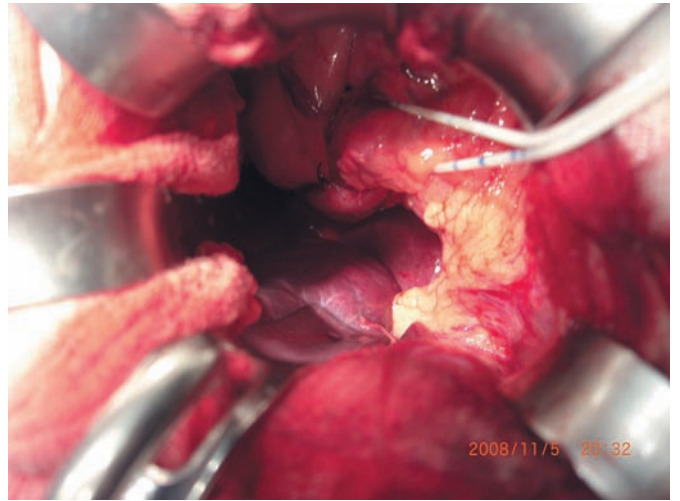


Рис. 4

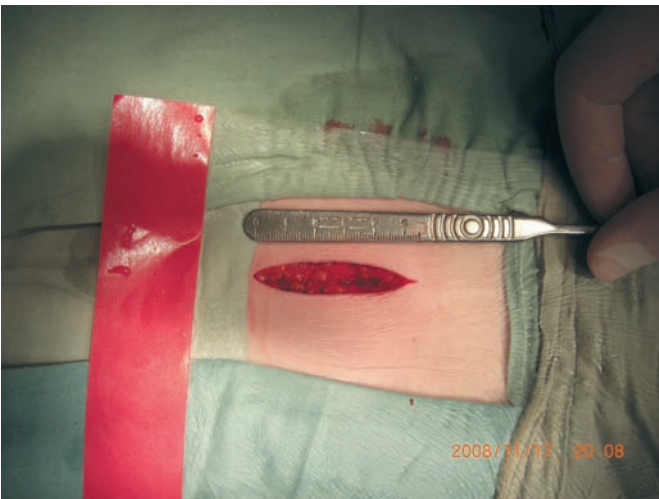


Рис. 5



Рис. 6

манипуляций возможна более точная работа с тканями за счет оптического увеличения при визуальном контроле. Количество этих вмешательств за последний период практически вытеснило открытые хирургические вмешательства. При этом в литературе описываются и осложнения при этих вмешательствах в виде пневмотораксов. Даются оценки возможности выполнения классической операции Ниссена. Наиболее часто выполняются операции по методике Туре.

#### Выводы

1. Минилапаротомный доступ может быть применен у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.
2. Минилапаротомный доступ позволяет выполнить операцию Ниссена, являющуюся «золотым стандартом» в хирургическом лечении больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.
3. Минилапаротомный доступ, сохраняя преимущества малоинвазивных методов, позволяет использовать стандартные хирургические навыки общего хирурга, без обучения его эндоскопическим манипуляциям.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода / М.: «Медицина» - 2000.-350с.
2. Галлингер Ю.Е., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода / М. «Российский научный центр РАМН» -1999.-273с.
3. Шалимов А.А., Полупан В.Н. Атлас операций на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке / М. «Медицина» - 1975.-304с.

*Garipov R.M., Avzaletdinov A.M., Trofimov V. A.,  
Mesjagutovsky C.B., Ismagilov F.S., Ionis E.J. ,  
Latypov F.R*

## VARIANTS OF SURGICAL TREATMENT HERNIAS IN THE FORAMEN GULLET OF DIAPHRAGM APERTURES

#### Abstract

The purpose of the study was to develop a new surgical approach to treatment of hernia in the foramen gullet of diaphragm 230 patients were

operated on. The Nissen method was used for fundoplication. Cruroraphy was performed in 86 (37,4%) patients. A minilaparotomic approach can be used in patients with gastroesophageal reflux. The advantages of noninvasive techniques allow a general surgeon to apply standard surgical skills without being taught endoscopic manipulations.

**Key words:** hernia in the foramen gullet of diaphragm, minilaparotomy, fundoplication, cruroraphy.

#### Авторская справка.

Гарипов Рим Мухарямович / Garipov Rome M.  
Отделение торакальной хирургии Клиник Башкирской государственной медицинской академии / Clinics BGMU

Авзалетдинов Артур Марсович/ Avzaletdinov Arthur M  
Отделение торакальной хирургии Клиник Башкирской государственной медицинской академии / Clinics BGMU

Трофимов Валерий Александрович/ Trofimov Valery A  
Месягутовская Центральная районная больница, Республика Башкирия / Mesjagutovsky CRB

Исмагилов Фаниль Шарифьянович/ Ismagilov Fanil S  
Отделение торакальной хирургии Клиник Башкирской государственной медицинской академии / Clinics BGMU

Ионис Евгений Юрьевич / Ionis Evgenie J  
Отделение торакальной хирургии Клиник Башкирской государственной медицинской академии / Clinics BGMU

Латыпов Фагим Ришатович/ Latypov Fagim R  
Отделение торакальной хирургии Клиник Башкирской государственной медицинской академии / Clinics BGMU

Россия, 452530, Республика Башкортостан, Дуванский район село Месягутово, улица Нагорная 9.  
Russia ,452530, Republic Bashkortostan, Duvansky area village Mesjagutovo, street Nagornaja 9.  
e-mail: Trofimovval@mail.ru

УДК 577.112.7

*Егоров Д.А., Савельев Л.И., Цвиренко С.В.*

## ПРИМЕНЕНИЕ СИЛОВОГО ПОЛЯ «ММFF94S» ДЛЯ ОЦЕНКИ МОДЕЛЕЙ КОМПЛЕКСОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ КАТАЛАЗЫ С НАДФН<sub>2</sub> И ЕГО ФРАГМЕНТАМИ, ПОСТРОЕННЫХ «AUTODOCK»

ГУЗ МЗ СО Областная детская клиническая больница №1, г. Екатеринбург

#### Резюме.

Каталазы связывают НАДФН<sub>2</sub> с различной степенью прочности. Функция этого лиганда в каталазах окончательно не установлена. Моделирование комплексов каталаз и НАДФН<sub>2</sub> может способствовать решению вопроса о функции лиганда. Стандартный подход, реализованный в программе «AutoDock», приводит к неудовлетворительному описанию геометрии каталазных комплексов НАДФН<sub>2</sub>. Для преодоления этих проблем в настоящей работе протестирована комбинированная схема моделирования, основанная на использовании «AutoDock» для построения конфигураций комплексов и последующем отборе моделей по энергии, рассчитанной в силовом поле «ММFF94s» - одном из наиболее эффективных в предсказании геометрии молекул в биологических системах. Проведено моделирование комплексов человеческой эритроцитарной каталазы (ЧЭК) с НАДФН<sub>2</sub> (прочный комплекс, хорошо определенная экспериментальная геометрия) и его фрагментами – неорганическими монофосфатами и 2',5'-АДФ, обеспечивающими прочность и специфичность связывания лиганда. Применение «ММFF94s» позволяет надежно локализовать сайт связывания 2'-фосфата НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК, а также существенно улучшает результаты отбора моделей 2',5'-АДФ и НАДФН<sub>2</sub> по сравнению с «AutoDock». «ММFF94s» энергии образования комплексов в экспериментальных конфигурациях лигандов более благоприятны, чем в модельных.

**Ключевые слова:** каталаза; НАДФН<sub>2</sub>; моделирование; «AutoDock»; «ММFF94s».

#### Введение

Каталазы – большая и разнородная группа ферментов, проявляющих наибольшую активность в катализе гетеролитического разложения пероксида водорода на молекулярный кислород и воду. Несмотря на более чем вековую историю изучения [17], каталазы продолжают оставаться одними из наиболее загадочных ферментов - вопросы их организации и функционирования далеки от окончательного разрешения [7, 14]. Относительно недавно обнаружено, что каталазы человека и животных, некоторых грибов и бактерий связывают НАДФН<sub>2</sub> [15] в необычной свернутой форме [9], не найденной более ни в одном известном биомакромолекулярном комплексе. Показано, что этот лиганд способен предохранять связи-вающие его каталазы от необратимого ингибирования пероксидом водорода путем восстановления продуктов взаимодействия гема и субстрата [16]. Однако кристаллографическая конфигурация комплекса не позволяет объяснить механизм этого эффекта [12, 21]. Кроме того, разные каталазы при сохранении каталазной активности взаимодействуют с НАДФН<sub>2</sub> по-разному - от образования прочных комплексов до полной неспособности к его связыванию. Также в комплексах с различными каталазами могут несколько отличаться конфигурации НАДФН<sub>2</sub>, что свя-



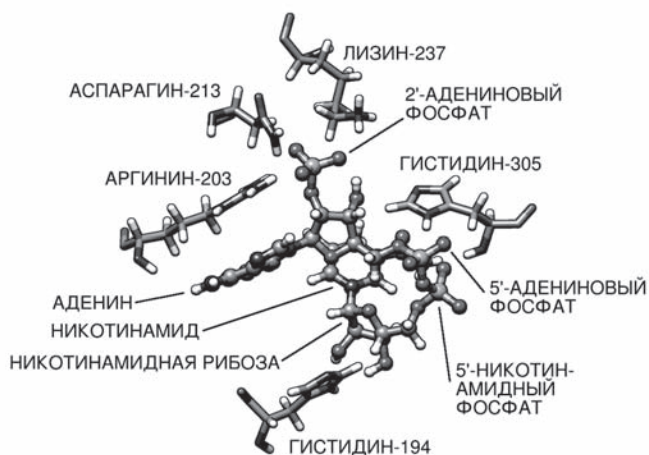


Рис. 1. Экспериментальная геометрия комплекса ЧЭК и НАДФН<sub>2</sub>.

зывают с изменениями в аминокислотных последовательностях белков при сохранении их трехмерной структуры [20]. Изучение связывания НАДФН<sub>2</sub> каталазами может способствовать прояснению его функции в этих ферментах и лучшему пониманию особенностей их организации и функционирования.

Структурные данные являются основой для нашего понимания механизмов функционирования молекулярных систем. Однако рентгеноструктурные конфигурации каталаз и их комплексов с НАДФН<sub>2</sub> не позволяют выявить конкретные причины различной прочности таких комплексов, стоящие за различиями первичной структуры ферментов в сайте связывания лиганда. Кроме того, из-за слабости некоторых комплексов их структуры определены неточно или не установлены [18, 20]. Компьютерное моделирование молекулярных взаимодействий лишено присущих экспериментальным методам ограничений, а сопоставление модельных результатов с экспериментальными данными способствует получению надежно обоснованных выводов о структуре и свойствах молекулярных ассоциатов.

В литературе отсутствуют исследования по моделированию связывания НАДФН<sub>2</sub> и его фрагментов каталазами. Перспективным подходом к этой проблеме является применение специализированной техники построения моделей с молекулярно-механической оценкой их энергии. Программа «AutoDock» - один из наиболее успешных методов этой группы для предсказания геометрии комплексов [19]. Она имеет эффективный алгоритм генерации моделей, однако ее энергетическая функция, основанная на силовом поле «Amber», оказывается неспособной к правильному отбору конфигураций комплексов сложных лигандов, содержащих органические фосфаты или углеводные фрагменты [6, 8]. В нашем предварительном исследовании также обнаружена неспособность «AutoDock» к предсказанию правильной геометрии комплекса НАДФН<sub>2</sub> и бычьей печеночной каталазы [1]. Показано, что силовое поле «MMFF94s» лучше других силовых полей общего назначения описывает молекулярные взаимодействия в биологических системах [11]. Поэтому представляет интерес применение «MMFF94s» для отбора моделей комплексов, построенных «AutoDock». Для тестирования применимости такого подхода к изучению взаимодействия каталаз с НАДФН<sub>2</sub> в настоящей работе использована рентгеноструктурная конфигурация комплекса человеческой эритроцитарной каталазы (ЧЭК) с НАДФН<sub>2</sub>. Этот комплекс выбран потому, что он является одним из самых прочных среди известных аналогичных комплексов [15] и его геометрия хорошо определена экспериментально [23], рисунок №1.

Анализ рентгеноструктурных данных позволяет предполагать, что образование комплексов между НАДФН<sub>2</sub> и каталазами обеспечивает 2',5'-АДФ, особенно его фосфатные фрагменты (в первую очередь, 2'-фосфат) и аденин, а никотинамидный фрагмент может играть дестабилизирующую роль [18]. Соответственно, в каталазах при связывании НАДФН<sub>2</sub> главную роль играют аминокислоты, взаимодействующие с 2'-фосфатом, пирофосфатой группой и аденином [9]. В ЧЭК - это аргинин-203, аспарагин-213, лизин-237 и гистидин-305 (рисунок №1). Поэтому значительную ценность могут иметь также данные по связыванию каталаз с фрагментами НАДФН<sub>2</sub> - неорганическим фосфатом и 2',5'-АДФ. В настоящей работе в дополнение к изучению комплекса ЧЭК с НАДФН<sub>2</sub> проведено также моделирование комплексов ЧЭК с этими фрагментами.

## Материалы и методы

Для моделирования использовали кристаллографические координаты ЧЭК в комплексе с НАДФН<sub>2</sub><sup>+</sup>, полученные из Белковой Базы Данных (Protein Data Bank [3,4], PDB, код 1dgb [23]). В соответствии с условиями выделения (pH=8.0) в работе изучены модели комплексов ЧЭК с H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, 2',5'-АДФ<sup>+</sup> и НАДФН<sub>2</sub><sup>+</sup>.

К ЧЭК с помощью программы «Reduce-3.11» [28] в присутствии связанных лигандов (гем, НАДФН<sub>2</sub>) и кристаллизационной воды добавляли атомы водорода. Аминокислоты фиксировали в конформации «А». В каждой субъединице первую и последнюю аминокислоты, для которых указаны координаты атомов, рассматривали как концевые (ионизированные по аминной и карбоксильной группам главных цепей соответственно). После протонирования молекулы лигандов и воды были удалены из структурного файла ЧЭК. К фенолам тирозинов-358, депротонированным из-за взаимодействия с гемовым железом, после удаления гемов также добавили атомы водорода с помощью «Reduce». Таким образом, белок использован в форме апотрамера.

Трехмерные структуры 2',5'-АДФ<sup>+</sup> и НАДФН<sub>2</sub><sup>+</sup> для построения моделей комплексов взяты из субъединицы «А» кристаллографического комплекса ЧЭК после протонирования. Кристаллографические конформации трех фосфатов НАДФН<sub>2</sub><sup>+</sup> несколько различаются между собой, что препятствует их использованию в качестве моделей неорганических моно-фосфатов. Поэтому для каждой формы в программе «Balloon» [27] без оптимизации сгенерировали одиночные первичные конформации из смайлз-строк, созданных в программе «CACTVS» [13]. Итоговые координаты H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> и PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> получены путем последовательной оптимизации первичных конформаций в квантово-химической программе «GAMESS-US» [10,25] (RHF, базисы AM1, MINI, 6-31G, 6-31G\*\*++).

Атомные заряды неорганических фосфатов для «AutoDock» рассчитаны в программе «RESP» [2] из электростатического потенциала, полученного в программе «GAMESS-US» (RHF, базис 6-31G\*) по схеме Колмана-Мерца для 10 околоатомных оболочек с конечной плотностью ~ 2500 точек на один атом, согласно рекомендациям [26]. При вычислении потенциала использовали квантово-химически оптимизированные координаты H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> и PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>. Атомные заряды 2',5'-АДФ<sup>+</sup> вычислены по той же схеме, но для молекулярно-механически оптимизированной геометрии с помощью собственной программы, реализующей силовое поле «MMFF94s» и симплекс-метод минимизации. Заряды для НАДФН<sub>2</sub><sup>+</sup>, полученные по сходной методологии, любезно предоставлены профессором У. Райдом (кафедра теоретической химии Стокгольмского университета, Швеция).

Генерацию моделей комплексов проводили с помощью «AutoDock-3.05». Фермент на-ходился в полностью неподвижной (ригидной) форме. В субъединицу «А» встраивали полностью конформационно подвижные H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> и ригидный PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>. 2',5'-АДФ и НАДФН<sub>2</sub> встраивали в двух формах - полностью конформационно ригидной и полностью подвижной в кристаллографических стартовых конформациях. Каждый лиганд моделировали отдельно от остальных.

В «AutoDock» применили гибридный алгоритм генетического глобального поиска и локальной минимизации по Солису-Веттсу. Критерии остановки - 25x10<sup>6</sup> миллионов оценок энергии или 270x10<sup>3</sup> генераций конфигураций. Моделируемый объем в ферменте - куб с длиной ребра 37.5 Å (100 ячеек по 0.375 Å в каждом направлении) и центром, совмещенным с центром НАДФН<sub>2</sub><sup>+</sup> в кристаллографическом комплексе. Шаг перемещения лигандов - 0.5 Å, поворота - 15°, изменения двугранных углов - 15°. Для каждой пары лиганд-рецептор получены 100 моделей (10 циклов по 10 запусков с отбором в каждом запуске одной конфигурации). Окончательную подготовку фермента и лигандов для «AutoDock» и задание параметров расчетов провели с помощью программы «AutoDockTools-1.4» [24].

«MMFF94s»-энергии моделей комплексов, экспериментальной геометрии НАДФН<sub>2</sub> и его фрагментов - 2',5'-АДФ и 2'-фосфата получены

Таблица 1

Результаты отбора неорганических фосфатов в ЧЭК.

| НЕОРГАНИЧЕСКИЙ<br>ФОСФАТ                    | КЛАСТЕР<br>(число моделей) | МИНИМАЛЬНЫЕ ЭНЕРГИИ, Ккал/моль |           |
|---|----------------------------|--------------------------------|-----------|
|   |                            | AutoDock                       | EFunction |
| H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> | 1 (100)                    | -5.000                         | -107.999  |
|   | 1 ( 74)                    | -5.110                         | -206.126  |
| HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>              | 2 ( 25)                    | -5.040                         | -282.863  |
|   | 3 ( 1)                     | -5.050                         | -209.360  |
| PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>               | 1 (100)                    | -6.250                         | -442.692  |



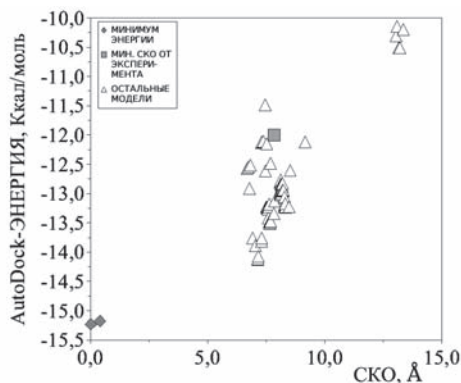


Рис. 2. Распределение моделей подвижного 2',5'АДФ в ЧЭК по энергии «AutoDock» в зависимости от СКО от минимальной по энергии модели.

с помощью собственной программы. «ММFF94s»- энергии 2'-фосфата рассчитаны в двух формах –  $\text{PO}_4^{3-}$  и  $\text{HPO}_4^{2-}$  (с заменой С2' адениновой рибозы на водород и уменьшением длины связи до 0.941 Å). Проведен также расчет «ММFF94s»-энергии комплекса ЧЭК с 2',5'-АДФ, выделенным из модельных комплексов с НАДФН<sub>2</sub>. Энергию образования комплексов по «ММFF94s» рассчитывали по формуле  $E = E_{\text{комплекса}} - (E_{\text{рецептора}} + E_{\text{лиганда}})$ .  $E_{\text{рецептора}}$  – энергия кристаллографической конфигурации протонированного тетрамерного апофермента.  $E_{\text{лиганда}}$  – энергия молекулярно-механически минимизированного изолированного лиганда (с помощью собственных программ). В «ММFF94s» энтропийный вклад и сольватационный эффект не учитывались.

В связи с особенностями расчета «AutoDock» энергии для экспериментальных конфигураций комплексов ферментов с НАДФН<sub>2</sub> и его фрагментами недоступны. Также невозможность энергии «AutoDock» подвижной и ригидной форм одного лиганда.

Среди моделей каждого комплекса провели кластерный анализ лигандов отдельно по энергиям «AutoDock» и «ММFF94s» (с помощью собственных программ, на основе модификации оригинального алгоритма «AutoDock»). Каждый кластер формировали из конформации лиганда в минимальной по энергии модели, не вошедшей в предыдущие кластеры, и конформаций других оставшихся моделей со средне-квадратичным отклонением координат (СКО) от минимальной менее 0.5 Å. Модификация заключается в том, что если в кластере присутствовали несколько конформаций с равными минимальными энергиями, в качестве лучшей выбирали ту, которая обладала наименьшей суммой СКО от других моделей в кластере. Оценку соответствия энергии моделей их близости к модели с минимальной энергией и к кристаллографическому положению проводили путем построения и анализа двумерных диаграмм «СКО от модели с минимальной энергией–энергия». С помощью программы «Chimera» [22] проводили визуальный анализ геометрии комплексов и подготовку иллюстраций.

### Результаты и обсуждение

В ЧЭК модели неорганических монофосфатов обнаружены в двух сайтах, ключевым компонентом которых является гуанидин аргинина-203. Один участок расположен вне сайта связывания НАДФН<sub>2</sub> и образован боковыми цепями аргинина-203, аспарагина-213, тирозина-215 и главной цепью аспарагина-149. В нем лежит единственный кластер  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  и два из трех кластеров  $\text{HPO}_4^{2-}$  (максимальное СКО от  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  0.625 Å). В другом сайте, близком к экспериментальной позиции 2'-фосфата, находится третий кластер  $\text{HPO}_4^{2-}$  и единственный кластер  $\text{PO}_4^{3-}$  (максимальные СКО от 2'-фосфата 1.241 и 1.202 Å соответственно). Модели неорганических монофосфатов удалены от экспериментальной позиции пирофосфата (минимальное СКО 8.359 Å). Результаты отбора моделей по энергиям «AutoDock» и «ММFF94s» приведены в таблице №1.

Хотя экспериментальные структуры комплексов неорганических монофосфатов с каталазами неизвестны, можно предполагать что такие комплексы образуются, поскольку фосфатные фрагменты НАДФН<sub>2</sub> образуют большое количество межмолекулярных контактов с этими ферментами. Вероятной позицией неорганических монофосфатов в ЧЭК является сайт 2'-фосфата НАДФН<sub>2</sub> или участок в непосредственной близости от него, поскольку в ферментах, свя-

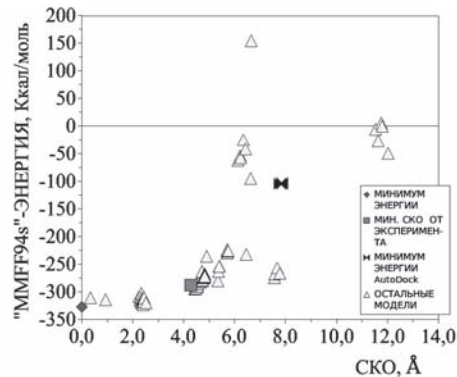


Рис. 3. Распределение моделей подвижного 2',5'АДФ в ЧЭК по энергии «ММFF94s» в зависимости от СКО от минимальной по энергии модели.

зывающих НАДФ<sup>+</sup>/НАДФН<sub>2</sub>, неорганический фосфат обнаруживаются близко к позиции 2'-фосфата, как например, в ферредоксинредуктазе из шпината [5]. Кроме того, в БПК, близкой по строению к ЧЭК, обнаружена значительная электронная плотность между имидазолом гистидина-304 (гистидин-305 в ЧЭК) и 5'-адениновым фосфатом НАДФН<sub>2</sub> [9], что свидетельствует о сильном взаимодействии этих фрагментов и позволяет предполагать, что этот сайт также может связывать неорганические монофосфаты.

Положение  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  корректно в контексте его удаления от кристаллографического положения 2'-фосфата НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК, поскольку два положительных заряда на концевых атомах водорода должны препятствовать его размещению в сильно катионном сайте.

Отбор моделей комплекса ЧЭК и  $\text{PO}_4^{3-}$  по энергии «AutoDock» корректен в виду близости их положения к экспериментальному сайту связывания 2'-фосфата НАДФН<sub>2</sub>. Энергии моделей  $\text{HPO}_4^{2-}$  в сайте  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  (-5.110...-5.050 Ккал/моль) ниже, чем энергии  $\text{HPO}_4^{2-}$  у 2'-фосфата (-5.044 Ккал/моль). Этот результат подтверждает полученные ранее данные о недостаточности энергетической функции «AutoDock» для правильного позиционирования фосфатных фрагментов органических лигандов, поскольку из трех неорганических фосфатов  $\text{HPO}_4^{2-}$  является самым близким аналогом 2'-монофосфатного фрагмента НАДФН<sub>2</sub>. На ошибочность энергетической функции «AutoDock» может указывать также отсутствие моделей  $\text{HPO}_4^{2-}$  в сайте связывания пирофосфатной группы, особенно в позиции 5'-аденинового фосфата.

Применение «ММFF94s» позволяет надежно выявить сайт связывания 2'-фосфата НАДФН<sub>2</sub> по близкому положению  $\text{PO}_4^{3-}$  и минимального по энергии кластера  $\text{HPO}_4^{2-}$  (-282.863...-281.350 против -209.360...-204.759 Ккал/моль у моделей в сайте  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ). Вероятно, в ЧЭК существует несколько очень близких по энергии и положению вариантов размещения 2'-фосфата. На это указывает близость энергий минимальной по «ММFF94s» модели  $\text{HPO}_4^{2-}$  и 2'-фосфата в форме  $\text{HPO}_4^{2-}$  (-282.863 и -283.710 Ккал/моль соответственно), а также более низкие энергии моделей  $\text{PO}_4^{3-}$  (-442.692... -442.422 Ккал/моль) по сравнению с энергией 2'-фосфата в форме  $\text{PO}_4^{3-}$  (-401.919 ккал/моль). Можно предполагать, что существование нескольких вариантов размещения 2'-фосфата облегчает локальную реориентацию отдельных фрагментов НАДФН<sub>2</sub> при окончательном формировании комплекса. Возможно, это способствует также более эффективному связыванию лиганда на начальных этапах, так как увеличивает вероятность захвата 2'-фосфата ферментом.

Экспериментальные геометрии комплексов каталаза и 2',5'-АДФ неизвестны, хотя показано, что такие комплексы существуют [12]. Учитывая, что [модельный] сайт связывания неорганических фосфатов близок к экспериментальному сайту связывания 2'-фосфата НАДФН<sub>2</sub>, а также тот факт, что в экспериментальном комплексе НАДФН<sub>2</sub> и БПК обнаружены интенсивные взаимодействия между 5'-аденино-

Таблица 2

Результаты отбора ригидного 2',5'АДФ в ЧЭК.

| КЛАСТЕР<br>(число моделей) | МИНИМАЛЬНЫЕ ЭНЕРГИИ, Ккал/моль |           |
|----------------------------|--------------------------------|-----------|
|                            | AutoDock                       | EFunction |
| 1 (28)                     | -12.120                        | -38.753   |
| 2 (72)                     | -11.690                        | -279.885  |

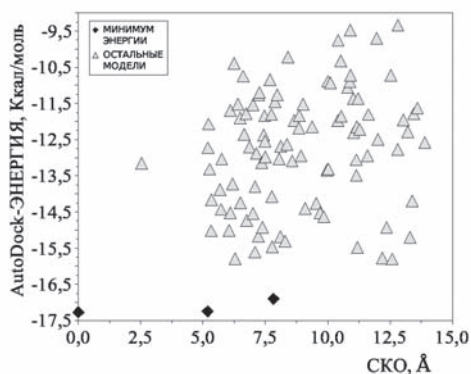


Рис. 4. Распределение моделей подвижного НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК по энергии «AutoDock» в зависимости от СКО от минимальной по энергии модели.

вым фосфатом и имидазолом гистидина-304 [xx] (гистидина-305 в ЧЭК), можно предполагать, что в каталазах изолированный 2',5'-АДФ связывается в близкой к его положению в составе НАДФН<sub>2</sub> конфигурации. Кроме того, в комплексах ферментов, связывающих НАДФ<sup>+</sup>/НАДФН<sub>2</sub>, для которых известна экспериментальная геометрия фрагментов динуклеотидов, положение изолированного 2',5'-АДФ близко или совпадает с его положением в составе НАДФ<sup>+</sup>/НАДФН<sub>2</sub>. Так, в комплексе уже упоминавшейся ферредоксинредуктазы из шпината и 2',5'-АДФ лиганд находится в двух конформациях, «А» и «В», отличающихся друг от друга только положением 5'-фосфата. Конформация «В» почти совпадает с 2',5'-АДФ в составе НАДФ<sup>+</sup> [5].

В ЧЭК получены два мультиконформационных кластера ригидного 2',5'-АДФ (таблица №2). Они существенно удалены от экспериментального положения (минимальные СКО 3.880 и 9.169 Å соответственно). Модели с правильным расположением 5'-фосфата отсутствуют.

Модель с минимальной энергией «AutoDock» сильно отклонена от экспериментальной структуры (СКО 9.169 Å). В этой модели 2'-фосфат расположен около Н<sub>2</sub>Р<sub>4</sub>, 5'-фосфат - у амида боковой цепи глутамина-195, аденин развернут в своем сайте. Отбор моделей 2',5'-АДФ по энергии «AutoDock» соответствует «AutoDock»-отбору Н<sub>2</sub>Р<sub>4</sub><sup>-</sup> и НР<sub>4</sub><sup>2-</sup>, но не Р<sub>4</sub><sup>3-</sup>, и ведет к получению наименее корректной конфигурации комплекса. Применение «ММFF94s» выявляет более реалистичную модель, с минимальным СКО от экспериментальной позиции (3.880 Å) : 2'-фосфат лежит около своего сайта, 5'-фосфат замещает амид никотинамида, а аденин слегка повернут в своем сайте.

Модели подвижного 2',5'-АДФ удалены от его положения в кристалле (минимальное СКО 3.360 Å) и распределены по 27 кластерам (разным для двух расчетов). Один или оба фосфата расположены у гуанидина аргинина-203 с тенденцией к размещению 2'-фосфата ближе к модельному сайту Н<sub>2</sub>Р<sub>4</sub>, а 5'-фосфата - к экспериментальной позиции 2'-фосфата. 5'-фосфат в его экспериментальной конфигурации не обнаружен. Аденин и рибоза расположены без четкой группировки.

Минимальные по энергии «AutoDock» модели подвижного 2',5'-АДФ образуют кластер, обособленный от остальных моделей как по энергии, так и по положению в пространстве (минимальное СКО 6.547 Å, рисунок №2). Они являются результатом оптимизации отобранной «AutoDock» ригидной модели (максимальное СКО 1.328 Å). Основное отличие заключается в смещении рибозы и 5'-фосфата. Таким образом, отбор моделей по энергии «AutoDock» некорректен, поскольку он однозначно определяет ошибочную геометрию комплекса (СКО от экспериментальной конфигурации 9.655 Å).

Хотя модельная конфигурация 2',5'-АДФ с минимальной энергией «ММFF94s» меньше отклонена от кристаллографической (СКО 4.225 Å) по сравнению с отобранной «Auto-Dock», она некорректна (2'-фосфат расположен у гуанидина аргинина-203, 5'-фосфат - вблизи 2'-фосфата в кристалле, аденин и рибоза выведены из своих сайтов) и отличается от отобранной «ММFF94s» ригидной модели (СКО 4.619 Å). Кроме того, зависимость энергии моделей от их пространственной близости к лучшей модели имеет выраженный нечеткий характер (рисунок №3), что свидетельствует об отсутствии предпочтительной конфигурации. Несколько сгенерированных «AutoDock» моделей имеют положительные энергии «ММFF94s». Однако «ММFF94s» - энергия экспериментального 2',5'-АДФ из НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК (-363.653 ккал/моль) значительно ниже минимальной энергии подвижных

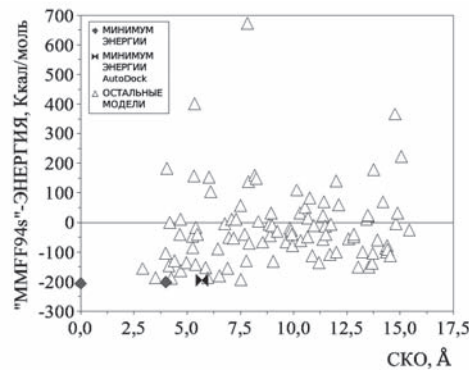


Рис. 5. Распределение моделей подвижного НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК по энергии «ММFF94s» в зависимости от СКО от минимальной по энергии модели.

моделей (-326.778 ккал/моль). Эти результаты подтверждают способность «ММFF94s» к надежному установлению реалистичной геометрии комплекса 2',5'-АДФ и ЧЭК при наличии адекватной модели.

В единственном кластере ригидного НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК модели значительно отклоняются от экспериментального положения (максимальное СКО 0.341 Å). Хотя различия малы, «ММFF94s» отдает предпочтение экспериментальной геометрии (энергия -314.791 ккал/моль против -308.679...-304.233 ккал/моль у моделей). Интересно, что энергии «ММFF94s» 2',5'-АДФ из ригидного НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК (-372.970...-371.947 ккал/моль) ниже энергии 2',5'-АДФ в экспериментальной конфигурации, что указывает либо на слабую дефицитность «ММFF94s», либо на некоторое смещение свободного 2',5'-АДФ в ЧЭК от его положения в составе НАДФН<sub>2</sub> (максимальное СКО 0.315 Å). В любом случае это отклонение несущественное и не влияет на способность «ММFF94s» к корректному отбору моделей.

Сто моноконформационных кластеров подвижного НАДФН<sub>2</sub> (как по энергии «Auto-Dock», так и «ММFF94s») удалены друг от друга и от кристаллографического положения (минимальные СКО 2.052 и 2.153 Å соответственно). Довольно часто модельные фрагменты близки к их экспериментальным позициям (минимальные СКО от 0.355 Å для 2'-фосфата до 0.938 Å для никотинамидной рибозы), кроме никотинамида (минимальное СКО 3.103 Å).

Три модели подвижного НАДФН<sub>2</sub> имеют минимальные и близкие энергии «AutoDock» (-17.270, -17.250 и -16.900, следующее значение -15.800 ккал/моль). Они отклонены от других моделей и друг от друга (минимальные СКО 2.536 и 5.183 Å соответственно, рисунок №4), 2',5'-АДФ в них - от отобранных «AutoDock» моделей 2',5'-АДФ (минимальное СКО 5.775 Å).

Минимальное среди моделей, но существенное, отклонение первой по энергии «Auto-Dock» модели от экспериментального положения (СКО 2.153 Å) обусловлено в основном поворотом никотинамидного кольца на 180° вокруг оси, соединяющей атомы С1-С4. При этом амидная группа связана фенолом тирозина-215. Поскольку остальные фрагменты молекулы занимают близкие к кристаллографическим позиции, а никотинамид связан в узком сайте, реориентация никотинамида значительно осложнена и существование этой конфигурации маловероятно. Во второй по энергии модели 2'-фосфат лежит близко к экспериментальной позиции (СКО 1.063 Å), однако взаимное замещение пирофосфата и никотинамида в их экспериментальных сайтах делает эту модель ошибочной. Хотя расположение никотинамида на открытом участке возможно на промежуточных стадиях образования комплекса, связывание пирофосфата в «чужом» сайте, очевидно, не соответствует действительности. В третьей модели все фосфаты некорректно связаны с белком - пирофосфат лежит в узком кармане между гуанидином аргинина-203 и боковой цепью фенилаланина-198, а 2'-фосфат связан гуанидином аргинина-203 и амидами боковых цепей аспарагина-244 и глутамина-455 (СКО от эксперимента 7.354 Å). Таким образом, отобранные «AutoDock» модели нереалистичны.

Две модели подвижного НАДФН<sub>2</sub> с минимальными энергиями «ММFF94s» (-206.008 и -202.199, следующее значение -195.302 ккал/моль) значительно отклонены от других моделей, друг от друга и от позиции в кристалле (минимальные СКО 2.840, 3.997 и 4.690 Å соответственно, рисунок №5), а их 2',5'-АДФ - от отобранных «ММFF94s» моделей 2',5'-АДФ (минимальное СКО 4.095 Å). В обеих моделях отсутствуют критические ошибки размещения фрагментов и значи-

тельные препятствия для их правильной реориентации.

В первой по энергии «MMFF94s» модели НАДФН<sub>2</sub>, 2',5'-АДФ близок к экспериментальному положению (СКО 1.144 Å), 5'-адениновый фосфат имеет СКО 0.485, 5'-никотин-амидный - 0.561 Å, никотинамидрибозид отклонен к амиду боковой цепи аспарагина-449 на открытом участке поверхности белка (СКО 6.919 Å). Во второй модели 2'-фосфат лежит около своей позиции в кристалле (СКО 1.754 Å), аденин и 5'-адениновый фосфат – в центре сайта без контактов с белком, адениновая рибоза смещена к NH<sub>3</sub><sup>+</sup> лизина-237, 5'-никотин-амидный фосфат близок к 5'-адениновому в кристалле (СКО 1.546 Å), никотинамидрибозид расположен на открытом участке у боковой цепи пролина-304. Интересно, что третья по энергии «MMFF94s» является некорректная модель с минимальным СКО от экспериментальной позиции, которая имеет минимальную энергию «Auto-Dock». Таким образом, хотя экспериментальная конфигурация НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК не получена, две отобранные по энергии «MMFF94s» модели реалистичны и могут отражать промежуточные этапы образования комплекса.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Комбинированная схема «AutoDock»-«MMFF94s» позволила надежно определить сайт связывания 2'-фосфата НАДФН<sub>2</sub> в ЧЭК по близости к нему моделей PO<sub>4</sub><sup>-</sup> и HPO<sub>4</sub><sup>-</sup> с минимальной энергией «MMFF94s». Правильное предсказание геометрии комплексов ЧЭК с 2',5'-АДФ и подвижной формой НАДФН<sub>2</sub> обусловлено отсутствием корректных моделей среди построенных «AutoDock». Применение «MMFF94s» улучшает результаты отбора моделей по сравнению с «AutoDock» и гарантирует получение правильной геометрии при наличии реалистичных конфигураций, так как энергии «MMFF94s» кристаллографических структур во всех случаях, за исключением PO<sub>4</sub><sup>-</sup> и 2',5'-АДФ из ригидного НАДФН<sub>2</sub>, оказались ниже соответствующих энергий их моделей с отличающейся геометрией.

Важным результатом проведенного исследования является достоверность молекулярно-механической оценки энергии на основе силового поля «MMFF94s» в вакууме, без учета сольватационного эффекта, для выявления корректной геометрии комплексов ЧЭК с НАДФН<sub>2</sub> и его фрагментами – неорганическим монофосфатом и 2',5'-АДФ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров Д. А. Компьютерное моделирование сложных лиганд-рецепторных взаимодействий / Егоров Д. А., Савельев Л. И., Цвиренко С. В. // Вест. мед. акад. науки – 2006. - №2. - с. 9-14.
2. Bayly C. I. A well-begaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges : the RESP model Bayly / C. I., Cieplak P., Cornell W. D. et al. // J. Phys. Chem. - 1993. - V. 97. - P. 10269-10280.
3. Berman H.M. Announcing the world-wide Protein Data Bank. / Berman H.M., Henrick K., Nakamura H. // Nature Structural Biology – 2003. - V. 10. - P. 980.
4. Bernstein F.C. The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures. / Bernstein F.C., Koetzle T. F., Williams G. J. B. et al. // J. Mol. Biol. - 1977. – V. 112. - P. 535-542.
5. Bruns C. Refined crystal structure of spinach ferredoxin reductase at 1.7 Å resolution : oxidized, reduced and 2'-phospho-5'-AMP bound states / Burns C. M., Carplus P. A. // J. Mol. Biol. - 1995. – V. 247. - P. 125-145.
6. Buzko O.V. Modified AutoDock for accurate docking of protein kinase inhibitors / Buzko O. V., Bishop A. C., Shokat K. M. // J. Comp.-Aid. Mol. Des. - 2002. – V. 16. - P. 113-127.
7. Chelikani P. Diversity of structures and properties among catalases / Chelikani P., I. Fita, Loewen P. C. // Cel. Mol. Life Sci. - 2004. – V. 61. - P. 192-208.
8. Coutinho M. P. Automated docking of monosaccharide substrates and analogues and methyl  $\alpha$ -acarviosinide in the glucoamylase active site / Coutinho M. P., Dowd M. K., Reilly P. J. // Proteins : Struct., Func., Gen. - 1997. – V. 27. - P. 235-248.
9. Fita I. The NADPH binding site on beef liver catalase / Fita I., Rossmann M. G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1985. – V. 82. - P. 1604-1608.
10. Gordon M.S. Advances in electronic structure theory : GAMESS a decade later / Gordon M. S., Schmidt M. W. // Theory and applications of computational chemistry : the first forty years / Dykstra C. E., Frenking G., Kim K. S., Scuseria G. E. (editors) – 2005. - Elsevier, Amsterdam.
11. Halgren T. A. MMFF VII Characterization of MMFF94, MMFF94s, and other widely available force fields for conformational energies and for intermolecular-interaction energies and geometries / Halgren T. A. // J. Comp. Chem. - 1999. - V. 20. - No 7. - P. 730-748.

12. Hillar A. NADPH binding and control of catalase compound formation : comparison of bovi-ne, yeast and Escherichia coli enzymes / Hillar A., Nicholls P., Switala J. et al. // Biochem. J. - 1994. - V. 300. - P. 531-539.

13. Ihlenfeldt W.D. Computation and Management of Chemical Properties in CACTVS: An extensible Net-worked Approach toward Modularity and Flexibility. / Ihlenfeldt W. D. , Takahashi Y., Abe H., Sasaki S. // J. Chem. Inf. Comp. Sci. - 1994. - V. 34. - P. 109-116.

14. Kalko S. Theoretical study of the mechanisms of substrate recognition by catalase / Kalko S. G., Gelpi J. L., Fita I. et al. // J. Am. Chem. Soc. - 2001. – V. 123 - P. 9665-9672.

15. Kirkman H.N. Catalase : a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH / Kirkman H. N., Gaetani G. F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1984. – V. 81. - P. 4343-4347.

16. Kirkman H.N. Mechanisms of protection of catalase by NADPH / Kirkman H. N., Rolfo M., Ferraris A. M. et al. // J. Biol. Chem. - 1999. – V. 274. - No 20. - P. 1390813914.

17. Loew O. Physiological studies of Connecticut leaf tobacco / Loew O. // U. S. Dept. of Agri. Repts. -1900. – V. 56. - P. 5-57.

18. Mate M. J. Structure of Catalase A from Saccharomyces cerevisiae / Mate M. J., Zamocky M., Nykyri L. N. et al. // J. Mol. Biol. - 1999. – V. 268. - P. 135-149.

19. Morris G.M. Automated docking using a lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. / Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S. et al. // J. Comp. Chem. - 1998 – V. 19. - No 14. - P. 1639-1662.

20. Murshudov G.N. The structures of Micrococcus lysodeikticus catalase, its ferryl intermediate (compound II) and NADPH complex / Murshudov G. N., Grebenko A. I., Branning J. A. et al. // Acta Cryst. D – 2002. – V. 58. - P. 1972-1982.

21. Olson L.P. Electron tunneling and ab initio calculations related to the one-electron oxidation of NAD(P)H bound to catalase / Olson L. P., Bruice T. C. // Biochemistry – 1995. – V. 34. - P. 7335-7347.

22. Pettersen E.F. UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis / Pettersen E. F., Goddard T. D., Huang C. C. et al. // J. Comp. Chem. - 2004. – V. 25. - No 13, P. 1605-1612.

23. Putnam C.D. Active and inhibited human catalase structures : ligand and NADPH binding and catalytic mechanism / Putnam C. D., Arvai A. S., Bourke Y. et al. // J. Mol. Biol. - 2000. – V. 296. - P. 295-309.

24. Sanner M. Python: a programming language for software integration and development / Sanner M. F. // J. Mol. Graphics Mod. - 1999. – V.17. - P. 57-61.

25. Schmidt M. W. General atomic and molecular electronic structure system / Schmidt M. W., Baldridge K. K., Boatz J. A. et al. // J. Comp. Chem. - 1993. – V. 14. - P. 1347-1363.

26. Sigfridsson E. Comparison of methods for deriving atomic charges from the electrostatic potential and moments / Sigfridsson E., Ryde U. // J. Comput. Chem. - 1998. – V. 19. - P. 377-395.

27. Vainio M. Generating conformer ensembles using a multiobjective genetic algorithm / Vainio M. J., Johnson M. S. // J. Chem. Inf. Model. - 2007. – V. 47. - P. 2462-2474.

28. Word J. M. Asparagine and glutamine : using hydrogen atom contacts in the choice of side chain amide orientation / Word J. M., Lovell S. C., Richardson J. S. et al. // J. Mol. Biol. - 1999. – V. 285. - P. 1735-1747.

## Yegorov D.A., Saveliev L.I., Tsvirenko S.V. TESTING «MMFF94S» FORCE FIELD FOR ASSESSMENT MODEL COMPLEXES OF HUMAN ERYTHROCYTE CATALASE WITH NADPH AND IT'S FRAGMENTS, GENERATED BY «AUTODOCK»

#### Abstract

Catalases bind NADPH with different tightness. Function of bound ligand is not understood completely. Modeling of complexes of catalases with NADPH may help in ligand function detection. Stand-dart approach with using program «AutoDock» gives unsatisfactory results in geometry description of catalase-NADPH complexes. To resolve this issue in present article combined modeling scheme, based on generation of model complexes by «Autodock» with consecutive reevaluation their energies in «MMFF94s» force field – one of most powerful for describing configurations of molecule and their associates in biological systems, was tested.



Modeling of complexes of human erythrocyte catalase (HEC) with NADPH (tight complex with good experimentally determined geometry) and its fragments – inorganic monophosphates and 2',5'-ADP, important for ligand discrimination and complex tightness, was performed. «AutoDock» was incorrect in selection of all ligands models. With «MMFF94s» calculations binding site of NADPH 2'-phosphate in human erythrocyte catalase was correctly detected and more realistic models of 2',5'-ADP and NADPH selected. Experimental geometries of all ligands have best (minimal) «MMFF94s» energies over model ones.

**Keywords:** catalase; NADPH; modeling; «AutoDock»; «MMFF94s».

#### Авторская справка

Егоров Дмитрий Александрович / Yegorov Dmitriy A. e-mail: ccrc@mail.ru

Савельев Леонид Иосифович / Saveliev Leonid I. e-mail: sav7000@yandex.ru

Цвиренко Сергей Васильевич / Tsvirenko Sergei V. e-mail: sv50@rambler.ru  
Областная детская клиническая больница №1, Отдел детской онкологии и гематологии.

Regional children hospital №1, Center of children oncology and hematology

Россия, 620149, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32

620149, Russian Federation, Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Serafima Deryabina str., build. 32.

УДК 616.035.1

## Макеев О.Г., Коротков А.В., Бураев М.Э., Гисматов Р.Х., Костюкова С.В. ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ФАКТОРОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, Екатеринбург, ООО «ДИАНА» г.Карпинск Свердловская обл., ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Федеральная служба исполнения наказаний РФ Главное управление по республике Башкортостан, Уфа

#### Резюме

Исследование посвящено изучению возможности применения комплекса факторов растительного происхождения для терапии туберкулеза (ТБ). Метод состоит в использовании на фоне стандартной терапии ТБ (DOTS) 10 компонентов растительного происхождения. Было показано, что данный подход позволяет существенно улучшить результаты лечения как за счет увеличения числа положительных результатов (на 24% по сравнению с стандартной терапией и на 18% по сравнению с комбинацией стандартная терапия + иммуномодулятор), достижения 100% абацилирования больных и сокращения числа случаев увеличения тяжести процесса (на 14%). Включение комплекса факторов растительного происхождения в терапию больных ТБ легких проявляется выраженным иммуномодулирующим эффектом в отношении увеличения общего числа лейкоцитов, и, в отличие от стандартной терапии и комбинации стандартная терапия плюс иммуномодулятор – нормализацией субпопуляции CD 16 лимфоцитов с статистически значимым усилением поглотительной и бактерицидной функций фагоцитов.

**Ключевые слова:** туберкулез; терапия; факторы растительного происхождения; иммуномодуляторы

#### Введение

К началу 60-х годов прошлого века сложились представления о туберкулезе (ТБ), как об исчезающей болезни. Однако, за последние 20 лет в мире примерно 10 миллионов человек ежегодно заболевают различными формами ТБ, а 3 - 4 миллиона больных умирают. Главным стратегическим направлением работы по профилактике заболевания ТБ по-прежнему остается уменьшение резервуара инфекции [1, 3, 6].

В связи с этим, особое значение для Российской Федерации получает санация лиц, находящихся в исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН), поскольку заболеваемость ТБ среди данного контингента более чем на порядок превышает соответствующие показатели для Российской Федерации в целом. Постановлением Правительства РФ (от 09.04.2009 N 319) определены задачи до 2012 г по снижению заболеваемости ТБ в системе ФСИН до 1495 случаев на 100 тыс. человек, уровня смертности от ТБ, не превышающего 140 случаев на 100 тыс. человек, а так же по увеличению абацилирования больных до 75,9 %.

Несмотря на современную химиотерапию, лечение ТБ, как правило, длительное и не всегда эффективное. Безуспешность лечения, согласно общепринятому мнению, связана с недостаточностью защитных механизмов организма, и, в частности, бактерицидных систем макрофагов, элиминирующих микобактерии

ТБ [1, 2, 10, 11].

Для коррекции подобных нарушений в комплекс терапии ТБ легких включают как иммуномодуляторы, так и индукторы их синтеза [2, 3, 7, 8, 11]. Однако ряде случаев применение таких препаратов не только не повышает эффективность терапии, но и сопровождается обострением заболевания за счет запуска процессов, механизмы которых остаются до сих пор малоизученными [8, 9, 10, 11].

**Целью данного исследования** явилось сравнительное изучение эффективности комплекса факторов растительного происхождения и иммуномодулятора «Беталейкин» в лечении больных ТБ легких.

#### Материалы и методы

В исследовании были вовлечены 90 больных фиброзно-кавернозной формой ТБ, находящихся в учреждениях системы исправления наказаний республики Башкортостан, выразивших согласие на участие в испытании. Наряду с определенной формой заболевания, критерием включения в исследование являлись фиксируемое бактериовыделение, мужской пол и возраст от 21 до 60 лет. По срокам заболевания большинство испытуемых составили вновь выявленные больные (до 6 мес) - 83,3%. В контрольную группу были включены клинически здоровые осужденные лица мужского пола (50 человек) в возрасте от 24 до 55 лет.

Больные первой группы (30 человек), получали стандартную терапию ТБ согласно рекомендациям DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course), включающую комбинацию изониазида, этамбутола, пипразинамида и рифампицина в дозировках, соответствующих выраженности процесса и весу пациента.

В комплекс терапии второй группы, наряду с стандартным лечением по протоколам DOTS, был включен иммуномодулятор «Беталейкин» («Иммунопрепарат», г.Уфа.) в суточной дозе 0,00030 мг на килограмм массы тела пациента.

Третья группа испытуемых, помимо стандартной терапии по протоколу DOTS, получала комплекс факторов растительного происхождения (КФРП), который включал:

1. Настой коры осинового 80-150 мл 3 раза в день за 1,5 час до еды;
2. Жир медвежий или жир нерпы по 8 мл 3 раза в день за час до еды;
3. Морс из ягод по 50 мл 3 раза в день через 1,5-2 часа после еды;
4. Мед пчелиный по 5 г 3 раза в день через 1,5-2 часа после еды;
5. Масло прополисное по 2 г 3 раза в день после еды;

Влияние проводимой терапии на рентгенологические и бактериологические показатели течения легочного туберкулеза у больных исследуемых групп

| Признаки заболевания                              |                             | Терапия по протоколу DOTS (n=30) | Терапия по протоколу DOTS + Бета-лейкин (n=30) | Терапия по протоколу DOTS + КФРП (n=30) |
|---|-----------------------------|----------------------------------|--|---|
| Рентгенографическая динамика в очагах туберкулеза | Положительная               | 63%                              | 69%  | 87%                                     |
|   | Отсутствует                 | 23%                              | 17%  | 13%                                     |
|   | Нарастание тяжести процесса | 14%                              | 14%  | 0%                                      |
| Выделение микобактерий с мокротой                 | Отсутствует                 | 67%                              | 90%  | 100%                                    |
|   | Продолжается                | 33%                              | 10%  | 0%                                      |

Таблица 2

Иммунологические показатели обследованных и пролеченных лиц.

| Показатели иммунограммы        | Контрольная группа | Больные до лечения | Терапия по протоколу DOTS | Терапия по протоколу DOTS + Беталейкин | Терапия по протоколу DOTS + КФРП |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|--|----------------------------------|
|                                | (n=50)             | (n=90)             | (n=30)                    | (n=30)                                 | (n=30)                           |
| Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л) | 5,28±0,52          | 8,26±1,32*         | 6,38±1,24                 | 8,2±1.10*                              | 8.62±0.39***                     |
| Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л) | 1,52±0,48          | 3,24±0,98*         | 2,94±0,76*                | 4,0±0.60*                              | 3.46±0.21*                       |
| CD3+ (10 <sup>9</sup> /л)      | 1,15±0,22          | 2,58±1,12*         | 1,88±0,52*                | 3,01±0.65*                             | 2.21±0.12*                       |
| CD4+ (10 <sup>9</sup> /л)      | 0,72±0,09          | 1,61±0,44*         | 1,14±0,39*                | 1,67±0.50*                             | 1.37±0.09*                       |
| CD8+ (10 <sup>9</sup> /л)      | 0,48±0,12          | 0,86±0,42*         | 0,62±0,38*                | 0,94±0.35*                             | 0.84±0.06*                       |
| CD16+ (10 <sup>9</sup> /л)     | 0,36±0,09          | 0,95±0,42*         | 0,58±0,24                 | 0,57±0.20*                             | 0.47±0.03                        |
| IgM (г/л)                      | 3,05±0,25          | 1,34±0,35*         | 1,42±0,24*                | 1,20±0.25*                             | 1.15±0.11*                       |
| IgG (г/л)                      | 14,55±0,70         | 13,72±1,64         | 14,66±1,64                | 13,44±1.16                             | 13.79±1.29                       |
| IgA (г/л)                      | 2,45±0,88          | 2,24±0,62          | 2,74±0,62                 | 2,52±0.83                              | 2.63±0.17                        |
| Фагоцитарный показатель (%)    | 55,77±1,85         | 59,92±3,42         | 62,28±1,14                | 63,45±3.76                             | 67.3±1.36*                       |
| Фагоцитарное число             | 5,12±0,22          | 5,84±0,32          | 5,71±0,84                 | 4,495±0.30                             | 6.72±0.12*                       |

\* - значимость отличий показателя больных от показателя контрольной группы (p < 0,05).

\*\* - значимость отличий показателя больных с терапией иммуномодулятором и КФРП от от показателя группы пациентов, получавших стандартную терапию (p < 0,05).

6. Чай витаминный из ягод по 100 мл 3 раза в день во время еды;

7. Йод - актив по 1 таблетке 1 раз в день;

8. Пихтовое масло 5-10 капель в обед за 5-7 минут до еды;

Через 4 дня после начала курса комплекс был дополнен двумя позициями:

9. Пыльца цветочная по 3 г утром во время завтрака;

10. Чеснок по 2 зубчика во время еды.

Предварительное распределение больных по группам производилось методом случайной выборки.

Клиническую эффективность терапии оценивали спустя 6 месяцев приема препаратов по рентгенографической картине и результатам бактериологического исследования мокроты.

Иммунологические показатели включали определение общего количества и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) с использованием моноклональных антител фирмы "Becton Dickinson" методом прямой иммунофлюоресценции с двойным окрашиванием. Анализ образцов проводили на проточном цитометре "FacsCalibur" той же фирмы. Уровни иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Показатели фагоцитоза исследовали с использованием общепринятых методов [5].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 3.04. Результаты считали достоверными при p < 0,05.

### Результаты и обсуждение

Спустя 6 месяцев проводимой терапии, в группе пациентов, получавших лечение по протоколу DOTS, положительная динамика была отмечена в 63% случаев (у 19 пациентов из 30). Рентгенографическое исследование 7 испытуемых (23%) не выявило признаков динамики процесса, в то время как у 4 пациентов (14%) было отмечено нарастание тяжести заболевания, проявляющееся усилением инфильтрации и увеличением размеров полости распада. Лечение по протоколу DOTS не позволило достичь верифицируемого абацелирования у трети пациентов (табл. 1).

Использование иммуномодулятора «Беталейкин» несколько улучшило наблюдаемую картину, однако в 5 случаях из 30 (17%) сочетание иммуномодулятора и стандартной терапии не было эффективным, а в 4 случаях (14%) было отмечено нарастание тя-

жести процесса. Кроме того, у 3 пациентов, несмотря на улучшение рентгенологической картины, продолжалось выделение микобактерий с мокротой.

Применение КФРП совместно со стандартной терапией позволило существенно улучшить результаты. Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание инфильтрата, закрытие полости распада) зарегистрировано в 87% случаев, отсутствие динамики – в 13%, причем у всех 30 пациентов прекратилось выделение микобактерий с мокротой.

Таким образом, дополнение стандартной терапии КФРП позволяет существенно улучшить результаты лечения как за счет повышения числа положительных результатов (на 24% по сравнению со стандартным курсом и на 18% по сравнению с комбинацией стандартный курс + иммуномодулятор), достижения 100% абацелирования пациентов, так и за счет снижения числа случаев нарастания тяжести процесса (на 14%).

Анализ иммунограмм здоровых лиц, в сравнении с иммунограммами пациентов (табл. 2), позволяет заключить, что КФРП обладает однонаправленным с Беталейкином действием в отношении статистически значимого увеличения числа лейкоцитов крови, в том числе за счет лимфоцитов, и сходным эффектом в отношении изменения концентрации иммуноглобулинов класса М.

Вместе с тем, только в результате применения КФРП было зарегистрировано снижение CD16 до уровня нормальных величин и статистически значимое повышение показателей фагоцитоза. Последнее позволяет объяснить более выраженный клинический эффект применения КФРП на фоне стандартной терапии.

### Выводы

1. Включение КФРП в комплексную терапию больных ТБ легких позволило получить выраженный клинический эффект, проявляющийся прекращением бактериовыделения у 100% больных и положительной динамикой рентгенологических признаков в 87%. В ходе терапии с использованием КФРП у всех испытуемых не выявлено случаев нарастания тяжести заболевания.

2. Включение КФРП в комплексную терапию больных ТБ легких сопровождается как увеличением общего числа лимфоцитов, так и, в отличие от стандартной терапии и комплекса базовая терапия плюс иммуномодулятор – нормализацией субпопуляции CD 16 лимфоцитов и достоверным усилением поглотительной и

бактерицидной функций фагоцитов.

3. Результаты применения КФРП позволяют рекомендовать его для включения в комплекс терапии больных ТБ легких с целью достижения ремиссии и снижения вероятности микобактериальной контаминации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулеза легких / Под ред. А.В. Елькина. - М., 2002. - 342 с.

2. *Ивлев С.Р.* Использование препарата циклоферон в терапии остро прогрессирующих форм туберкулеза легких //Вестник Санкт-Петербургской ГМИ им.И.И.Мечникова -2006.-№1. - С.14-21

3. Лечение туберкулеза: Руководящие принципы для национальных программ. – ВОЗ, Женева, 1994.

4. Туберкулез / Под ред. А.Г Хоменко. - М., Медицина, 1996. - 216 с.

5. Иммунологические методы /Под ред. Г.А. Фризель. – М., Медицина, 1987. – 472 с.

6. *Barry C.E., Boshoff H.I., Dartois V., et al.* The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. // Nat. Rev. Microbiol. – 2009 Oct. – Vol. 26. – P. 1213-1217.

7. *Bienek D.R., Chang C.K.* Evaluation of an interferon-gamma release assay, T-SPOT((R)).TB, in a population with a low prevalence of tuberculosis. //Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2008. Jan. - Vol 13(11). – P. 716-721.

8. *Hoheisel G., Hagert-Winkler A., Winkler J., et al.* Pulmonary and pleural tuberculosis in the elderly.//Med. Klin. (Munich). – 2009 Oct. – Vol. 15. – vol. 104(10). – P. 772-779.

9. *Okada M., Shirakawa T.* Frontier of mycobacterium research-host vs. mycobacterium //Kekkaku. – 2005 Sep. – Vol. 80(9). – P. 613-615.

10. *Yang C., He Y.L., Zhang L. et al.* GLS/IL-12-modified Mycobacterium smegmatis as a novel anti-tuberculosis immunotherapeutic vaccine. //Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009 Nov. – Vol. 13(11). – P. 1360-1366.

11. *Zhang Y., Yew W.W.* Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. //Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2009 Nov. – Vol. 13(11). – P. 1320-1330.

*Makeev O.G., Korotkov A.V., Buraev M.E., Gismatov R.H., Kostukova S.V.*

## THE USE OF FACTORS OF PLANT ORIGIN FOR THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

**Abstract .** The work is devoted to studying the possibility of applying a set of factors of plant origin for the treatment of tuberculosis (TB). This novel technique consists of the standard tuberculosis therapy (DOTS strategy) and 10 plant origin substances used simultaneously. It was shown that this approach can significantly improve treatment outcomes both of the increasing the number of positive results (24% compared to the standard therapy and 18% compared with the combination of standard therapy + immune modulator), reaching 100% abacillation patients and by reducing the incidence of increase of gravity process (14%). The inclusion complex of factors of plant origin in the treatment of pulmonary tuberculosis patients manifested marked immunomodulatory effect on increasing the total number of leukocytes and, in contrast to the basic therapy and combination of basic therapy plus immunomodulator - normalization subpopulation of CD 16 lymphocytes and reliable amplification of the absorbent and antibacterial functions of phagocytes

**Keywords:** tuberculosis; therapy; factors of plant origin; immunomodulator.

#### Авторская справка

Макеев Олег Германович / Makeev Oleg G.

ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, лаборатория молекулярных медицинских технологий; Уральская государственная медицинская академия /

Institute of Medical cell technologies, Laboratory of Molecular Medical Technology; Ural State Medical Academy

Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17

Russia, 620109, Ekaterinburg, Ermakova, 17  
e-mail larim@mail.ru

Коротков Артем Владимирович / Korotkov Artem V.  
Уральская государственная медицинская академия / Ural State Medical Academy

Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Ekaterinburg, Ermakova, 17  
e-mail postme@li.ru

Бураев Михаил Эрикович / Buraev Michael E.  
ООО «Диана» / "Diana Co. Ltd"

Россия, 624931, Свердловская область, г. Карпинск, Ленина 110/74  
Russia, 624931, Sverdlovsk region, Karpinsk, Lenin 110/74  
e-mail larim@mail.ru

Гисматов Рустем Ханифов/ Gismatov Rustem N.

ФСИН, Главное управление по республике Башкортостан/ Federal agency of execution of punishments. General Directorate for the Republic of Bashkortostan

Россия, 450052, РБ, г. Уфа, Аксакова, 73/1  
Russia, 450052, RB, Ufa, Aksakov, 73 / 1  
e-mail rgismatov@yandex.ru

Костюкова Светлана Владиленовна / Kostyukova Svetlana V.

Уральская государственная медицинская академия / Ural State Medical Academy

Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Ekaterinburg, Ermakova, 17  
e-mail: larim@mail.ru



## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОГРАММИРУЕМОЙ ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ

Уральская государственная медицинская академия, Центр восстановительной медицины и реабилитации «Озеро Чусовское», г. Екатеринбург

### Резюме

Для оценки эффективности и безопасности программируемой электромиостимуляции (ПЭМС) мышц нижних конечностей в восстановительном лечении 112 больных рассеянным склерозом использовалась методика определения показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в динамике – до начала и по окончании курса лечения. Общая клиническая эффективность программируемой электромиостимуляции при отсутствии побочных эффектов данного вида лечения была подтверждена позитивной динамикой исследуемых биохимических показателей, что свидетельствовало также о полной безопасности предложенного авторами статьи варианта физиотерапии. Рекомендуется использовать мониторинг показателей свободнорадикального окисления в качестве одного из методов определения эффективности и безопасности восстановительного лечения больных рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, электромиостимуляция, перекисное окисление липидов.

Метод электростимуляции в различных его модификациях используется в восстановительном лечении многочисленных заболеваний уже в течение около 40 лет, в особенности за рубежом. Применялись самые разные способы электростимуляционного воздействия на центральные и периферические нервные образования - чрезкожная электрическая стимуляция спинного мозга [13], спинальная электростимуляция [4, 6, 12], дорсальная стимуляция спинного мозга [5, 8, 15], эпидуральная спинальная стимуляция [9, 10], чрезкожная электростимуляция периферических нервов [7], интравагинальная стимуляция [4]. Тем не менее, до сего времени отсутствуют убедительные доказательства эффективности и безопасности [2] электростимуляции при целом ряде заболеваний, из-за чего использование метода ограничено. Это относится и к восстановительному лечению больных рассеянным склерозом (РС), у которых электромиостимуляция была предложена в качестве метода эффективной мышечной тренировки, но при этом указывалось на необходимость тщательного отбора пациентов для проведения этого вида лечения и на то, что электромиостимуляция может быть успешной не у всех больных, страдающих РС [4]. Однако контролируемых исследований по поводу определения эффективности и безопасности электромиостимуляции в реабилитации больных РС не проводилось, что заставило нас обратиться к данной проблеме, используя в качестве одного из маркеров эффективности и безопасности проводимой терапии динамику состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА) системы крови. В своем исследовании мы исходили из того, что свободнорадикальная теория повреждения связана с накоплением молекулярных повреждений свободными радикалами и продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3]. Процессы ПОЛ являются важным звеном нормального метаболизма, принимая участие в синтезе простагландинов и стероидов, активируя мембраносвязанные факторы, изменяя проницаемость клеточных мембран. В то же время активация ПОЛ при различных патологических состояниях может привести к повреждению мембран и других клеточных структур. Такую активацию процессов ПОЛ и нарушения в системе естественной АОА может вызвать неадекватная физическая нагрузка и другие виды стресса, в том числе проведение электростимуляции. При исследовании состояния ПОЛ и АОА в динамике, в процессе проведения физиотерапевтических процедур, таким образом, можно судить не только об эффективности лечения, но и о его безопасности, что, пожалуй, является не менее важным фактором, чем указанная эффективность.

**Цель настоящего исследования** – оценить эффективность и безопасность проведения курса программируемой электромиостимуляции (ПЭМС) мышц нижних конечностей у больных, страдаю-

щих РС, путем двукратного определения уровня ПОЛ и АОА в сыворотке крови – до начала и по окончании курса лечения.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 204 человека с подтвержденным диагнозом РС в стадии ремиссии, с клиническим преобладанием нижнего парапареза. Мужчин было 120 (58,8%) человек, женщин - 84 (41,2%). Средний возраст больных  $41,08 \pm 2,14$  лет, средняя продолжительность заболевания  $12,01 \pm 1,75$  лет, средняя степень тяжести по шкале EDSS  $3,54 \pm 0,32$  баллов. 158 (77,5%) пациентов имели ремитирующий тип течения заболевания, 34 (16,7%) - вторично-прогрессирующий, 11 (5,4%) – первично-прогрессирующий. 66 (32,4%) пациентов получали в качестве базовой лекарственной патогенетической терапии бетаферон, 54 (26,5%) – копаксон. Критерии исключения из исследования – стадия экзакцербации, оценка по шкале EDSS свыше 6,0 баллов, указывающая на невозможность самостоятельного передвижения, выраженные когнитивные и эмоционально-личностные изменения, отсутствие мотивации к реабилитации, грубое нарушение функции тазовых органов.

Слепым методом все наблюдавшиеся пациенты были разделены на 2 рандомизированные группы: 1-я, основная группа (n=112; 54,9%) получала курс ПЭМС мышц нижних конечностей, представляющая 2-й, контрольной группы (n=92; 45,1%) посещали только занятия лечебно-гимнастической (ЛГ). 1-я группа больных была дополнительно подразделена на подгруппы 1а и 1б по степени тяжести заболевания: до 4 баллов (n=76) и более 4 баллов (n=36) по шкале EDSS соответственно.

Метод ПЭМС заключается в воздействии на мышцы нижних конечностей импульсами тока в определенные фазы шага пациента [1]. Аппаратно-программный модуль временной синхронизации электростимуляции с фазами шага в формате on-line является ключевым в работе комплекса, что кардинально отличает его от традиционной физиотерапевтической аппаратуры на принципах электростимуляции мышц. При воздействии низкочастотным импульсным током с амплитудой 0-100 мА, частотой 50-85 Гц и длительностью 50-250 мкс обеспечиваются тетанические сокращения мышц при допустимом уровне комфорта. Для проведения ПЭМС мышц нижних конечностей у больных РС нами использовался аппаратно-программный комплекс «АКорД-Мультиимстим» (ООО НМФ «Статокин», Москва). Курс лечения состоял из 10 сеансов, длительность каждой процедуры - от 15 до 20 минут.

Занятия ЛГ малогрупповым и/или индивидуальным способом, длительностью не менее 30 минут в день были направлены на нормализацию мышечного тонуса, тренировку функции равновесия в положении стоя и при ходьбе, повышение точности и четкости движений, повышение согласованности движений между мышечными группами, тренировку и поддержание мышечной силы.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовались многочисленные стандартные клинические и инструментальные методики, с помощью которых были отчетливо показаны преимущества ПЭМС в восстановительной терапии больных РС. Произошло отчетливое уменьшение выраженности двигательных, координаторных расстройств, зафиксирован прирост мышечной силы, улучшилась степень сбалансированности двигательных актов и т.д. Обострений заболевания или каких-то иных побочных эффектов проводимого лечения не отмечено ни в одном случае. Но при использовании существующих стандартных методов определения эффективности проводимого лечения мы не могли оценить динамику общей тяжести патологического процесса и безопасности метода лечения, в частности ПЭМС, что заставило нас обратиться к исследованию состояния ПОЛ и АОА системы крови в динамике.

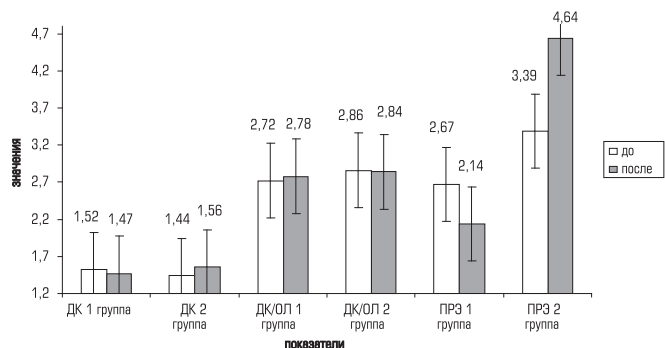


Рис. 1. Динамика показателей ПОЛ в группах сравнения до и после лечения

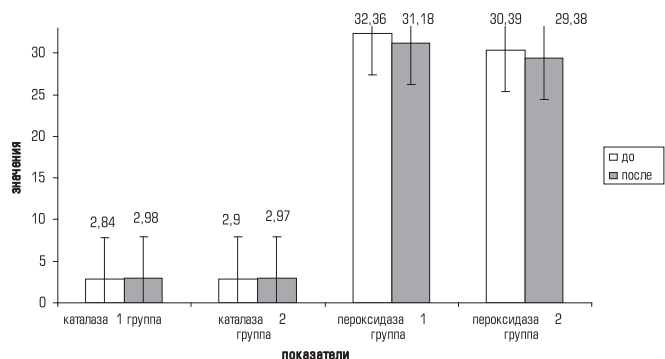


Рис. 2. Динамика показателей АОА в группах сравнения до и после лечения

В качестве показателей уровня ПОЛ использованы диеновые конъюгаты (ДК), соотношение диеновые конъюгаты/общие липиды (ДК/ОЛ), перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ). В качестве показателей АОА использованы уровни каталазы (К) и пероксидазы (П).

### Результаты исследования

На рис. 1 и 2 представлена динамика состояния ПОЛ и АОА у больных основной и контрольной групп до и после проведения им курсов лечения. В табл. 1 дополнительно представлены сведения о динамике соответствующих показателей в зависимости от степени тяжести заболевания по шкале EDSS – до 4 баллов (1а подгруппа) и выше 4 баллов (1б подгруппа)

Из представленных данных очевидно, что различия средних показателей ПОЛ и АОА, полученных до начала лечения, в сравниваемых группах наблюдений минимальны. Лишь средние показатели ПРЭ у представителей 1-й группы наблюдений отчетливо ниже, чем у представителей 2-й группы, но при этом в 1-й группе на фоне лечения с использованием ПЭМС указанные показатели значительно снижаются, а во 2-й группе достоверно ( $p < 0,05$ ) повышаются, что может свидетельствовать в пользу лучшей эффективности применения ПЭМС у больных РС по отношению к стандартной методике ЛГ. Данное заключение подтверждается фактом снижения в динамике показателей ДК у представителей 1-й группы наблюдений при, наоборот, повышении уровня ДК у больных 2-й группы. Кроме того, у представителей обеих групп отмечен незначительный пророст показателей каталазы и некоторое снижение – пероксидазы. Полученные результаты динамики исследуемых показателей мо-

гут свидетельствовать не только об эффективности ПЭМС в лечении больных РС, но и о безопасности данного варианта физиотерапевтического лечения при данном заболевании, что представляется нам очень важным с точки зрения возможности и необходимости включения данной методики в комплекс восстановительной терапии этих больных.

Можно предположить также, что выявленная умеренная разнонаправленность сдвигов показателей ПОЛ и АОА может косвенно свидетельствовать также об определенной дезорганизации процессов ПОЛ, обусловленной самим фактом заболевания РС. Для уточнения этого вопроса мы сравнили динамику показателей ПОЛ и АОА у больных с различной степенью тяжести патологического процесса (табл. 1). В подгруппе 1а, у больных с меньшей клинической выраженностью симптомов заболевания среди незначительной динамике прочих показателей выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня каталазы и отмечена тенденция к снижению уровня ДК. Зато в подгруппе 2б, у больных с более тяжелым течением заболевания зафиксировано отчетливое увеличение показателей ДК ( $p < 0,05$ ) и столь же отчетливое снижение ПРЭ ( $p < 0,05$ ). При этом позитивная динамика клинической симптоматики отмечена у всех пациентов обеих выделенных подгрупп. С учетом полученных данных можно сделать заключение о том, что, действительно, сдвиги показателей ПОЛ и АОА в процессе лечения больных РС с использованием ПЭМС обусловлены, с одной стороны, улучшением их общего состояния на фоне проводимого лечения, с другой – зависят от степени выраженности клинической симптоматики. Тем не менее, с учетом обоих этих факторов можно утверждать не только об эффективности, но и о безопасности проводимой терапии.

### Выводы

1. Отсутствие отчетливых негативных сдвигов в показателях ПОЛ и АОА при некоторой положительной их динамике на фоне клинического улучшения свидетельствует как в пользу эффективности применения ПЭМС в восстановительной терапии больных РС, так и в пользу безопасности этого метода лечения.

2. Можно рекомендовать повторные исследования состояния ПОЛ и АОА системы крови в качестве метода контроля эффективности и безопасности физиотерапевтического лечения больных РС в стадии ремиссии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко В.И., Усачёв В.И. Адаптивная коррекция движений (функциональная электростимуляция) эффективна не только при грубой неврологической патологии...// Медицинский алфавит. Больница. - М.: ООО «Альфмед». - 2008. - № 3 (11). - С. 15-19
2. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. А.Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда; пер. с англ. - С.Пб.: Политехника, 2001. - 422 с.
3. Ястребов А.П., Мецанинов В.Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. - Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. - 220 с.
4. Abbate A.D., Cook A.W., Atallah M. Effect of electrical stimulation of the thoracic spinal cord on the function of the bladder in multiple sclerosis // J. Urol. - 1977. - №117. - P. 285-288.
5. Berg V., Bergmann S., Hovdal H. The value of dorsal column stimulation in multiple sclerosis // Scand. J. Rehabil. Med. - 1982. - №14. - P. 183-191.
6. Dooley D.M., Sharkey J. Electrostimulation of the nervous system for patients with demyelinating and degenerative diseases of the nervous system and vascular diseases of the of the extremities // Appl. Neurophysiol. - 1977. - №40. - P. 208-217.

Таблица 1

Динамика показателей продуктов ПОЛ и АОА в группах сравнения

| Показатели                           | Группа 1а (n=76)       |       | Группа 1б (n=36)       |       | Группа 2 (n=92)         |      |
|--------------------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|-------------------------|------|
|                                      | До/после               | p     | До/после               | p     | До/после                | p    |
| ДК (мкмоль/мл сыв)*1,5 – 3,0         | 1,69±0,3 / 1,33±0,21   | 0,07  | 1,34±0,27 / 1,71±0,36  | 0,044 | 1,44±0,26 / 1,56±0,26   | 0,25 |
| ДК/общие липиды                      | 2,78±0,23 / 2,72±0,2   | 0,36  | 2,56±0,27 / 2,89±0,33  | 0,053 | 2,86±0,31 / 2,84±0,18   | 0,44 |
| Каталаза (мккат/г Нв)*1,5 – 3,5      | 2,72±0,18 / 3,01±0,3   | 0,045 | 3,11±0,48 / 2,87±0,31  | 0,19  | 2,9±0,18 / 2,97±0,27    | 0,32 |
| Пероксидаза (мккат/г Нв)*20,0 – 35,0 | 32,51±2,88 / 32,66±3,8 | 0,47  | 32,31±5,51 / 33,14±5,3 | 0,41  | 30,39±2,91 / 29,38±2,94 | 0,31 |
| ПРЭ (% гемолиза)*2,0 – 4,0           | 2,6±0,95 / 2,38±0,64   | 0,35  | 2,88±1,47 / 1,59±0,63  | 0,048 | 3,39±0,97 / 4,64±1,86   | 0,11 |

Примечание: \* - границы референтных значений представленных показателей

7. Flanigan R.C., August H.M., Young B. Cutaneous stimulation of the bladder in multiple sclerosis: a case report // J. Urol.- 1983.- №129.- P. 1047-1048.

8. Hawkes C.H., Myke M., Desmond A. Stimulation of dorsal column in multiple sclerosis // Br. Med. J.- 1980.- №280 (6218).- P. 889-891.

9. Illis L.S., Read D.J., Sedgwick E.M. Spinal cord stimulation in the United Kingdom // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 1983.- №46.- P. 299-304.

10. Klingler D., Kepplinger B., Gerstenbrand F. Die epidurale spinale Electrostimulation (ESES) bei chronischen Schmerzzuständen und zentralen motorischen Störungen // Wien. Klin. Wochenschr.- 1981.- №93.- S. 688-695.

11. Primus G. Maximal electrical stimulation in neurogenic detrusor hyperactivity: experiences in multiple sclerosis // Eur. J. Med.- 1992.- №1.- P. 80-82.

12. Ronzoni G., Vecchis M., Rizzotto A. Resultats a long terme de l'electro-stimulation de la moelle dans le traitement des troubles mictionnels des neurovessies // Ann. Urol. Paris.- 1988.- №22.- P. 31-34.

13. Tani S., Shimizu H., Ishijima B. Our experiencesES of PISCES (percutaneously inserted spinal cord electrical stimulation) in SMON and other neurologic disorders // No To Shinkei.- 1984.- №36.- P. 383-388.

14. Worsington J.A., De Souza L.H. The use of clinical measures in the evaluation of neuromuscular stimulation in multiple sclerosis patients // Current Concepts in multiple sclerosis; Eds. H. Wientholter, J. Dichgans, J. Mertin.- London: Elsevier, 1990.- P. 213-218.

15. Young R.F., Goodman S.J. Dorsal spinal cord stimulation in the treatment of multiple sclerosis // Neurosurgery.- 1979.- №5.- P. 225-230.

Korelina A.A.

## ESTIMATION OF EFFICIENCY AND SAFETY PROGRAMMED ELECTRICAL MUSCULAR STIMULATION IN REGENERATIVE TREATMENT SICK OF THE MULTIPLE SCLEROSIS IN THE REMISSION STAGE

**Abstract.** For an estimation of efficiency and safety programmed electrical stimulation muscles of the bottom finitenesses in regenerative treatment 112 sick the multiple sclerosis used a technique of indicators a level lipid peroxidation and antioxidizing activity in dynamics – prior to the beginning and upon termination of course of treatment. The general clinical efficiency programmed electrical muscular stimulation in the absence of by-effects of the given kind of treatment has been confirmed by positive dynamics of investigated biochemical indicators that testified also to full safety offered by authors of article of a variant of physiotherapy. It is recommended to use monitoring of indicators a level lipid peroxidation as one of methods of definition of efficiency and safety of regenerative treatment sick of a multiple sclerosis.

**Keywords:** a multiple sclerosis, electrical muscular stimulation, lipid peroxidation.

Авторская справка:

Корелина Анна Александровна / Korelina Anna A.

Неврологическое отделение Центра восстановительной медицины и реабилитации «Озеро Чусовское», г. Екатеринбург / Neurologic branch of the Center of regenerative medicine and rehabilitation «Lake Chusovsky», Ekaterinburg Россия, 620053, г. Екатеринбург, п. Чусовское озеро, ул. Мира, 1 Russia. 620053, Ekaterinburg, the item Chusovsky lake, World street, 1 e-mail: korelinaa@uralweb.ru

УДК 616.31; 617.52-089

Смирнова С.С., Ронь Г.И., Валамина И.Е., Мельникова Т.М., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Исайкин А.И.

## МОДИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ДЕСНЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

ГОУ ВПО Уральская Государственная Медицинская Академия Росздрава, Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург

**Резюме:** Предложена модификация клинического способа измерения толщины десны. В ходе эксперимента на десне собак подтверждена эффективность и достоверность предложенного клинического метода измерения толщины десны по результатам морфометрии при патогистологическом исследовании.

**Ключевые слова:** метод измерения толщины десны, увеличение толщины десны.

**Актуальность:** Наиболее характерно развитие рецессий десны на фоне «тонкого» десневого биотипа (1, 3, 8). По статистике тонкий фенотип десны диагностируется у 75% населения (7), и именно у таких пациентов при толщине десны менее 1.5 мм не гарантирован успешный результат после хирургического лечения рецессий десны (2, 3, 5). Для таких пациентов характерны тонкая нежная текстура десны, выраженная фестончатость десневого края, через тонкую десну часто просвечивают сосуды микроциркуляторного русла, на глаз можно определить проминирующие корни зубов, вдавления вестибулярной поверхности альвеолярного отростка в проекции межзубных перегородок, при пальпации можно определить дигисценции и фенестрации вестибулярной пластинки альвеолярного отростка. Предложены различные методы определения десневого биотипа. Один из неинвазивных методов предлагает выявлять тонкий десневой фенотип по просвечиванию пародонтального зонда через ткани десны. Предлагается вводить пародонтальный зонд в зубодесневую борозду на середине вестибулярной поверхности исследуемого зуба и, в случае тонкого десневого фенотипа, пародонтальный зонд просвечивает через мягкие ткани. Если же зонд не просвечивает через десну, то, вероятнее всего, толщина десны у пациента достаточная, что бы исклю-

чить тонкий десневой фенотип у пациента (9); Вышеперечисленные методы позволяют ответить на вопрос: относиться ли десна пациента к тонкому десневому фенотипу, или нет, однако они не дают возможности измерить толщину десны. Но успех лечения, безусловно, будет различным у пациента с толщиной десны 0,4 мм и у пациента с толщиной десны 0,7 мм, хотя и в том и другом случае десна пациентов относится к тонкому десневому фенотипу. Именно поэтому многие авторы рекомендуют измерять толщину десны под анестезией путем прокола десны при помощи тонкого зонда (2). Полученный результат оценивают визуально, исходя из цены деления пародонтального зонда в 1 мм. Таким образом, погрешность измерения очень велика. Указанная величина округляется и заносится в историю болезни пациента. Так как велика погрешность измерений и используется приближение, то понятно, что в клинических условиях очень сложно обеспечить точность измерений толщины десны. Возможно, конечно, использовать современные диагностические возможности, в частности, ультразвуковую доплерографию, но, хотя это безусловно очень хороший метод, не все клиники и стоматологические кабинеты оснащены подобной аппаратурой, и нашей задачей является предложить быстрый, простой, малоинвазивный, эффективный и недорогой метод для измерения толщины десны, который могут использовать клиницисты в условиях рутинного стоматологического приема.

**Цель исследования:** В условиях эксперимента проверить достоверность и точность измерений толщины десны по предложенной методике.

**Материалы и методы исследования:** Для выполнения цели исследования был предложен экспресс метод измерения толщины десны.



Таблица 1

Прирост толщины десны собак после тренировки, измеренный различными методами (результаты по каждому животному)

|          | Прирост толщины препарата          |   |  |   |
|----------|------------------------------------|---|--|---|
|          | Механическое раздражение           |   | Механическое воздействие и витаминная композиция |   |
|          | Клинически: рекомендуемый метод, % | При патогистологическом исследовании, % | Клинически: рекомендуемый метод, %               | При патогистологическом исследовании, % |
| Собака 1 | 58,2                               | 45,3                                    | 130,9  | 123,9                                   |
| Собака 2 | 21,4                               | 24,7                                    | 46   | 44                                      |
| Собака 3 | 22,6                               | 30                                      | 39,6   | 28,2                                    |
| Собака 4 | 28,2                               | 58                                      | 25,7   | 28,6                                    |
| Собака 5 | 15,8                               | 23,3                                    | 8,6  | 6,9                                     |
| ИТОГО:   | 29,2                               | 36,3                                    | 50,2   | 46,3                                    |

Клинически толщину десны определяли следующим методом: под инфильтрационной анестезией десну прокалывали тонким зондом или эндодонтическим инструментом, например, риммером номер 20 с предварительно надетым на инструмент стопором. При проколе десны инструмент останавливается при достижении костной ткани, этот уровень отмечали стопором. Далее инструмент извлекали, укладывали на миллиметровую бумагу и делали несколько фотографий в режиме макросъемки. После чего, зная цену деления миллиметровой сетки на бумаге, вычисляли длину, измеренную инструментом на нескольких фотографиях (5-7 снимков), исходя из полученных результатов, вычисляли среднее арифметическое, которое наиболее точно отражало толщину десны пациента в исследуемом участке (далее - экспресс метод измерения толщины десны).

Эффективность и достоверность предложенного способа оценивали в эксперименте на десне 5 беспородных собак из клиники экспериментальной биологии и медицины Уральской Государственной Медицинской Академии. Кроме оценки эффективности клинического метода измерения толщины, задачей эксперимента являлся выбор наиболее оптимального метода тренировки десны для увеличения ее васкуляризации. На исследование на животном (собака) было получено разрешение этического комитета при УГМА.

Под внутривенной седацией и инфильтрационной анестезией зоны вмешательства собакам проводили тренировку десны в области клыков верхней и нижней челюстей. Тренировка десны заключалась в нанесении микронадрезов в собственной слизистой в зоне прикрепленной десны. Одну из зон дополнительно медикаментозно не обрабатывали (механическое раздражение или тренировка по первой методике), на другую зону далее накладывали лекарственную композицию (сочетанное воздействие механического раздражения и витаминной композиции или тренировка по второй методике). Процедуру тренировки лоскутов повторяли трехкратно с интервалом в 7 дней. Композицию применяли в указанных участках 2 раза в день в течении 4-х недель. Состав композиции: препарат «Веторон» - 10%, что соответствует содержанию витаминного комплекса (бета-каротин, витамин E, витамин C) в композиции - 1%, основа - кремнийорганический глицероидрогель состава:  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$  - 90% (далее - витаминная композиция). Через 28 день от начала тренировки забирали фрагменты десны для исследования путем тупого отслоения слизисто-надкостничного лоскута, после проведения разрезов до кости под инфильтрационной анестезией Ультракаином 1:200000 и внутривенной седацией. Фрагменты десны забирали из зон, подвергавшихся тренировке различными методами и из зоны без воздействия (препараты группы контроля).

Клинически толщину десны измеряли экспресс методом как до, так и после тренировки десны. После забора фрагментов десны из них готовили гистологические препараты по стандартной методике. Далее изучали полученные препараты при увеличении в 20, 100, 200, 400 раз и измеряли толщину десны при помощи окуляр-микрометра при увеличении в 31,25 раза.

#### Результаты исследования:

Экспресс-метод оценки толщины десны показал прирост толщины десны у животных после тренировки десны с помощью механического раздражения на 29,2% (0,415 мм), а при сочетанном воздействии механического раздражения и витаминной композиции

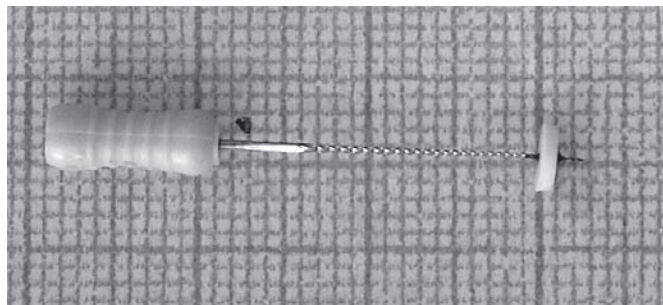


Рис. 1. Клиническое измерение толщины десны рекомендуемым методом. Толщина десны до тренировки у собаки номер 3, толщина десны 1,47 мм

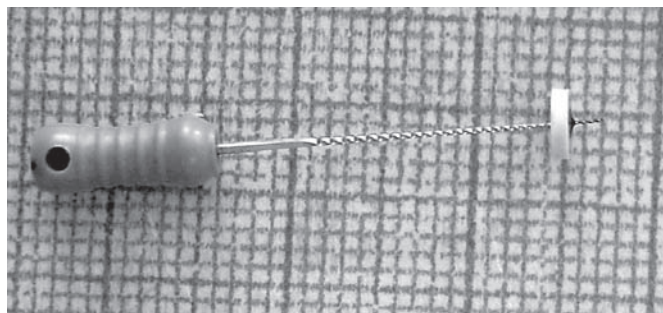


Рис. 2. Клиническое измерение толщины десны рекомендуемым методом. Толщина десны после тренировки по первой методике у животного номер 3, толщина десны 1,79 мм

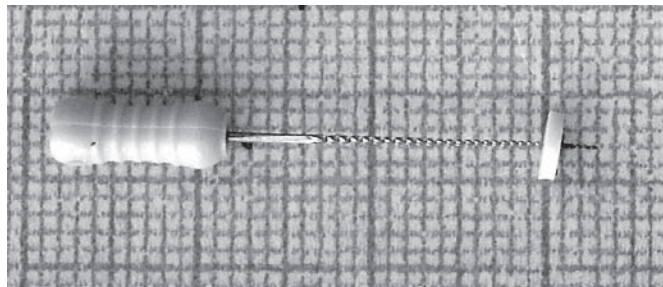


Рис. 3. Клиническое измерение толщины десны рекомендуемым методом. Толщина десны после тренировки по второй методике у животного номер 3, толщина десны 2,04 мм

- на 50,2% (0,649 мм) (рисунки 1,2,3).

Измерение толщины фрагментов десны, забранных у животных, то есть, использование пато-гистологического метода исследования показало прирост толщины десны после тренировки при механическом раздражении десны  $0,200 \pm 0,065$  мм (36,3%); при механическом раздражении в сочетании с нанесением витаминной композиции  $0,214 \pm 0,078$  мм (46,3%) (таблица 1, рисунки 4,5).

На рисунках 1-3 приведены результаты клинического измерения толщины десны экспресс методом до тренировки, после тренировки по первой методике (тренировка при помощи механического раздражения) и после тренировки по второй методике (тренировка при сочетанном воздействии механического раздражения и витаминной композиции). На рисунках 4, 5 – результаты измерения толщины десны при пато-гистологическом исследовании препаратов десны до тренировки и после тренировки по первой методике.

#### Обсуждение полученных результатов:

Анализ результатов структурных изменений, возникших при тренировке десны в эксперименте, показал, что: увеличилась толщина собственной пластинки слизистой десны; появилась дополнительная прослойка соединительной ткани, имеющей в своей основе каркас из коллагеновых волокон, что и было продемонстрировано при морфометрии в ходе пато-гистологического исследования. Результаты клинического определения толщины десны коррелируют с данными пато-гистологического метода, хотя и имеется некоторая разница в цифровом выражении прироста толщины десны.

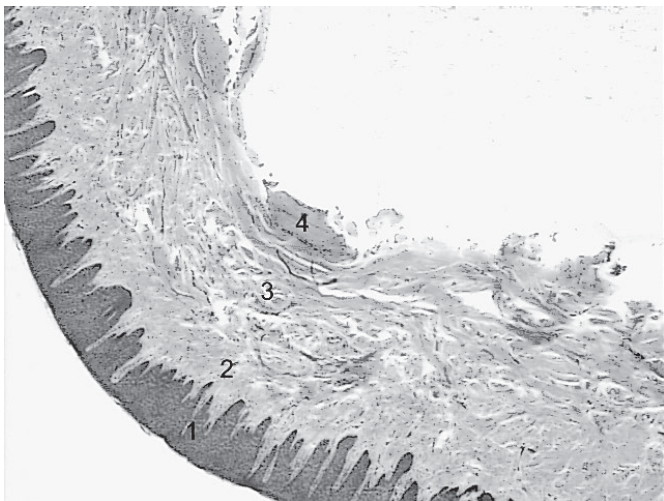


Рис. 4. Измерение толщины десны при пато-гистологическом исследовании, слизистая десны собаки без воздействия: 1 - многослойный плоский эпителий; 2 - сосочковый слой собственной пластинки десны; 3 - сетчатый слой собственной пластинки десны; 4 - фрагмент надкостницы; окр. г.-э., ув.200

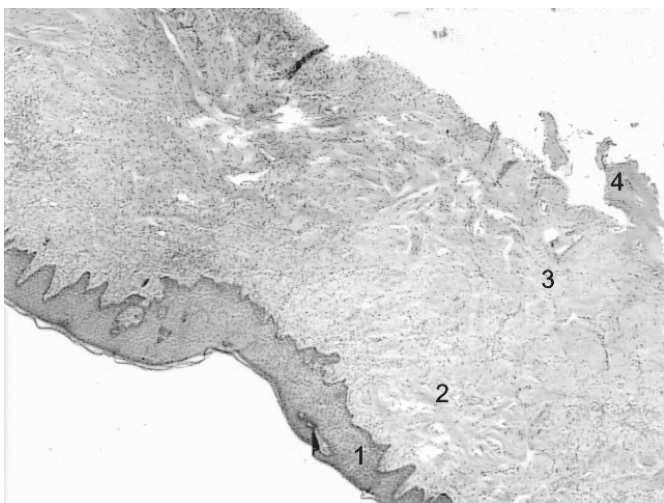


Рис.5. Измерение толщины десны собаки при патогистологическом исследовании, слизистая десны собаки через 28 дней от начала курса тренировки десны по первой методике: 1 - многослойный плоский эпителий; 2 - сосочковый слой собственной пластинки десны, 3 - сетчатый слой собственной пластинки десны. 4 - фрагмент надкостницы; окр. г.-э. ув. 200

Это различие можно объяснить как погрешностью измерений, при-  
сущей любой методике, так и индивидуальными особенностями  
толщины десны у животных (при измерении толщины можно ожи-  
дать, что симметричные участки челюстей будут показывать при-  
мерно одинаковую толщину десны, но при повышении точности из-  
мерений различия будут все более выражены). Кроме того, извест-  
но, что при подготовке материала для пато-гистологического иссле-  
дования меняются линейные размеры препарата. Однако, так как  
все фрагменты десны готовились по стандартной методике, то мож-  
но ожидать, что усадка препаратов коснулась их всех в равной мере.  
Таким образом, пато-гистологический метод позволяет с математиче-  
ской точностью соотнести между собой линейные размеры срав-  
няемых препаратов, и, хотя, абсолютные размеры отличаются от  
измеренных клиническим методом, но выявление тех же тенден-  
ций в ходе пато-гистологического измерения толщины, что и при  
клиническом измерении свидетельствует о достоверности предлага-  
емого клинического метода.

Таким образом, применение указанного способа измерения тол-  
щины десны решает поставленные задачи и может быть полезно  
при обследовании пациентов и документировании результатов об-  
следования десны перед проведением пластических операций на  
пародонте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вольф Г.Ф., Пародонтология, перевод с нем под. ред. проф.Г.М.Барера,/ Г.Ф.Вольф, Е.М., К.Г.Ратейцхак // -М.: Медпресс-информ, 2008. - 548с.
2. Грудянов А.И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, А.И.Ерохин.- М.: МИА, - 2006.- 128с.
3. Жданов Е.В. Анализ значения десневого фенотипа при выборе хирургического метода закрытия рецессии десны./ Е.В. Жданов, А.Ю. Февралева// Пародонтология, - 2006. - №1 (38); - С. 33-39.
4. Коен Э. Атлас косметической и реконструктивной пародонтологической хирургии: / Э. Коен, перевод А. Островский. - 2-е изд. - М.: Московские учебники, - 2003. - 416с.
5. Февралева А.Ю. Устранение рецессии десны / А.Ю. Февралева, А.Л. Давидян.- М.: Поли Медиа Пресс, - 2007.- 152с.
6. Carranza's clinical periodontology. - 10<sup>th</sup> ed./ [edited by] Michael G. Neuman, Genry H. Takei, Perry R. Klokkevold [et all.]. -China: - Saunders -Elsevier, - 2006.- 1286с.
7. Lorenzoni M. Dsthetische Implantologie — eine Symbiose aus Chirurgie, Parodontologie und Prothetik / M. Lorenzoni, G. Wimmer // Новое в стоматологии, - 2007. - № 5 (145); - С. 44-49.
8. Moawia M. The etiology and prevalence of gingival recession / Moawia M. Kassab, Robert E. Cohen // J. Of the American Dental Association. - 2003; -№134; - С.220-225.
9. The gingival biotype revisited: transparency of the periodontal probe through the gingival margin as a method to discriminate thin from thick gingiva. / T.De Rouck, R.Eghbali, K.Collays, H.De Bruyn, J.Cosyn // J. Clinical Periodontology, - 2009.-№ 36 (5); - С. 428-433.

*Smirnova S.S., Ron G.I., Valamina I.E.,  
Melnikova T.M., Khonina T.G., Chupakhin  
O.N., Isaykin A.I.*

### MODIFICATION OF CLINICAL METHOD OF GINGIVA THICKNESS MEASURING AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF ITS EFFICIENCY

#### Abstract.

It has been suggested a clinical gingiva thickness measuring modification. During the experiments in dogs' gingiva, the efficiency of the new clinical method has been proved as well as its reliability to measure gingiva thickness according to the hystologic examination with morphology.

**Key words:** measuring method of gingival thickness, gingiva thickening.

#### Авторская справка

Смирнова Светлана Станиславовна / Smirnova Svetlana S.\*

Ронь Галина Ивановна /Ron Galina I.\*

Хонина Татьяна Григорьевна/ Khonina Tatiana G.\*\*

Чупахин Олег Николаевич/Chupakhin Oleg N.\*\*

Исайкин Анатолий Иванович / Isaykin Anatoly I.\*

Валамина Ирина Евгеньевна /Valamina Irina E.\*

Мельникова Татьяна Михайловна/ Melnikova Tatiana M.\*

\* - ГОУ ВПО Уральская Государственная Медицинская Академия Росзддра, Екатеринбург, The Ural State Medical Academy, Russia, Ekaterinburg

\*\* - Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН, Екатеринбург Postovsky Institute of Organic Synthesis, Russian Academy of Sciences, Ural Branch, Ekaterinburg

Россия, 620028, г.Екатеринбург ул. Татищева д. 92 кв. 9  
Russia, 620028, Ekaterinburg of street of Tatischev, 92 sq. 9  
e-mail: [suita777@mail.ru](mailto:suita777@mail.ru)



*Черемискин В.П.*  
**НОВЫЕ ПУТИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕРОДОВЫХ  
 ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Федерального агентства  
 по здравоохранению и социальному развитию, г. Пермь

**Резюме**

Проведено определение уровня прокальцитонина в крови у 16 женщин с сепсисом, у 92 женщин с послеродовым эндометритом и у 45 женщин контрольной группы. Выявлена достоверность вышеуказанного теста в диагностике послеродового эндометрита, ранних форм акушерского послеродового сепсиса и подтверждения тяжелого сепсиса и СПОН. Показана эффективность определения уровня прокальцитонина в крови у рожениц, как одного из маркеров SIRS инфекционного происхождения в осложненном течении пуэрперии. Дана рекомендация по более широкому внедрению в практику акушеров-гинекологов определения уровня PCT иммуно-хроматографическим экспресс-методом, который проводится непосредственно у постели больного и не требует наличия лаборатории, что особенно ценно в urgentных ситуациях.

**Ключевые слова:** эндометрит, прокальцитонин, сепсис, ССВО.

**Введение.** Своевременная диагностика и эффективное лечение локализованных форм пуэрперальной инфекции, в первую очередь послеродового эндометрита (ПЭ), несомненно, являющаяся действенным резервом в снижении частоты генерализованных форм данной патологии и в конечном итоге позволяют снизить материнскую смертность и заболеваемость при развитии гнойно-септических заболеваний (ГСЗ) после родов и кесарева сечения [1]. Б.Л. Гуртовой с соавт. отмечают, что клиническая картина ПЭ включает в себя:  $t^{\circ}37,5-39,0$ ; болезненность при пальпации и субинволюцию матки, изменение характера лохий. После кесарева сечения наблюдается преимущественно тяжелая форма ПЭ [2, 3]. В.Н. Серов с соавт. в своих клинических наблюдениях считают, что в последние годы часто клиническая картина заболевания не отражает тяжести состояния роженицы, при легкой форме возможна быстрая генерализация инфекции [4]. В 1991г. на Чикагской согласительной конференции Американского общества пульмонологов и Общества медицины критических состояний (ACCP/SCCM) была сформирована концепция патогенеза сепсиса, основанная на синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) (systemic inflammatory response syndrome - SIRS). В свете данной концепции сепсис является системной воспалительной реакцией, которая развивается в ответ на бактериальную агрессию и клинически диагностируется по наличию как минимум двух из возможных четырех критериев (гипер- или гипотермия – выше  $38^{\circ}\text{C}$ , ниже  $36^{\circ}\text{C}$ , тахикардия свыше 90 ударов в 1 мин, тахипное более 20 дыхательных движений в 1 мин, лейкоцитоз более  $12 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопения менее  $4 \times 10^9/\text{л}$ ). Поскольку пусковые механизмы ССВО при сепсисе, массивной кровопотере, тяжелом гестозе, оперативном вмешательстве принципиально различаются между со-

бой, предлагается выделять ССВО инфекционного и неинфекционного генеза [4]. Особенности современного течения послеродовых ГСЗ требуют нового подхода как к диагностическому (с внедрением новых критериев), так и к лечебному процессу.

**Цель исследования**

Дать оценку определения уровня прокальцитонина в крови в комплексной диагностике послеродовых ГСЗ и разработать алгоритм дифференциального диагноза послеродового эндометрита и сепсиса.

**Материалы и методы**

Основную группу составили 108 рожениц с послеродовыми ГСЗ (16 женщин с послеродовым сепсисом (основная группа А), 92 женщины с послеродовым эндометритом (основная группа В)), контрольную группу составили 45 рожениц с неосложненным послеродовым периодом (Перинатальный центр Пермской краевой клинической больницы, 2003-2008 гг.). Обе группы были сопоставимы по возрасту, паритету и имели существенные различия по сопутствующей экстрагенитальной патологии (достоверно больше в основной группе  $p < 0,05$ ), осложнениях беременности и родов (достоверно больше в основной группе  $p < 0,05$ ). В обследуемых группах проведены клинические методы обследования: гемограмма, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, определение прокальцитонина, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу [1]. Уровень прокальцитонина (PCT) определяли полуколичественным методом с помощью тест-систем иммуно-хроматографическим экспресс-методом (BRAHMS) [5, 6]. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Excel, сравнение данных между группами проводилось с применением критерия Student.

**Результаты и обсуждение**

При обследовании рожениц основной группы диагноз ПЭ определяли по наличию хотя бы двух симптомов из трех (гипертермия более  $37,5^{\circ}\text{C}$ , болезненность матки при пальпации и патологический характер лохий). Интоксикационный синдром и нарушение функции паренхиматозных органов потребовали введения в диагностический процесс дополнительных критериев, таких как определение уровня PCT, как специфического маркера ГСЗ, для дифференцировки локального и генерализованного процессов. Лабораторные тесты, проведенные у женщин основной и контрольной групп, представлены в таблице 1.

Достоверная разница ( $p < 0,05$ ) у рожениц основной группы А по отношению к контрольной наблюдалась в количестве тром-

Таблица 1

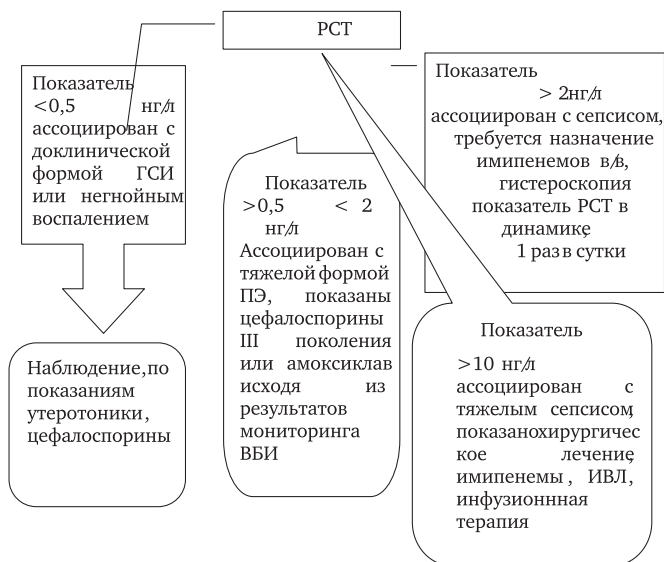
Результаты лабораторные тесты в исследуемых группах

| Лабораторные критерии             | Осн. группа А n=16 (сепсис) | Осн. группа В n=92 (эндометрит) | Контрольная группа n=45 |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Эритроциты ( $10^{12}/\text{л}$ ) | Me 2,8[2,5;3,0]             | Me 3,2[2,9;3,6]                 | Me 3,4[2,9;4,1]         |
| Гемоглобин г/л                    | Me 78[73;82] **             | Me 85[82;95]                    | Me 98 [90;132]          |
| Лейкоциты ( $10^9/\text{л}$ )     | Me 15,4[2,1;35,0]**         | Me 13,2[7,5;20,5]               | Me 10,2[7,5;15,5]       |
| Тромбоциты ( $10^9/\text{л}$ )    | Me 120[100;145]* **         | Me 175[120;230]                 | Me 163[120;230]         |
| Протеинемия г/л                   | Me 48[42;52]                | Me 63[55,1;69,9]                | Me67[55,1;59,9]         |
| AST ммоль/л                       | Me 0,5[0,48;0,61]           | M 0,35[0,47;0,27]               | Me 0,3[0,47;0,27]       |
| ALT ммоль/л                       | Me 0,7[0,64;0,78]           | Me 0,5[0,47;0,62]               | Me 0,5[0,47;0,62]       |
| Альфа-амилазаед                   | Me 106[90;125]* **          | Me 34,5[26;40]                  | Me 24,5[16;40]          |
| Креатинин мкмоль/л                | Me 153[103;180]* **         | Me 86 [66;101]                  | Me 66 [46;91]           |
| Лейкоцитарный индекс интоксикации | 6,3 $\pm$ 0,37              | 3,2 $\pm$ 0,18                  | 1,4 $\pm$ 0,24          |
| Прокальцитонин нг/л               | > 2* **                     | От 0,5 до 2                     | <0,5                    |

Примечание\* -  $p < 0,05$  достоверная разница между основной группой А и основной группой В, \*\* -  $p < 0,05$  достоверная разница между основной группой А и контрольной группой



## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИТА И СЕПСИСА С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА (РСТ)



боцитов, протеинемии, уровне панкреатической амилазы, креатинина, ЛИИ и уровня РСТ только у женщин с сепсисом. Из них, у 10 женщин уровень РСТ был  $> 10$  нг/л, что подтверждало наличие сепсиса в сочетании с синдромом полиорганной недостаточности и послужило показанием к хирургической санации очага инфекции. У 6 больных этой подгруппы, уровень РСТ которых составил от 2 до 10 нг/мл, была возможность консервативного лечения, они получили комбинированную антибиотикотерапию (цефалоспорины, аминогликозиды и имидазолы) либо монотерапию (карбапенемы, имипенемы) в сочетании с местным лечением инфекции в матке, что позволило сохранить репродуктивную функцию у данной группы женщин.

Не было достоверной разницы у рожениц с сепсисом и ПЭ по уровню лейкоцитов в крови, при этом у септических рожениц лейкоцитоз имел диапазон от  $2,1$  до  $35,0 \times 10^9$ /л. При сравнении показателей у женщин с ПЭ и контрольной группой достоверная разница ( $p < 0,05$ ) была только в показателях ЛИИ и уровнях РСТ (смотри таблицу 1).

Следует отметить, что у женщин основной группы наличие сепсиса подтверждалось наличием лихорадки, тахикардии, как высоким лейкоцитозом, так и лейкопенией, а также уровнем РСТ, который неизменно у всех рожениц был более 2 нг/л и ЛИИ более 5,93 ( $6,3 \pm 0,37$ ). У женщин с ПЭ отмечалась гипертермия ( $> 38^\circ\text{C}$ ) и лейкоцитоз с медианой  $13,2[7,5;20,5] \times 10^9$ /л, другие признаки SIRS отсутствовали, при этом уровень РСТ (от 0,5 до 2 нг/л) подтверждал наличие локального очага послеродовой инфекции (матка) и умеренного токсического синдрома (ЛИИ -  $3,20 \pm 0,18$ ). Все вышеуказанное послужило поводом к созданию диагностического алгоритма ГСЗ. Алгоритм целесообразно использовать в группе рожениц, имеющих два и более симптома: температура  $> 37,5^\circ\text{C}$ , патологический характер лохий, болезненность матки, субинволюция матки, лейкоцитоз, лейкопения (схема 1).

Вышеуказанный диагностический алгоритм позволяет правильно организовать лечебную и хирургическую тактику при послеродовых ГСЗ.

По диагностическому тесту определения прокальцитонина получена приоритетная справка на патент № 2007137618 от 10.10.2007. «Способ определения степени тяжести послеродовых гнойно-септических заболеваний».

### Выводы

1. Определение уровня прокальцитонина в крови является наиболее точным критерием выявления у рожениц локального очага послеродовой инфекции в сочетании с клиническими данными (например, послеродовой эндометрит, тяжелая форма), а также определения сепсиса с моноорганной недостаточностью.

2. Выявление ранних стадий послеродового сепсиса (с моноор-

ганной недостаточностью) позволяет более эффективно использовать антибактериальную комбинированную и монотерапию для эрадикации возбудителя в крови и очаге инфекции и в итоге сохранить репродуктивную функцию у рожениц.

3. Полученные результаты исследований позволяют рекомендовать определение уровня прокальцитонина в крови у рожениц как дифференциальный диагностический тест для подтверждения тяжелого послеродового эндометрита и сепсиса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П. Клинико-патогенетическое значение общих и местных факторов защиты и повреждения при эндометрите после операции кесарева сечения/ Ю.П. Вдовиченко/Акушерство и гинекология. - 1991. - №7 - С.24-28.
2. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии /Б.Л. Гуртовой., В.И. Кулаков., С.Д. Воропаева/- М.: Триада-Х, 2004. - 176с.
3. Гуртовой Б. Л., Ванько Л.В., Касабулатов Н.М., и др. Клинико-иммунологические особенности рожениц с послеродовым эндометритом/ Б.Л. Гуртовой., Л.В. Ванько., Н.М. Касабулатов /Акушерство и гинекология. - 2006. - №1. - С.30-34.
4. Серов В.Н., Хонина Н.А., Дробинская А.Н. и др. Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией./ В.Н.Серов , Н.А.Хонина ,А.Н. Дробинская / Акушерство и гинекология - 2006. - №2. - С.36-41.
5. Meisner, Michael. PCT, Procalcitonin – a new, innovative infection parameter/ Meisner, Michael /Berlin : Brahms Diagnostica, -1996. – P. 3-41.
6. O'Connor. E. B., Venkatesh B., Lipman J., et al. Procalcitonin in Critical Illness./E. B. O'Connor. , B.Venkatesh ,J. Lipman , / Critical Care and Resuscitation. – 2001. - №3. - P.236-243.

## Cheremiskin V.P NEW WAYS FOR DIAGNOSIS OF POSTNATAL SEPTIC DISEASES

### Abstract.

Determination of blood procalcitonin level in 16 women with sepsis, 92 women with postnatal endometritis and 45 control ones was performed. Reliability of the given test in diagnosis of postnatal endometritis, early forms of obstetric postnatal sepsis and severe sepsis was revealed. Efficiency of determining blood procalcitonin level as one of infectious SIRS markers in complicated puerperium course was demonstrated. Recommendations on the widest introduction of RST level assessment by means of immunochromatographic express method into practice of obstetrics and gynecologists were given. The procedure is fulfilled directly near the patient's bed without laboratory conditions that is especially valuable in urgent cases.

**Keywords:** endometritis, procalcitonin, sepsis, SIRS

### Авторская справка

Черемискин Владимир Павлович / Cheremiskin V.P.  
ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию  
Perm State Medical Academy, Department of Obstetric and Gynecology  
e-mail: rektor@psma.ru  
614000. Россия, г. Пермь. Ленинский район ул. Пушкина д.85.  
85, Pushkin's street, Lenin area, Perm, Russia, 614000

Макеев О.Г., Кацнельсон Б.А., Ошурков П.А., Минин В.В., Довженко Е.И., Буханцев В.А.,  
Ванчугова Н.Н., Гаврилов И.В.

## ПОВРЕЖДАЮЩИЙ ЭФФЕКТ МОНАЦИТОВОГО КОНЦЕНТРАТА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА МОДЕЛИ КРЫС

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, ФГУН ЕМНЦ Профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий Роспотребнадзора, ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург

### Резюме

Исследование продемонстрировало ДНК-повреждающий эффект однократного интратрахеального введения мелкодисперсной фракции монацита и способность препарата полиненасыщенных жирных кислот к репаративному/антимутагенному действию в модельном эксперименте на экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** монацит, ДНК, полиненасыщенные жирные кислоты, репарация, антимутагены.

### Введение

После взрывов первых атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки в СССР были интенсифицированы поиски урановых и ториевых руд. В этот период СССР начал создавать стратегические запасы монацитового концентрата (МК) с целью последующего выделения из него тория для производства ядерных зарядов [4; 11].

Однако в процессе исследований свойств тория как расщепляющегося материала оказалось, что его использование сталкивается с неразрешимыми техническими трудностями, исключающими использование тория в топливном цикле. Поэтому в стране остались невостребованными значительные запасы естественного торий-содержащего минерального сырья монацита, 82 тыс. тонн которого в течение многих лет складированы в деревянных и металлических ангарах в 10 км от г. Красноуфимска Свердловской области [4; 11].

Химический состав монацита определяется его происхождением. Сумма редкоземельных оксидов в нем составляет 55-74% (главным образом церия, лантана, неодима), а также иттрия и элементов иттриевой группы от 1-3% до 4-8% [2]. Содержание оксида фосфора ( $P_2O_5$ ) колеблется в пределах 18,4 — 31,5% [22]. Радиоактивные свойства МК определяются наличием природных радионуклидов: тория ( $^{232}Th$ ) и урана ( $^{238}U$  и  $^{235}U$ ), а также дочерних продуктов их распада. Суммарная активность цепочки складированного под Красноуфимском МК составляет по  $^{232}Th$  –  $1,61 \cdot 10^{14}$  Бк,  $^{238}U$  –  $2,83 \cdot 10^{13}$  Бк,  $^{235}U$  –  $1,02 \cdot 10^{12}$  Бк [2; 11].

В связи с неудовлетворительным техническим состоянием базы хранения МК [4] существует вероятность его ветрового разноса, создающая определенный риск для здоровья обслуживающего персонала и местного населения [4; 11].

**Цель исследования:** оценка возможного ДНК-повреждающего действия монацита на модели крыс и испытание средства для коррекции его негативного эффекта.

### Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служила периферическая кровь 33 инбредных белых крыс-самцов, весом 150-220 г. Активность использованного в эксперименте МК составляла 218-230 Бк/г. МК содержал от 5 до 25 % тория и от 0,2 до 4 % урана, а так же оксиды скандия, лютеция, лантана, церия, тербия, европия, гольмия и др. Растиртый до состояния мелкодисперсной пыли монацитовый песок вводили интратрахеально однократно в виде взвеси, содержащей 50 мг пыли в 1 мл стерильного физиологического раствора. Подопытных животных умерщвляли быстрой декапитацией спустя 6 месяцев от момента введения песка.

Для коррекции повреждений, вызванных воздействием МК, подопытным животным вводили препарат «Эйкозавитол», представляющий собой комплекс полиненасыщенных жирных кислот классов  $\omega 3$  и  $\omega 6$  (99%) и  $\alpha$ -токоферола (1%). Препарат вводили внутривентрикулярно в дозе 1 мл на особь ежедневно, в течение шести месяцев.

Экспериментальные животные были разделены на три группы:

- 1 группа – интактный контроль (10 крыс);
- 2 группа – животные, подвергшиеся воздействию монацитового песка (11 крыс);

3 группа – животные с воздействием монацитового песка и получавшие препарат «Эйкозавитол» (12 крыс).

Для оценки эффективности препарата использовали метод ДНК-комет [1]. Метод позволяет определить процентное соотношение клеток разной степени повреждения ДНК в исследуемом образце посредством электрофореза в агарозном геле.

Кометы анализировали под флуоресцентным микроскопом. Исследовали по 100 клеток, в которых оценивалась степень распределения ДНК в относительных единицах распределения ДНК в кометах, с определением соотношения между «ядром» и «хвостом».

Визуально клетки относили к 5 классам: класс С1 практически неповрежденные клетки (менее 5% ДНК в «хвосте»); класс С2 низкий уровень повреждения (5-20%); класс С3 средний уровень повреждения (20-40%); класс С4 высокий уровень повреждения (40-95%); класс С5 полностью поврежденные клетки (> 95%).

Для оценки действия монацитового песка на генетический аппарат клеток и активности ДНК-репаративной системы применялся метод анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов – ПДАФ-анализ [8; 9; 14]. Используемая методика позволяет не только количественно определить степень фрагментации ДНК и, тем самым, генотоксичность повреждающих агентов, но и антимутагенный эффект применяемого препарата.

Исследовали лейкоциты цельной крови, разделяемые в фиколивероградином градиенте по стандартной методике. Выделение ДНК из клеток и плазмы производилось по методу фенольной депротенинизации.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) применяли в нашей модификации, повышающей чувствительность ПЦР в 8-10 раз [14]. Для постановки реакции использовали специфические праймеры и нуклеотиды (dCTP, dATP, метил-dTTP), меченые тритием. Полученный амплификат был разделен в процессе горизонтального агарозного гелеэлектрофореза в ТАЕ-буфере при 100 В в течении 15 мин [16].

По окончании электрофореза гелевые пластины разделяли на дорожки, каждая из которых была разрезана на участки. Полученные фрагменты геля помещали во флаконы, содержащие 3.0 мл абсолютного изопропанола. После экстракции из геля меченых амплифицированных фрагментов, во флаконы добавляли простой толуоловый синтилятор (6.0 мл). Регистрация результатов производилась на автоматическом жидкостном сцинтилляционном счетчике «Бета-2» (эффективность счета по  $^3H$  56%).

Для оценки результатов нами используется значение соотношения хвостовой и суммарной частей в рамках одной группы коэффициент фрагментации ДНК ( $K_{фр}$  = Активность хвостовой части / Суммарная активность хвостовой и ядерной частей Ч 100%) [8].

С целью определения ряда биохимических показателей исследовали плазму крови животных. Определяли индуцированную перекисью водорода хемиллюминесценцию (люминометр-фотометр Lucy 3 Anthos Labtec Instruments, Австрия). Результаты получали в виде графика зависимости интенсивности свечения от времени. Учитывался показатель светосуммы ХЛ, который отражает соотношение в образце про- и антиоксидантов, а также уровень свечения образца в каждый момент времени (скорость рекомбинации свободных радикалов) [13].

Дополнительно проводилось определение концентраций возможных субстратов ХЛ, таких как общий белок, холестерин (ХС), триглицериды (ТГ). Биохимический анализ плазмы крови осуществлялся на анализаторе Chem Well (Combi, США). Данные показатели применяли для расчета истинной ХЛ [6].

Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 с применением методов статистического оценивания [10] путем учета контроля качества [10] и сравнения

средних значений нескольких малых выборок из генеральной совокупности в рамках критерия точной вероятности Фишера [5].

### Результаты исследования и их обсуждение

При использовании метода ДНК-комет было выявлено, что в лимфоцитах периферической крови интактной группы крыс, не подвергавшейся воздействию монацитового песка и не принимавших препарат эйкозавитол, наблюдается преобладание практически неповрежденных клеток (С1)  $50,2 \pm 3,1\%$  и клеток, имеющих низкий уровень повреждения ДНК (С2)  $29,5 \pm 4,55\%$ . В группе крыс, подвергшейся запылению монацитовым песком, по сравнению с интактной группой, наблюдается смещение количества поврежденных клеток в направлении среднего (С3)  $28,27 \pm 2,54\%$  и высокого (С4) —  $35,73 \pm 3,8\%$  уровня повреждения ДНК, а также в класс полностью поврежденных клеток (С5)  $17,64 \pm 2,87\%$  (таблица 1).

Таблица 1

Распределение повреждений ДНК по классам комет (в %, М±т) в лимфоцитарной фракции периферической крови крыс (n=33).

| Классы | Исследуемые группы животных |                       |                        |
|--------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
|        | 1                           | 2                     | 3                      |
| С1     | $50,20 \pm 3,10^*$          | $9,09 \pm 1,89^{**}$  | $9,41 \pm 4,13^{**}$   |
| С2     | $29,50 \pm 4,55^*$          | $9,27 \pm 1,57^{**}$  | $33,33 \pm 5,21^*$     |
| С3     | $19,70 \pm 4,43^*$          | $28,27 \pm 2,54^{**}$ | $32,75 \pm 3,63^{**}$  |
| С4     | $0,20 \pm 0,84^*$           | $35,73 \pm 3,80^{**}$ | $17,08 \pm 6,95^{***}$ |
| С5     | $0,40 \pm 1,03^*$           | $17,64 \pm 2,87^{**}$ | $7,41 \pm 4,78^{***}$  |

\* p < 0,05 по сравнению со 2 группой

\*\* p < 0,05 по сравнению с 1 группой

Показатели группы крыс, получавших в целях профилактики генотоксических эффектов монацитового песка эйкозавитол (3 группа) характеризуются положительным эффектом. Последний выражается в увеличении доли клеток с минимальными повреждениями ДНК (С2) — с  $9,27 \pm 1,57\%$  до  $33,3 \pm 5,21$  и уменьшении клеток с полностью поврежденной ДНК (С5) — с  $17,64 \pm 2,87\%$  до  $7,41 \pm 4,87\%$ , а также клеток, имеющих средний и высокий уровень повреждения ДНК (С4) — с  $35,73 \pm 3,8\%$  до  $17,08 \pm 6,95\%$ .

Таблица 2

Распределение повреждений ДНК по классам комет (в %, М±т) моноцитарной фракции периферической крови крыс (n=33).

| Классы | Исследуемые группы животных |                       |                        |
|--------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
|        | 1                           | 2                     | 3                      |
| С1     | $50,30 \pm 5,34^*$          | $0,36 \pm 1,35^{**}$  | $8,33 \pm 2,61^{***}$  |
| С2     | $30,40 \pm 4,13^*$          | $8,64 \pm 4,13^{**}$  | $24,50 \pm 3,46^*$     |
| С3     | $9,50 \pm 4,83^*$           | $27,45 \pm 4,68^{**}$ | $42,25 \pm 2,97^{***}$ |
| С4     | $9,50 \pm 6,06^*$           | $35,09 \pm 4,14^{**}$ | $16,50 \pm 4,13^*$     |
| С5     | $0,30 \pm 1,35^*$           | $28,45 \pm 4,85^{**}$ | $8,42 \pm 3,13^{***}$  |

\* p < 0,05 по сравнению со 2 группой

\*\* p < 0,05 по сравнению с 1 группой

При сравнении данных распределения лимфоцитов и моноцитов по классам повреждения ДНК наблюдается процентное увеличение моноцитарных клеток с различными степенями повреждения ДНК в каждой группе крыс (С3, С4, С5) на 10 – 15% и снижение практически неповрежденных и малоповрежденных клеток (С1, С2) на 5 – 15% (таблица 2). Последнее указывает на преимущественное повреждение моноцитов-макрофагов, фагоцитирующих введенный дисперсный монацитовый песок.

Таблица 3

Коэффициенты фрагментации ДНК лимфоцитов крови по экспериментальным группам (n=33).

| Кфр | Исследуемые группы животных |                       |                        |
|-----|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
|     | 1                           | 2                     | 3                      |
| Кфр | $0,17 \pm 0,009^*$          | $0,25 \pm 0,013^{**}$ | $0,20 \pm 0,010^{***}$ |

\* p < 0,05 по сравнению со 2 группой

\*\* p < 0,05 по сравнению с 1 группой

Результаты исследования степени фрагментации образцов ДНК лимфоцитов периферической крови представлены в таблице 3. В интактной группе коэффициент фрагментации составил  $0,17 \pm 0,009$ . В группе крыс, подвергавшихся заправке монацитовым песком, коэффициент фрагментации ДНК определен как  $0,25 \pm 0,013$ , что указывает на

генотоксический эффект монацитового песка. В третьей группе крыс, подвергавшихся заправке монацитовым песком на фоне приема эйкозавитола, коэффициент фрагментации составил  $0,20 \pm 0,010$  (снизились в 1,25 раза).

Важным наблюдением, следующим из полученных данных, можно считать задействованность в процессе повреждения не только моноцитов, фагоцитирующих фрагменты монацитового песка, но и лимфоцитов, обеспечивающих механизмы иммунной защиты. Косвенным подтверждением последнего может служить наличие значительной доли крыс, получивших монацитовый песок, с гнойными осложнениями в легких, результаты исследования которых были исключены из исследуемой выборки ввиду «выпадающих» результатов.

Выполненное исследование позволяет сделать вывод о целесообразности использования эйкозавитола, продемонстрировавшего репаративный эффект в отношении ДНК.

Препарат эйкозавитол, за счет увеличения доли ПНЖК в липидной части мембран, повышает их текучесть (лабильность) и, тем самым, увеличивает их резистентность. Возможным механизмом повышения резистентности, вероятно, является способность ПНЖК к изменению конформации ДНК (переход В-Z) и, за счет этого – к усилению репарации радиационных повреждений, обусловленных запылением монацитовым песком [10].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что как полуквантитативный, так и количественный методы оценки повреждения ДНК указывают на генотоксический эффект монацита и, как следствие – на его способность вызывать комплекс заболеваний, связанных с повреждением генома клеток. В свою очередь, применение эйкозавитола может рассматриваться в качестве биопрофилактического средства для нивелирования генотоксичности монацитового песка.

Значения, полученные при исследовании хемилюминесценции плазмы крови по экспериментальным группам, представлены в таблице 4.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что уровень хемилюминесценции (ХЛ) в отношении характера действия монацитового песка и исследуемого репарата является недостаточно обоснованным, поскольку период существования свободных радикалов обычно ограничивается сотыми долями секунды, а определение значения ХЛ обычно отсрочено от времени забора биологического образца на различный временной период. Вероятно, показатель ХЛ плазмы в исходном виде может свидетельствовать лишь о процессах, произошедших в исследуемом организме к моменту изъятия образца крови.

Таблица 4

Результаты измерения индуцированной хемилюминесценции плазмы крови крыс и расчетные показатели по экспериментальным группам (n=33).

|  | Исследуемые группы животных |                           |                             |
|--|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|  | 1                           | 2                         | 3                           |
| Хемилюминесценция                                  | $0,230 \pm 0,01^*$          | $0,132 \pm 0,01^{**}$     | $0,158 \pm 0,01^{***}$      |
| Истинная ХЛ (с учетом всех показателей)            | $0,23 \pm 0,01^*$           | $0,074549 \pm 0,004^{**}$ | $0,1636328 \pm 0,008^{***}$ |
| Уровень повреждения мембран клеток (в частях от 1) | 0*                          | $67,58738 \pm 3,38^{**}$  | $28,855287 \pm 1,44^{***}$  |

\* p < 0,05 по сравнению со 2 группой

\*\* p < 0,05 по сравнению с 1 группой

Для определения значений истинной ХЛ плазмы крови были произведены математические вычисления по предложенному ранее алгоритму [6]. Расчетные значения ХЛ, по-видимому, более точно отражают состояние организма экспериментальных животных (Табл. 4).

Результаты анализа показателей истинной ХЛ свидетельствуют о выраженном негативном воздействии мелкодисперсной взвеси монацитового песка, заключающемся в способности активировать процессы перекисного окисления и приводить к нарушению целостности мембран клеток. При этом верифицируется способность эйкозавитола тормозить процессы ПОЛ, восстанавливая поврежденные мембраны (на 67,59%; 3 группа).

Негативное действие монацитового песка может быть связано с возможностью возникновения пневмокониозов, характеризующихся развитием диффузного интерстициального фиброза [7; 12]. При этом механизм развития пневмокониозов, обусловленных вдыханием монацитарной пыли, имеет ряд особенностей. Так, в отличие от других индукторов пневмокониозов, монацитарная пыль может вызывать заболевание уже при однократной ее аспирации с наибольшей выражен-



ностью и ускоренным формированием интерстициального фиброза легких по сравнению с известными пылевыми поллютантами [7]. Вероятно механизм фиброза связан с радиоактивностью монацитовый пыли, которая усиливает пролиферацию клеток соединительной ткани и образование коллагеновых и эластических волокон.

#### Выводы

1. Мелкодисперсная фракция взвеси монацитового песка, использованная в модельном эксперименте, при внутрибронхиальном введении обладает генотоксическим эффектом, проявляющимся увеличением фрагментации ДНК.

2. Патогенное действие взвеси монацитового песка не ограничивается исключительно местом его введения (легкие), о чем свидетельствует высокая фрагментация ДНК лимфоцитов клеток, прямо не вовлеченных в процесс фагоцитоза.

3. В качестве наиболее вероятной транспортной системы частиц монацитового песка может рассматриваться система фагоцитирующих мононуклеаров, распределяющая патогенный агент по организму. Об этом свидетельствует наиболее выраженная фрагментация ДНК моноцитов у крыс, подвергшихся затравке монацитовым песком, по сравнению с лимфоидными клетками тех же крыс.

4. Препарат «Эйкозавитол» обладает антимуtagenным/репарагенным эффектом, что находит отражение в снижении повреждения ДНК при использовании препарата на фоне запыления монацитовым песком, что свидетельствует о целесообразности его применения с целью коррекции ДНК-повреждающего эффекта монацита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Р.М. Применение метода ДНК-комет для оценки генотоксических эффектов в группах риска / Р.М. Арутюнян, Г.Г. Оганесян, А.К. Нерсисян // Вестник РАМН, 2001. – №10. С. 84-88.

2. Баженов В.А. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества. [Текст] / В.А. Баженов, Л.А. Булдаков, И.Я. Василенко; Справ. изд. Под ред. Филатова В.А. и др. Л.: Химия, 1990. 464 с.

3. Бюллетень изобретений РФ, №14 от 20.05.2009, патент № 2355408 «Профилактически-лечебное антимуtagenное средство и способ его применения» / О.Г. Макеев, И.Х. Измайлов, В.А. Буханцев, Е.С. Куликов, А.А. Тарасевич, С.В. Костюкова.

4. Доклад Директора ОГУ «УралМонацит» А.А. Михеева на научно-практической конференции «Первый этап реализации концепции «Сбережение населения Свердловской области на период до 2015 года». Итоги. Проблемы. Перспективы», г. Каменск-Уральский 15.12.2005г.

5. Закс Л. Статистическое оценивание [Текст] / Л. Закс; Пер. с нем. В.Н. Варыгина. Под ред. Ю.П. Адлера, В.Г. Горского. М.: Статистика, 1976. 598 с. с ил.

6. Измайлов И.Х. Оценка возможности анализа результатов измерения индуцированной хемиллюминесценции как показателя уровня повреждения мембран клеток организма / Вестник Уральской медицинской академической науки // И.Х. Измайлов, О.Г. Макеев, П.А. Ошурков, В.А. Буханцев, Н.Н. Ванчугова, С.В. Костюкова. Екатеринбург, 2009. № 2 (25). С. 322-323.

7. Кацнельсон Б.А. Пневмокопозис: патогенез и биологическая профилактика. [Текст] / Б.А. Кацнельсон, О.Г. Алексева, Л.И. Привалова, Е.В. Ползик. Екатеринбург: Уро РАН, 1995. 325 с.

8. Кацнельсон Б.А. Экспериментальное испытание комплекса средств биологической защиты организма от канцерогенного действия комбинации экотоксикантов [Текст] / Б.А. Кацнельсон, О.Г. Макеев, Т.Д. Дегтярёва, Л.И. Привалова, В.А. Буханцев, С.А. Денисенко, Т.В. Слышкина, Н.П. Макаренко, И.Х. Измайлов и др. // Токсикологический вестник. Москва, №3, 2007. С. 15-20.

9. Концепция действия малых доз ионизирующей радиации и ее использование для трактовки медико-биологических последствий проживания населения на территориях с высоким уровнем радиационного фона. [Текст] / О.Г. Макеев, И.Х. Измайлов, А.А. Тарасевич, С.В. Костюкова, А.П. Ястребов, М.Э. Бураев, П.С. Зубанов, А.И. Улыбин, В.А. Буханцев и др. // Вестник УГМА. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2005, №13, С. 47-65.

10. Макеев О.Г. Роль простагландинов в механизмах регуляции кровотока при экстремальных воздействиях на организм. Автореф. дисс. докт. мед. наук. 1993. 36 с.

11. Радиоактивные беды Урала. [Текст] / В.И. Уткин, М.Я. Чеботина, А.В. Евстигнеев, А.А. Екидин, Е.Н. Рыбаков, А.В. Трапезников, В.А. Щапов, А.К. Юрков. Екатеринбург, Уро РАН, 2000. 93 с.

12. Руководство по профессиональным болезням / Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: Медицина, том II, 1983.-384 с. ил.

13. Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. [Текст] / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. 220 с.: ил.

14. Katsnelson B.A., Makeev O.H., Kochneva N.I., Privalova L.I., Degtyareva T.D., Bukhantsev V.A., Minin V.V., Beresneva O.Yu., Slyshkina T.V., Kostyukova S.V., Kulikov E.S., Dovzenko E.I. Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effects of a combination of ecotoxins. //Central European J. Occup. and Environm. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 251-264.

Makeev O.G., Katsnelson. B.A., Oshurkov P.A.,  
Minin V.V., Dovzhenko E.I., Bukhantsev V.A.,  
Vanchugova N.N., Gavrilov I.V.

## DAMAGING EFFECT MONACITE OF THE CONCENTRATE AND ITS CORRECTION WITH USE OF THE PREPARATION OF POLYUNSATURATED FAT ACIDS ON MODEL OF RATS

**Abstract.** The study demonstrated the DNA damaging effect of a single intratracheal administration of fines monazite and the ability of polyunsaturated fatty acids stimulate the processes of repair in a model experiment.

**Key words:** monazite, DNA, polyunsaturated fatty acids, reparation, antimutagens

#### Авторская справка.

Макеев Олег Германович / Makeev Oleg G.

Лаборатория молекулярных медицинских клеточных технологий ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий; Уральская государственная медицинская академия/ Laboratory of Medical Molecular cell technologies, Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg. Ural State Medical Academy, Ekaterinburg Russia, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Екатеринбург, Ermakova, 17.  
e-mail larim@mail.ru

Кацнельсон Борис Александрович / Katsnelson Boris A.

ФГУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, Екатеринбург / Ekaterinburg Medical Research Center of prophylaxy and health protection of industrial workers, Ekaterinburg Russia, 620077, Екатеринбург, Popova Str. 30  
Россия, 620077, Екатеринбург, Попова ул., 30  
e-mail: bkaznelson@etel.ru

Ошурков Павел Александрович / Oshurkov Pavel A.

Уральская государственная медицинская академия/ Ural State Medical Academy, Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Екатеринбург, Ermakova, 17.  
e-mail: larim@mail.ru

Минин Виталий Владимирович / Minin Vitali V.

Уральская государственная медицинская академия/ Ural State Medical Academy, Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Екатеринбург, Ermakova, 17  
e-mail larim@mail.ru

Довженко Евгений Игоревич /Dovzhenko, Eugene I.

Уральская государственная медицинская академия/ Ural State Medical Academy, Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Екатеринбург, Ermakova, 17  
e-mail larim@mail.ru

Буханцев Виталий Александрович / Buhantsev Vitaly A.

Уральская государственная медицинская академия/ Ural State Medical Academy, Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Екатеринбург, Ermakova, 17  
e-mail: larim@mail.ru

Ванчугова Наталья Николаевна / Vanchugova Natalia N.

Уральская государственная медицинская академия/ Ural State Medical Academy, Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Екатеринбург, Ermakova, 17  
e-mail larim@mail.ru

Гаврилов Илья Валерьевич / Gavrilov, Ilya V.

Уральская государственная медицинская академия/ Ural State Medical Academy, Россия, 620109, Екатеринбург, Ермакова, 17  
Russia, 620109, Екатеринбург, Ermakova, 17  
e-mail larim@mail.ru

Понежева Ж.Б., Обернихин С.С., Данилова И.Г., Калюжин О.В.

## ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КОН А-ИНДУЦИРОВАННОГО ГЕПАТИТА У МЫШЕЙ BALB/C ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ И ЛЕЧЕБНОМ ВВЕДЕНИИ ГЛИМУРИДА

Кабардино-Балкарский государственный университет Х.М.Бербекова, г. Нальчик; ГУ НИИ морфологии человека РАМН г. Москва; Институт Иммунологии и Физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

### Резюме.

Цель данной работы — изучение динамики морфологических изменений печени, а также оценки функционального состояния клеток тимуса и селезёнки мышей Balb/c при Кон А-индуцированном гепатите при профилактическом и лечебном введении глимурита. Охарактеризована динамика морфологических изменений печени при воздействии глимурита на фоне пролиферативных изменений тимуса и селезёнки при экспериментальном Кон А-индуцированном гепатите. Данные морфологического исследования печени, в сочетании с результатами функциональных тестов, расширяют возможность использования данной модели для доклинической оценки иммуномодулирующих и гепатопротекторных фармакологических препаратов.

**Ключевые слова:** глимурит, морфологические исследования, Кон А-индуцированный гепатит, печень.

В последние годы в России и мире возрастает частота и распространённость гепатита. Более двух миллиардов человек в мире страдают вирусным гепатитом. В России распространённость HBV-инфекции составляет 6%, а HCV – 3% [4,5]. Особое внимание современных исследователей обращено к иммунной системе, играющей ключевую роль в патогенезе вирусных гепатитов. Поэтому, изучение механизмов коррекции иммунитета иммуномодулирующими препаратами представляет несомненный интерес. Одним из иммуномодулирующих препаратов является глимурит.

Глимурит гликозидный дериват мурамилдипептида ( $\beta$ -гептил-гликозид-МДП). Он оказался мощным стимулятором основных звеньев противоопухолевого и противои инфекционного иммунитета в модельных тест-системах *in vitro* и *in vivo* [1,2]. Выявлена способность глимурита *in vivo* регулировать продукцию ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-12 и интерферона- $\gamma$  [3]. На моделях *in vivo* доказано, что препарат модулирует клеточный и гуморальный иммунитет [1, 2].

Однако, если иммунологические аспекты глимурита изучены и изучаются до сих пор, то морфологические исследования в данной области ограничены трудностью получения биопсийного материала у человека. Поэтому в эксперименте получило широкое распространение моделирование гепатита на лабораторных животных. Наибольшее распространение получила модель Конканавалин А (Кон А)-индуцированного гепатита. Некоторые авторы придерживаются мнения о том, что вирусное повреждение печени имеет сходную природу с Кон А-индуцированным гепатитом и связано с активацией Т-лимфоцитов [6].

**Цель данной работы** изучение динамики морфологических изменений печени, а также оценка функционального состояния клеток тимуса и селезёнки мышей Balb/c при Кон А-индуцированном гепатите при профилактическом и лечебном введении глимурита.

### Методика исследования

В опытах были использованы мыши-самцы Balb/c массой тела 18-20 г (питомник Столбовая). Для моделирования гепатита мышам первой опытной группы под эфирным наркозом внутривенно вводили Кон А в дозе 10 мг/кг массы тела в 200 мкл физиологического раствора. Мышам первой контрольной группы (n=5) вводили 200 мкл физиологического раствора. Животных второй контрольной группы глимурит вводили в дозах 1мг/кг, 0,2 мг/кг и 0,04 мг./кг. Второй опытной группе животных вводили препарат в тех же дозах, что и в контрольной группе за два часа до введения Кон А и 0,2 мг/кг через 2 часа после введения. Животных забивали на 3-и и 7-е сутки после введения КонА под эфирным наркозом методом цервикальной дислокации. Для функциональной характеристики спленоцитов, тимоцитов, клеток печени *in vitro* по общепринятым методикам определяли уровни спонтанной пролиферации в 4-х часовом тесте с включением  $^3\text{H}$ -тимидина. Для морфологического исследования печень фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после стандартной гистологической обра-

ботки срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Достоверность различий сравниваемых показателей спонтанной пролиферации оценивали по t-критерию Стьюдента.

### Результаты исследования

При морфологическом исследовании в печени мышей, которым вводился Кон А в дозе 200 мкг, на третьи сутки после введения определялись обширные очаги некроза, выраженные дистрофические изменения гепатоцитов (рис.1). При введении Кон А в сочетании с глимуритом в дозе 1 мг/кг в печени некрозы не выявлены, отмечался аннзацитоз гепатоцитов, увеличивалось число неэпителиальных клеточных элементов (рис.2). При введении Кон А в сочетании с глимуритом в дозе 0,2 мг/кг в препарате выявлялись мелкие очаги некрозов (5-10 гепатоцитов) и выраженные дистрофические изменения гепатоцитов (рис. 3). При введении Кон А и глимурита в дозе 0,04 мг/кг выявлялись обширные очаги некроза, были выражены дистрофические изменения гепатоцитов (рис. 4).

На третьи сутки при лечебном введении глимурита выявлены диффузные, умеренно выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, очаговые некрозы отсутствовали, было увеличено число неэпителиальных клеточных элементов.

На 7-е сутки выраженность дистрофических изменений гепатоцитов уменьшалась, отмечался аннзацитоз гепатоцитов, была выражена реакция неэпителиальных клеточных элементов.

Таким образом, на основании морфологических исследований можно заключить, что глимурит оказывает лечебное действие, предотвращая развитие некротических изменений, уменьшая выраженность дистрофии гепатоцитов.

Изучалась пролиферативная активность клеток селезёнки и тимуса при введении Кон А на фоне лечения глимуритом.

Обращает на себя внимание высокая спонтанная пролиферация клеток тимуса после введения глимурита, которая оставалась достаточно высокой и на 7-е сутки у мышей которым вводили Кон А с глимуритом ( $p < 0,001$ ).

Пролиферативная активная активность клеток селезёнки на 3-и сутки после введения Кон А была достоверно выше у мышей, которым вводили глимурит ( $p < 0,01$ ). Усиление пролиферативной активности тимоцитов, очевидно, можно объяснить интенсивной миграцией активированных лимфоцитов в печень и барьерные ткани. Запуск этого процесса осуществляется через низкоаффинное распознавание Т-лимфоцитами собственных пептидов в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости, и уровень пролиферации определяется обширностью пустующих лимфоидных пространств [7].

Таким образом, в данной работе охарактеризована динамика морфологических изменений печени при воздействии глимурита на фоне пролиферативных изменений тимуса и селезёнки при экспериментальном Кон А-индуцированном гепатите. Данные морфологического исследования печени в сочетании с результатами функциональных тестов расширяют возможность использования данной модели для доклинической оценки иммуномодулирующих и гепатопротекторных фармакологических препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Калюжин О.В., Фукс Б.Б., Бовин Н.В. и др. // Бюл. экспер. биол. 1994. Т. 117. № 5. С. 510-513.2. Калюжин О.В., Фукс Б.Б., Бовин Н.В. и др. // Бюл. экспер. биол. 1994. Т. 117. № 5. С. 510-513.
3. Михайлова Л.П., Макарова О.В., Калюжин О.В. и др. // Иммунология. — 2004. — Т. 25. № 3. — С. 152—154.
4. Онищенко Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. № 3. С. 4-8.
5. Серов В.В., Апросина З.Г., Крель П.Е. и соавт. Хронический вирусный гепатит – одна из наиболее важных проблем современной меди-



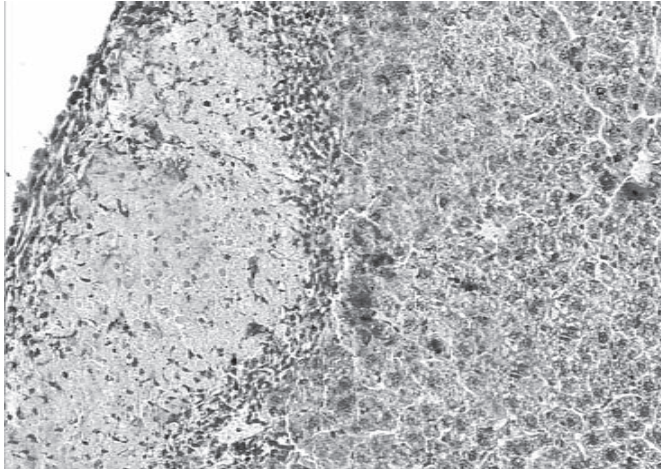


Рис. 1. Морфология Кон А-индуцированного гепатита при введении глимурида. Обширный очаг некроза, выраженные дистрофические изменения гепатоцитов; Окраска гематоксилином и эозином . Ув. X160.

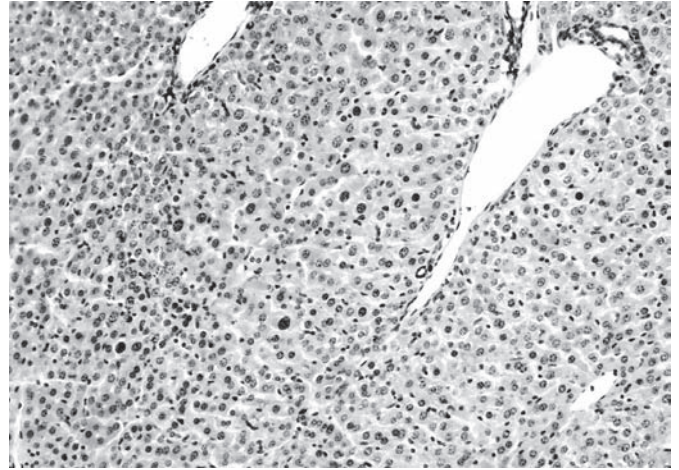


Рис. 2. Морфология Кон А-индуцированного гепатита при введении глимурида. Анизацитоз гепатоцитов, увеличение числа неэпителиальных клеточных элементов. Окраска гематоксилином и эозином . Ув. X160.

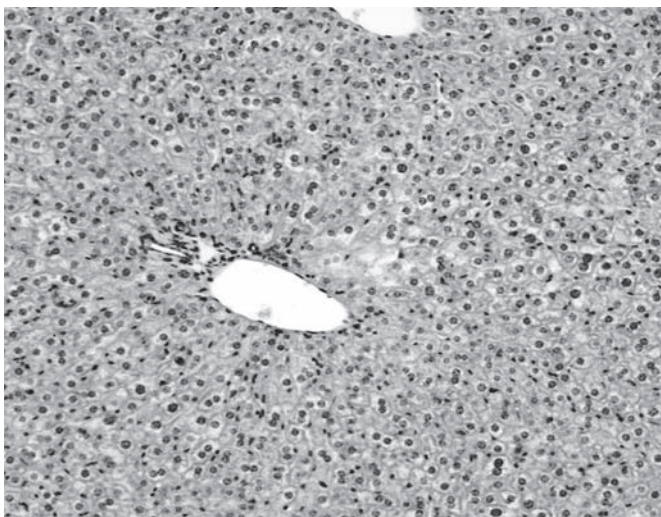


рис. 3. Морфология Кон А-индуцированного гепатита при введении глимурида. Выраженные дистрофические изменения гепатоцитов; Окраска гематоксилином и эозином . Ув. X160.

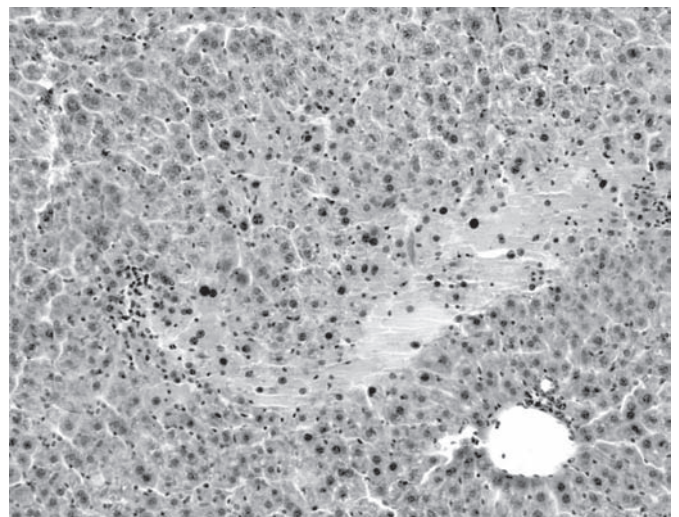


рис. 4. Морфология Кон А-индуцированного гепатита при введении глимурида. Очаговые некрозы, выраженные дистрофические изменения гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином . Ув. X160

цины. //Архив патологии. 2004. – т.66. – 6. – с.6-11.

6. Lasarte JJ, Sarobe P, Boya P et al. A recombinant adenovirus encoding hepatitis C virus core and E1 proteins protects mice against cytokine-induced liver damage. // Hepatology. – 2003. – v.37. – n.2. – p.461-470.

7. Surh C.D. and Sprent J. Homeostasis T cell proliferation: how far can T cells be activated to self-ligands? //J. Exp. med. – 2002. – v.192. – f9.

*Ponezheva Z.B., Obernihin C.C., Danilova I.G,  
Kalyuzhin O.V.*

## THE DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL DISPLAYS OF KON-A INDUCED HEPATITIS AT MICE BALB/C WITH PREVENTIVE AND MEDICAL INTRODUCTION OF GLIMURID

### Abstract.

On a model of the experimental hepatitis, which was induced at mice Balb/c by Concanavalin A, the dynamic of morphofunktionelle liver changes is tracked, and also proliferative activity of lymphocytes of a thymus and a lien is estimated. At histological research it is established that glimurid (muramilpeptid) in a dose of 1 mg/kg prevents, and in a dose of 0,2 mg/kg decreases the expression of alterative changes in a liver, caused reduces the Kon A, and also enlarges proliferative activity of cells of a thymus. Glimurid has a medical effect, preventing development of necrotic changes, reducing

expression of a dystrophia of hepatocytes.

**Keywords:** an experimental hepatitis, concanavalin A, a liver, a thymus, a lien, glimurid.

### Авторская справка

Понежева Жанна Бетовна / Ponezheva Zganna B/  
Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г.Нальчик/  
The Kabardino-Balkarian state university of H.M.Berbekova, Nalchik  
e-mail: doctorim@mail.ru

Обернихин Сергей Станиславович/ Obernihin Sergey S.  
НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва / Scientific research institute of morphology of the person of the Russian Academy of Medical Science, Moscow  
e-mail: ober@mail.ru ;

Данилова Ирина Георгиевна / Danilova Irina G.  
Институт Иммунологии и Физиологии УрО РАН / Institute of Immunology and Fiziologii UrO of the Russian Academy of Sciences  
E-mail ig-danilova@yandex.ru

Калюжин Олег Витальевич/ Kalyuzhin Oleg V.  
НИИ морфологии человека РАМН /Scientific research institute of morphology of the person of the Russian Academy of Medical Science

Россия, 620149, г. Екатеринбург, ул. Первомайская 106  
Russia, 620149, Ekaterinburg, street May Day 106



Давидов М.И., Панцуркин В.И., Горнова Н.А., Шуренков И.В.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНЕСТЕТИКА АНИЛОКАИНА ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия Росздрава, ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, г. Пермь

### Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности нового местноанестезирующего средства анилокаина при трансуретральных инструментальных вмешательствах. В 1-й части работы на кроликах, кошках, крысах и других лабораторных животных (3147 опытов) изучены возможности анилокаина как средства местной анестезии, эталонами служили растворы дикаина, кокаина, тримекаина, новокаина. Во 2-й части работы на 495 больных изучена эффективность 2% раствора анилокаина при трансуретральных инструментальных вмешательствах (цистоскопия, катетеризация и др.). Исследование было проспективным, рандомизированным, с использованием простого слепого метода и трех групп сравнения (плацебо, лидокаин, новокаин). В экспериментах на животных установлено, что анилокаин в 1,5 раза менее токсичен, чем лидокаин. Обладает противовоспалительным и антимикробным действием. В клинической части работы выявлено, что анестезия уретры анилокаином наступает в течение 1 мин и длится 40 мин, является глубокой. В сравнении с лидокаином анилокаин по эффективности анестезии уретры не уступал ему, но имел преимущества по снижению побочных эффектов, предупреждению инфекционных и резорбтивно-токсических осложнений. Заключение: анилокаин является эффективным и безопасным средством анестезии уретры при инструментальных вмешательствах

**Ключевые слова:** местная анестезия, анилокаин, лидокаин, мочеиспускательный канал, трансуретральные инструментальные вмешательства, цистоскопия.

**Введение.** Трансуретральные инструментальные вмешательства являются чрезвычайно болезненными процедурами. Для обезболивания при них используются наркотические и ненаркотические анальгетики, местная анестезия дикаином, новокаином, лидокаином, лидокаин-кокаиновой смесью, димедролом, ксилокаин-гелем, катеджелем С и другими средствами [5, 13, 15, 16]. Перспективными препаратами являются лигентаин и лидокаинсодержащий катеджел, которые наряду с обезболивающим эффектом снижают риск возникновения инфекционно-воспалительных осложнений эндouroлогических манипуляций [6, 8]. Однако большинство предложенных препаратов при наличии недостатков: медленно наступающая и неполная анестезия уретры, малая поверхностноанестезирующая активность, непереносимость многими пациентами и повышенная аллергенность, отсутствие противовоспалительного действия, токсичность в сочетании с повышенной резорбтивной способностью, что в ряде случаев приводит к тяжелым, иногда смертельным осложнениям [9, 15, 16].

В России широкое практическое применение среди средств местной анестезии получил новокаин, недостатки которого общеизвестны. Однако отсутствие высокоактивного отечественного местного анестетика, способного заменить новокаин, ведет к возрастающему применению в отечественной хирургической и урологической практике импортных препаратов лидокаина, бупивакаина, ропивакаина, ультракаина и других, стоимость которых очень высока. К тому же они отличаются достаточно высокой токсичностью, поэтому опасны для местной анестезии уретры во время инструментальных вмешательств, при которых существует риск возникновения уретро-венозных рефлюксов и связанных с ними смертельных осложнений.

В Пермской фармацевтической академии, начиная с 1975 г., был осуществлен направленный синтез более 300 химических соединений аналогов лидокаина и тримекаина, из которых для внедрения в медицинскую практику было выбрано соединение ПХ 4/13, обладающее наиболее сильными анестезирующими свойствами при минимальной токсичности [12]. Для соединения ПХ 4/13 в сотрудничестве с Институтом технической химии УрО РАН был проведен комплекс доклинических и клинических исследований и под названием анилокаин оно было внедрено в медицинскую практику. Приказом МЗ РФ № 292 от

3.10.97 г. анилокаин (рег. № 97/292/2) включен в Государственный реестр лекарственных средств России [4,11]. Постановлением Правительства РФ препарат внесен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [10]. Он прошел апробацию, показав высокую эффективность в хирургии, офтальмологии и других областях медицины [3,7].

Анилокаин (2'-броманилид-3-диэтиламинопропановой кислоты гидрохлорид) по свойствам представляет белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде и изотоническом растворе хлорида натрия, молекулярная масса 335,67, температура плавления 113- 115 °С. Одной из лекарственных форм анилокаина является инъекционный раствор, представляющего собой бесцветную прозрачную жидкость.

Целью исследования являлась оценка эффективности инъекционного раствора анилокаина в качестве средства местной анестезии при трансуретральных инструментальных вмешательствах.

### Материалы и методы

В первой части работы в эксперименте всесторонне изучались возможности и фармакологические особенности анилокаина как средства поверхностной и инфильтрационной анестезии. В каждой серии экспериментов, наряду с опытной, существовали контрольные группы животных, в которых в качестве эталонов сравнения использовались тримекаин, новокаин, дикаин, кокаин, а также 0,9 % хлорид натрия.

Эксперименты выполнены на кроликах массой 3-4 кг, кошках массой 2-4 кг, белых крысах массой 200-250 г, морских свинок массой 300-350 г, белых мышках массой 18-26 г. Всего поставлено 3147 опытов. В работе соблюдались установленные правила бережного обращения с животными.

Для изучения анестезирующей активности при поверхностной анестезии проведено 416 экспериментов на кроликах с помощью стандартных методов Ренья [17] и Валета [19]. Способность анилокаина вызывать инфильтрационную анестезию изучали на 406 белых крысах методом Е. Bulbring [14]. Острую токсичность определяли по модифицированному методу Литчфилда и Уилкоксона [2] при внутривенном, внутрибрюшинном и подкожном введении веществ мышам. Местно-раздражающие свойства анилокаина изучены на кроликах по методу J. Setnicar [18] при конъюнктивальном, подкожном и внутримышечном способах введения. Аллергенные свойства исследовали при внутрикожном введении анестетика в разведениях (1:500, 1:1000, 1:2000, 1:4000) морским свинкам по методу О.Г. Алексеевой, А.И. Петкевич [1].

Изучали влияние анилокаина на артериальное давление (АД) в опытах на наркотизированных тиопенталом натрия котках. В мобилизованную общую сонную артерию вводили канюлю и производили запись кривой АД на движущейся ленте электрокимографа в процессе введения в нижнюю полую вену со скоростью 1 мл/мин анестетика из расчета 0,1 от значения острой токсичности (LD<sub>50</sub>). Влияние анестетика на дыхание исследовали на кроликах, вводя препарат со скоростью 0,5 мл/мин в краевую вену уха, на бумаге самописца записывая пневмограмму. В опытах с изолированным ухом кролика изучали действие анилокаина на периферические сосуды.

На белых крысах на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенина, определяли наличие противовоспалительного эффекта анилокаина. Антимикробную активность анестетика исследовали в разведениях 1:50, 1:100 и 1:120 по торможению роста разведенной суточной агаровой культуры тест-микроорганизмов в пробирках, инкубированных при 37 °С в течение 20 ч.

Во второй (клинической) части работы в урологической клинике проводилось изучение практического применения раствора анилокаина в качестве средства местной анестезии при трансуретральных

инструментальных вмешательствах. Исследование было проспективным, рандомизированным с использованием простого слепого метода.

Больные (495 чел.) были разделены на 4 группы (основная и три группы сравнения). В первой (основной) группе у 353 пациентов перед инструментальным вмешательством в мочеиспускательный канал стандартным одноразовым шприцем вводилось 10 мл 2 % раствора анилокаина, после чего дистальный отдел уретры мягко передавливался. Характер инструментальных вмешательств был следующим: цистоскопия и уретроцистоскопия – 134 больных, цистоскопия с катетеризацией мочеоточника – 71, бужирование уретры – 52, биопсия мочевого пузыря – 20, катетеризация мочевого пузыря металлическим катетером – 14, установка стента в мочеоточник – 13, извлечение стента – 12, установка катетера Фоли в мочевой пузырь – 9, электрокоагуляция папиллом мочевого пузыря – 8, уретеролитэкстракция – 7, контактная литотрипсия – 6, уретроскопия – 4, рассечение устья мочеоточника – 3.

Во второй группе у 50 пациентов в уретру в качестве плацебо вводилось 10 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, в 3-й группе у 50 чел. – 10 мл 5 % раствора новокаина, в 4-й группе у 42 чел. – 10 мл 2 % раствора лидокаина.

Пациентов распределяли по группам случайным образом. Группы больных оказались сопоставимы по среднему возрасту, характеру и продолжительности инструментальных вмешательств. Пациенты не знали, что им вводилось в уретру (плацебо или анестетик и какой именно). Экспозиция между введением раствора и проведением инструмента составляла 10 мин во всех группах. Вмешательства выполнялись одними и теми же врачами и однотипными инструментами. Все 495 пациентов были мужского пола, так как из-за анатомических особенностей мужской и женской уретры трансуретральные инструментальные вмешательства именно у мужчин наиболее затруднены и требуют совершенствования обезболивания; кроме того, принадлежность больных к одному полу обеспечивала сопоставимость результатов исследования. Критерии исключения из исследования: возраст до 18 лет, наличие облитерации уретры, острые воспалительные процессы нижних мочевых путей и мужских половых органов, наличие лейкоцитурии и бактериурии, заболевания крови, почечная и печеночная недостаточность.

В различные сроки от момента введения препарата исследовали наличие и степень анестезии уретры. С этой целью стерильную острую иглу вводили в просвет мочеиспускательного канала и прикасались ею к уретелию на расстоянии от 2 до 2,5 см от наружного отверстия уретры.

Эффективность анестезии в ходе инструментального вмешательства оценивали аналого-цифровой шкалой с градацией от 0 до 5 баллов (0 полное отсутствие анестезии, сильная невыносимая боль в уретре, 1 боль средней интенсивности, 2 слабая боль, 3 отсутствие боли, чувство умеренного дискомфорта, распирания в уретре, 4 ощущение легкого дискомфорта и давления, 5 полная анестезия). Дополнительно врач отмечал: а) легкость и безопасность проведения инструмента и течения процедуры, б) затруднения при проведении инструмента, связанные с болью и спазмом сфинктера мочевого пузыря, в) двигательную реакцию больного на исследование, г) наличие постманипуляционной уретроррагии.

С учетом возможного резорбтивного действия анестетика и его токсичности изучали гемодинамику до и через 15-60 мин после инструментального вмешательства АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Выполняли электрокардиографию (ЭКГ) в динамике. До и в различные сроки от 1 до 15 сут после вмешательства изучали морфологический состав периферической крови, клубочковую фильтрацию способом Реберга-Тареева, содержание мочевины, креатинина, билирубина и аминотрансфераз сыворотки крови. Наличие и степень до- и послеоперационной лейкоцитурии оценивали по пробе де Альмейда, бактериурию по методике Гоулда.

Все полученные экспериментальные и клинические данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

#### Результаты экспериментальных исследований и их обсуждение

Результаты исследования активности анестезирующих веществ при поверхностной и инфльтрационной анестезии представлены в табл. 1. Анилокаин в 1 % концентрации вызывает быстро наступающую (через 1,0±0,1 мин), глубокую (индекс Ренья равен 1300) и продолжительную (75±1,0 мин) анестезию. Сходные результаты по сравнению с эталонами (дикаин, кокаин) получены при исследовании 0,25 % и 0,5

% растворов. При поверхностной анестезии анилокаин по силе обезболивающего эффекта в 3,0 раза превосходит кокаин и почти не уступает такому сильному поверхностному анестетику как дикаин.

При инфльтрационной анестезии 1 % раствор анилокаина вызывает быстро наступающую, глубокую и продолжительную анестезию. Обезболивание наступает в 4,6 раза раньше и длится в 5,4 раза дольше, чем при действии 1 % раствора новокаина. По глубине анестезии анилокаин значительно превосходит новокаин. В сравнении с тримекаином анилокаин в 1,8 раза сильнее по своему анестезирующему эффекту.

Результаты изучения острой токсичности показали, что анилокаин малотоксичен: LD<sub>50</sub> при подкожном введении составила 340 мг/кг, внутрибрюшинном 185 мг/кг, внутривенном 57 мг/кг. Токсичность анилокаина приближается к токсичности новокаина и на 12 % ниже, чем у тримекаина. По сравнению с анилокаином лидокаин токсичней в 1,5 раза, кокаин в 2,1 раза, дикаин в 5,3 раза.

Эксперименты показали, что анилокаин не обладает местнораздражающим действием на ткани. У подопытных животных в течение 14 сут наблюдения не появились очаги воспаления, инфльтрации и тем более некроза, а также другие признаки раздражения тканей в местах подкожных и внутримышечных инъекций. После введения анилокаина в конъюнктивальный мешок глаза отсутствовали гиперемия, отек и другие изменения слизистой оболочки. При проведении кожных проб с тест-аллергеном (через 12 сут после сенсibilизирующей инъекции) установлено, что анилокаин не обладает алергизирующим эффектом.

Анилокаин при медленном внутривенном введении в дозе 5 мг/кг (0,1 от LD<sub>50</sub>) не оказывал отрицательного влияния на АД и дыхание животных. Препарат вызывал кратковременное (18 мин) сужение на 26 % периферических сосудов изолированного уха кролика. Легкий сосудосуживающий эффект анилокаина имеет положительное значение для оперативных и инструментальных вмешательств.

На стандартной модели острого воспалительного отека стопы доказано противовоспалительное действие анилокаина: превентивное внутрибрюшинное введение его крысам в дозе 50 мг/кг предотвращало развитие воспалительного отека при введении флогогенного агента. Бактериологические исследования показали, что анилокаин обладает антимикробной активностью, подавляя рост культуры микроорганизмов. При этом наивысшее бактериостатическое действие он оказывал на кишечную палочку и золотистый стафилококк, подавлял он также рост (в меньшей степени) такого госпитального вида микроорганизмов как синегнойная палочка.

Таким образом, в эксперименте установлены высокая активность анилокаина при поверхностной и инфльтрационной анестезии, отсутствие отрицательного влияния на АД и дыхание животных, малая токсичность, противовоспалительные и антибактериальные свойства и другие положительные качества. Это позволило приступить к исследованию препарата у больных в урологической клинике.

#### Результаты клинических исследований и их обсуждение

Местная анестезия слизистой мочеиспускательного канала с полным исчезновением болевой чувствительности (1-я группа) наступала через 1,0±0,2 мин после введения 10 мл 2 % раствора анилокаина в уретру и сохранялась глубокой и полной в течение 40,0±3,6 мин. Остаточные явления анестезии сохранялись еще около 1 ч.

У пациентов 2-й группы ни в одном случае не было обнаружено полной потери болевой чувствительности слизистой мочеиспускательного канала.

При применении новокаина (3-я группа) были характерны длительный латентный период до наступления полной анестезии уретелии (6,1±0,5 мин) и небольшая продолжительность анальгезии (15,0±2,2 мин).

Полная анестезия уретры после введения лидокаина (4-я группа) наступала через 1,0±0,2 мин и продолжалась в течение 37,5±2,7 мин.

Таким образом, при поверхностной анестезии мочеиспускательного канала по началу наступления и продолжительности обезболивающего эффекта анилокаин не уступает лидокаину (P>0,05) и значительно превосходит новокаин (P<0,001).

В основной группе больных отмечена высокая эффективность анестезии анилокаином в ходе трансуретрального инструментального вмешательства (табл. 2). Средний балл анестезии составил 4,63±0,03 и был статистически достоверно выше, чем в группах сравнения. При этом полная анестезия (5 баллов) отмечена у 240 (68,0%) больных, хорошая анестезия с ощущением легкого дискомфорта (4 балла) у 101 (28,6%). Ни у одного пациента не отмечены сильные или средней ин-

## Сравнительная активность 1% растворов анестетиков

| Препарат  | Анестезия     |  |                        |                              |                        |                              |  |
|-----------|---------------|--|------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------|--|
|           | Поверхностная |  |                        |                              | Инфильтрационная       |                              |  |
|           | Индекс Ренье  | Индекс Валета (по отношению к дикаину) | Начало анестезии, мин. | Длительность анестезии, мин. | Начало анестезии, мин. | Длительность анестезии, мин. | Глубина анестезии по отношению к порогу, % |
| Дикаин    | 1300±         | 1,0                                    | 1,0±                   | 60±                          |                        |                              |  |
| Кокаин    | 586±          | 0,45                                   | 3,0±                   | 36±                          |                        |                              |  |
| Анилокаин | 1300±         | 1,0                                    | 1,0±                   | 75±                          | 2,3±                   | 344±                         | 100  |
| Новокаин  |               |  |                        |                              | 10,6±                  | 64±                          | 60   |
| Тримекаин |               |  |                        |                              | 5,0±                   | 196±                         | 100  |

Примечание. При поверхностной анестезии эталонами сравнения служили растворы дикаина и кокаина, при инфильтрационной анестезии - растворы новокаина и тримекаина.

Таблица 2

## Эффективность анестезии при трансуретральных инструментальных вмешательствах

| Группа больных | Число больных | Балл эффективности анестезии, число больных |            |            |            |             | Средний балл, М± | Р, по сравнению с основной группой |        |
|----------------|---------------|---|------------|------------|------------|-------------|------------------|------------------------------------|--------|
|                |               | 0   | 1          | 2          | 3          | 4           |                  |                                    | 5      |
| 1-я (основная) | 353           | -   | -          | 4 (1,1%)   | 8 (2,3%)   | 101 (28,6%) | 240 (68,0%)      | 4,63±                              | -      |
| 2-я            | 50            | 15 (30,0%)                                  | 15 (30,0%) | 14 (28,0%) | 6 (12,0%)  | -           | -                | 1,22±                              | <0,001 |
| 3-я            | 50            | -   | 4 (8,0%)   | 7 (14,0%)  | 16 (32,0%) | 16 (32,0%)  | 7 (14,0%)        | 3,30±                              | <0,001 |
| 4-я            | 42            | -   | -          | 1 (2,4%)   | 5 (11,9%)  | 14 (33,3%)  | 22 (52,4%)       | 4,36±                              | <0,05  |

Таблица 3

## Изменения в организме при анестезии анилокаином

| Параметры  | Число исследований | Исходные значения | После инструментального вмешательства | Р*    |
|--|--------------------|-------------------|---------------------------------------|-------|
| АД систолическое, мм рт. ст.                     | 49                 | 132,5±            | 136,5±                                | >0,05 |
| АД диастолическое, мм рт. ст.                    | 49                 | 82,7±             | 86,0±                                 | >0,05 |
| ЧСС в мин.                                       | 49                 | 75,8±             | 78,5±                                 | >0,05 |
| Нарушения сердечного ритма по ЭКГ, число больных | 44                 | 7 (15,9±)         | 9 (20,5±)                             | >0,05 |
| Ишемия миокарда по данным ЭКГ, число больных     | 44                 | 2 (4,5±)          | 3 (6,8±)                              | >0,05 |
| Эритроциты крови, г                              | 205                | 4,4±              | 4,3±0,3                               | >0,05 |
| Гемоглобин, г/л                                  | 205                | 127,5±            | 124,0±4,4                             | >0,05 |
| Лейкоциты, г                                     | 205                | 6,5±              | 7,1±0,5                               | >0,05 |
| Клубочковая фильтрация, мл/мин                   | 32                 | 98,5±             | 94,1±                                 | >0,05 |
| Мочевина, ммоль/л                                | 48                 | 6,3±              | 6,6±                                  | >0,05 |
| Креатинин, мкмоль/л                              | 48                 | 99,5±             | 102,1±                                | >0,05 |
| Билирубин, мкмоль/л                              | 46                 | 10,4±             | 10,7±                                 | >0,05 |
| Аспаратаминотрансфераза, ммоль/лч                | 29                 | 0,12±             | 0,14±                                 | >0,05 |
| Аланинаминотрансфераза, ммоль/лч                 | 29                 | 0,18±             | 0,21±                                 | >0,05 |

Примечание. \*Уровень значимости при сравнении показателей исходных и после вмешательства.

тенсивности боли в ходе вмешательства. При применении анилокаина врачом отмечена легкость и безопасность проведения инструмента и течения всей процедуры у 349 (98,9±0,6%) больных. Незначительные затруднения при проведении инструмента, связанные со спазмом сфинктера, наблюдали у 4 чел. В течение всего трансуретрального вмешательства, продолжавшегося от 3 до 30 мин, больные вели себя спокойно и отмечали хорошую анестезию. После манипуляции ни в одном случае не наблюдали уретроррагию. Важно, что экспозицию между введением анилокаина в уретру и проведением инструментального вмешательства можно сократить до 1 мин, что практикуется нами в последнее время.

Во 2-й группе, где в уретру в качестве плацебо вводился раствор хлорида натрия, у 44 (88,0%) пациентов наблюдали боли в ходе вмешательства, средний балл по аналого-цифровой шкале составил 1,22±0,14. Легким и безопасным проведение инструмента и течение вмешательства было лишь у 6 (12±4,6%) больных, у 19 чел. встретились затруднения при проведении инструмента, у 19 выраженная двигательная реакция, у 6 постманипуляционная уретроррагия.

В 3-й группе средний балл эффективности анестезии новокаином составил лишь 3,30±0,16, при этом 11 (22,0%) больных отметили боли во время исследования, а полную анестезию (5 баллов) наблюдали лишь у 7 (14,0%) больных. Техническая легкость и безопасность проведения инструмента через уретру и всей процедуры отмечена лишь у 34 (68,0±6,6%) больных, в то время как затруднения при его проведении из-за болевых ощущений отмечены у 7 чел., двигательная реак-

ция на исследование у 6, постманипуляционная уретроррагия у 3. Необходимо отметить медленное наступление анестезии слизистой уретры при применении новокаина, в связи с чем необходима длительная экспозиция между введением анестетика и проведением инструмента, что тормозит работу персонала, снижает пропускную способность эндоскопического кабинета. Небольшая продолжительность сохранения анестезии слизистой уретры после введения новокаина негативно сказывалась на длительных инструментальных вмешательствах, продолжавшихся более 15 мин.

В 4-й группе средний балл эффективности анестезии лидокаином был достаточно высоким 4,36±0,12, но статистически достоверно (P<0,05) меньше среднего балла в основной группе. У 41 (97,6%) не было отмечено болей во время исследования, однако 19 (45,2%) мужчин при этом испытывали явления дискомфорта и расприания в уретре и очень характерное именно для лидокаина чувство жжения и покалывания по ходу уретры. Легкое и безопасное проведение процедуры врачом отмечено у 37 (88,1±5,0%) больных, что наблюдалось достоверно (P<0,05) реже, чем в основной группе. У 1 чел. зафиксированы затруднения при проведении инструмента, у 3 двигательная реакция при исследовании, у 1 постманипуляционная уретроррагия.

Изменения в организме больных после проведения трансуретрального урологического вмешательства под местной анестезией анилокаином отражены в табл. 3.

Изменения гемодинамики (АД, ЧСС), наступающие в ближайшие 15-60 мин после трансуретрального инструментального вмешатель-



## Осложнения и побочные реакции местной анестезии

| Осложнения и побочные реакции | Число больных с осложнениями |                          |                     |                     |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
|                               | 1-я группа анилокаин         | 2-я группа 0,9% р-р NaCl | 3-я группа новокаин | 4-я группа лидокаин |
| Головокружение                | -                            | -                        | -                   | 1                   |
| Рвота                         | -                            | -                        | -                   | 1                   |
| Брадикардия                   | -                            | -                        | -                   | 1                   |
| Боли в сердце                 | -                            | -                        | -                   | 1                   |
| Гипотония с коллапсом         | -                            | -                        | -                   | 1                   |
| Аллергический дерматит        | -                            | -                        | 2                   | -                   |
| Отек Квинке                   | -                            | -                        | 1                   | -                   |
| Всего                         | -                            | -                        | 3                   | 5                   |

Таблица 5

## Влияние средств анестезии на риск инфицирования и возникновения инфекционных осложнений инструментального вмешательства

| Показатель                            | Число больных |            |            |            |
|---------------------------------------|---------------|------------|------------|------------|
|                                       | 1-я группа    | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа |
| Постманипуляционная бактериурия       | 2 (0,6±)      | 6 (12,0±)  | 6 (12,0±)  | 5 (11,9±)  |
| Постманипуляционная лейкоцитурия      | 4 (11,1±)     | 7 (14,0±)  | 7 (14,0±)  | 6 (14,3±)  |
| Инфекционные осложнения, в том числе: | 2 (0,6±)      | 7 (14,0±)  | 6 (12,0±)  | 5 (11,9±)  |
| Уретральная лихорадка                 | 1             | 3          | 3          | 2          |
| Острый уретрит                        | -             | 1          | 1          | 2          |
| Острый цистит                         | -             | 2          | -          | -          |
| Острый эпидидимит                     | -             | 1          | 1          | 1          |
| Острый пиелонефрит                    | 1             | -          | 1          | -          |

Примечание. \*Статистически достоверное различие с показателями 1-й группы

ства с применением анилокаина, были незначительны и достоверно не отличались ( $P > 0,05$ ) от исходных значений. Это косвенно свидетельствует об отсутствии выраженного резорбтивного действия анилокаина при анестезии уретры. Анилокаин не вызывал ухудшения коронарного кровотока и не провоцировал возникновения сердечных аритмий, не оказывал токсического действия на печень, почки и кровообразование. Морфологический состав периферической крови, содержание мочевины, креатинина, билирубина и аминотрансфераз сыворотки крови, клубочковая фильтрация после трансуретрального вмешательства с использованием анилокаина не изменялись по сравнению с исходными значениями.

Осложнения и побочные реакции местной анестезии отражены в табл. 4. В основной группе больных после анестезии уретры анилокаином не зафиксировано осложнений и побочных реакций. При применении новокаина отмечено незначительное число осложнений  $6,0 \pm 3,4\%$ , которые имели типичный для этого анестетика аллергический характер. После анестезии уретры лидокаином осложнения и побочные реакции встретились особенно часто у  $11,9 \pm 5,0\%$ , и они преимущественно были связаны с резорбтивно-токсическим влиянием анестетика на сердечно-сосудистую систему. Наши результаты согласуются с литературными данными о большой токсичности лидокаина при трансуретральных инструментальных вмешательствах, вплоть до развития так называемого «лидокаинового шока» [15].

Таким образом, анилокаин при местной анестезии слизистой уретры не оказывает резорбтивно-токсического влияния на организм, не вызывает серьезных осложнений и побочных эффектов и поэтому является достаточно безопасным препаратом.

Известно, что трансуретральные инструментальные вмешательства сопряжены с высоким риском развития гнойно-воспалительных осложнений, что связано как с травматичностью вмешательства, так и с инфицированием мочевых путей госпитальными штаммами бактерий. Как следует из табл. 5, анилокаин значительно снижал риск инфицирования мочевых путей и развития инфекционных осложнений инструментальных вмешательств по сравнению с другими средствами местной анестезии. Очевидно, это связано как с достаточной безопасностью и малотравматичностью вмешательства при анестезии анилокаином, так и с непосредственной противовоспалительной и антимикробной активностью препарата, подтвержденной в экспериментальной части исследований.

#### Заключение

Анилокаин является эффективным и безопасным средством анестезии при трансуретральных инструментальных вмешательствах. По

эффективности местной анестезии мочеиспускательного канала анилокаин не уступает лидокаину и значительно превосходит новокаин. Анестезия уретры при применении 10 мл 2% раствора анилокаина наступает в течение 1 мин, является полной и сохраняется продолжительное время, обеспечивая адекватное обезболивание в течение всего инструментального вмешательства.

При применении анилокаина как средства поверхностной анестезии наблюдается меньшая интоксикация пациента по сравнению с лидокаином, отсутствуют побочные эффекты. Препарат при местной анестезии уретры не оказывает отрицательного влияния на гемодинамику, коронарный кровоток, морфологический состав крови, функцию почек и печени. Анилокаин обладает противовоспалительной и антимикробной активностью, что снижает риск инфицирования больных и развития инфекционных осложнений трансуретрального инструментального вмешательства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.Г., Петкевич А.И. К методике определения аллергенных свойств химических веществ. Гигиена и санитария 1972 ; 3 : 64-67.
2. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медицина; 1963. 71.
3. Горячев Ю.Е., Веретенникова Л.Г., Собянин Н.А., Панцуркин В.И. Применение 2% инъекционного раствора анилокаина в офтальмологии. Вестн офтальмологии 2003 ; 5 : 48-49.
4. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ. М.; 2001 : 15, 56.
5. Кадьров З.А., Томкевич Б.А. Применение катеджеля с лидокаином в урологии. Урол и нефрол 1997; 3 : 29-31.
6. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Аветисян М.М., Раснер П.И. Фармакоэкономическое обоснование применения препаратов катеджель и катеджель F в урологической практике. Урология 2001; 2 : 13-17.
7. Панцуркин В.И. Анилокаин : опыт применения инъекционных форм в медицинской практике. Фармация 2003 ; 3 : 42-45.
8. Перепанова Т.С., Даренков А.Ф., Каган Э.В. и др. Клиническая эффективность нового лекарственного средства лигентэна у урологических больных. Урол и нефрол 1994; 3 : 14-17.
9. Поркшиян О.Х. Смертельное отравление дикакаином при анестезии им уретры. Урология 1959; 5 : 65-66.
10. Постановление Правительства РФ № 546 от 20.05.99 г. Российская газета 1999; 2216 (107) : 14.
11. Приказ МЗ РФ № 292 от 3.10.97 г. О разрешении к медицинскому применению лекарственных средств. Фармацевтический вестник 1997; 23 : 28-29.
12. Хорошкова Н.В., Панцуркин В.И., Шкляев В.С. и др. Гидрохло-

рид ортоброманилида β-диэтиламинопропионово́й кислоты, проявляющий анестезирующую активность. Патент РФ № 1146989 от 01.08.1983. Изобретения. Бюллетень № 10 от 10.04.96 г.

13. *Якер Е.Л.* Применение димедрола для анестезии слизистых оболочек уретры и мочевого пузыря. Урол и нефрол 1966; 1 : 54 – 55.

14. *Bulbring E.* Цит.: Прянишникова Н.Т., Шаров Н.А. Тримекаин, фармакология и клиническое применение. Л.: Медицина; 1967. 31-34.

15. *Chiari R., Hautumm B.* Lidocain-Schoock nach Harnrohreninstillation. Urologe 1983; 23 (5) : 263-264.

16. *Pliskin M. J., Kreder K. J., Desmond P. M., Dresner M. L.* Cocaine and lidocaine as topical urethral anesthetics. J Urol 1989 ; 141 (5) : 1117-1119.

17. *Regnier J.* Esecii de mesure de lanesthetic produite sur les terminaisons nerveuses de la cornel par lesanesthetiques locaux. C. R. Acad. Sci. Paris 1923; 177: 558-561.

18. *Setnicar J.* Tolerance indices of some B-phenoxy-ethylamino derivatives with local anaesthetic properties. Arzneim Forsch 1966; 16 (5) : 623-628.

19. *Valette G.* Etude chimique et Pharmacodynamique. Paris; 1926.

*Davidov M.I., Pantsurkin V.I., Gornova N.A.,  
Shurenkov I.W.*

## EFFICACY OF ANAESTHETIC ANILOCAIN BY TRANSURETHRAL INSTRUMENTAL INTER- FERENCES

### Abstract

Possibilities of anilocain as means of topical anaesthetic compared with novocain, trimecain, cocain and dicain have been studied on the laboratory animals (3147 tests) in the first part of the work. Anilocain is stated to be 1.5 times less toxic than lidocain. It possesses antiinflammatory and antimicro-

bic activity. Efficacy of 2% anilocain solution by transurethral instrumental interferences (cystoscopy, catheterization and others) have been studied on 495 patients in the second part of the work. It was revealed that urethra anaesthesia by lidocain arises for one min. It is deep and lasts for fourty (40) min. According to efficacy of urethra anaesthesia anilocain takes off lidocain, but it has some advantages on lowering side effects, prevention of infectious and resorptive-toxic complications.

**Keywords:** local anaesthesia, anilocain, lidocain, urethra, transurethral instrumental interferences, cystoscopy.

### Авторская справка

Давидов Михаил Иванович, Davidov Michail I;  
Пермская государственная медицинская академия;  
Perm state medical academy

Панцуркин Владимир Иванович,  
Pantsurkin Vladimir I;  
Пермская государственная фармацевтическая академия;  
Perm state pharmaceutical academy

Горнова Нонна Алексеевна, Gornova Nonna A;  
Пермская государственная фармацевтическая академия;  
Perm state pharmaceutical academy

Шуренков Илья Викторович, Shurenkov Ilya W;  
Пермская государственная медицинская академия;  
Perm state medical academy

614990, Россия, г. Пермь, ул. Ленина 48. Фармацевтическая академия,  
Панцуркину Владимиру Ивановичу  
614990, Russia, Perm, Lenin's street 48. Pharmaceutical academy,  
to Pantsurkinu Vladimir Ivanovichu  
E-mail: pvi40@yandex.ru

УДК 613.83

<sup>1, 2, 3</sup>Сенцов В.Г., <sup>1, 2, 3</sup>Богданов С.И., <sup>1</sup>Бровкин М.В.

## СОЦИАЛЬНЫЙ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ В СВЯЗИ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ОТРАВЛЕНИЙ НАРКОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; Региональный Центр мониторинга проблем, связанных с распространением наркомании, алкоголизма и других зависимостей ГУЗ Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн»; ГУЗ Свердловской области «Центр организации специализированных видов медицинской помощи

«Институт медицинских клеточных технологий»», г. Екатеринбург

### Резюме

Экономическая составляющая ущерба, обусловленного преждевременной смертностью от острых отравлений наркотическими средствами, рассчитывается, исходя из соотношения количества недожитых человеко-лет с долей валового регионального продукта, приходящегося на одного жителя области (подушевой валовой региональный продукт). Динамика изменения экономического ущерба в виде объема недоданного из-за преждевременной смертности от отравлений наркотиками валового регионального продукта (ВРП) зависит не только от изменения количества недожитых человеко-лет, но и в значительной мере от показателей экономического роста исследуемого региона. В работе представлены результаты расчетов экономического ущерба Свердловской области в связи с преждевременной смертностью от наркотических средств. В результате расчетов, проведенных авторами данной работы, было определено, что за десять лет в Свердловской области погибло от отравлений наркотическими средствами 4 245 человека (социальный ущерб). Экономические потери региона в результате преждевременной смерти дотрудоспособного и трудоспособного населения от отравлений наркотическими средствами за 1998-2007 гг. составили 9 млрд. 173 млн. рублей (экономический ущерб). При использовании полученных данных необходимо иметь в виду определенные ограничения, которые существуют в данном исследовании. В связи с этим, полученные данные следует рассматривать как приблизительные.

**Ключевые слова:** отравления, наркотические средства, смертность, социальный ущерб, экономический ущерб.

### Актуальность исследования.

За последние годы изменяются соотношения различных нозологических форм как причин смерти. Имеется тенденция к возрастанию удельного веса умерших от внешних причин. Смертность от несчастных случаев, отравлений и травм последние десятилетия увеличивается, растет её влияние на ожидаемую продолжительность жизни [1, 2, 6]. Основная масса смертей от внешних причин приходилась на молодой возраст [2, 4, 6]. Весомый вклад в преждевременную смертность от острых отравлений привносят отравления наркотическими средствами [7, 8, 9, 12].

В свою очередь, смертность в дотрудоспособном и трудоспособном возрасте является причиной значительного социально-экономического ущерба обществу в целом [2, 3, 4].

Экономическая составляющая ущерба от преждевременной смертности от любой патологии рассчитывается исходя из соотношения количества недожитых человеко-лет с долей валового регионального продукта, приходящегося на одного жителя области (подушевой валовой региональный продукт). Динамика изменения экономического ущерба в виде объема недоданного из-за преждевременной смертности от отравлений валового регионального продукта (ВРП) зависит не только от изменения количества недожитых человеко-лет, но и в значительной мере от показателей экономического роста исследуемого

Динамика числа лиц, умерших от острых отравлений наркотическими средствами по возрасту в Свердловской области

| Годы  | Всего погибших | Возрастные группы    |     |                  |      |                  |       |                 |   |                 |   |
|-------|----------------|----------------------|-----|------------------|------|------------------|-------|-----------------|---|-----------------|---|
|       |                | 0-15 лет (муж.+жен.) |     | 16-60 лет (муж.) |      | 16-55 лет (жен.) |       | 0-60 лет (муж.) |   | 0-55 лет (жен.) |   |
|       |                | Абс.                 | %   | Абс.             | %    | Абс.             | %     | Абс.            | % | Абс.            | % |
| 1998  | 261            | 7                    | 2,7 | 254              | 97,3 | 261              | 100,0 |                 |   |                 |   |
| 1999  | 412            | 10                   | 2,4 | 401              | 97,3 | 411              | 99,8  |                 |   |                 |   |
| 2000  | 679            | 13                   | 1,9 | 664              | 97,8 | 677              | 99,7  |                 |   |                 |   |
| 2001  | 338            | 8                    | 2,4 | 330              | 97,6 | 338              | 100,0 |                 |   |                 |   |
| 2002  | 174            | 4                    | 2,3 | 170              | 97,7 | 174              | 100,0 |                 |   |                 |   |
| 2003  | 136            | 3                    | 2,2 | 133              | 97,8 | 136              | 100,0 |                 |   |                 |   |
| 2004  | 376            | 3                    | 0,8 | 373              | 99,2 | 376              | 100,0 |                 |   |                 |   |
| 2005  | 649            | 4                    | 0,6 | 644              | 99,2 | 648              | 99,8  |                 |   |                 |   |
| 2006  | 640            | 8                    | 1,3 | 630              | 98,4 | 638              | 99,7  |                 |   |                 |   |
| 2007  | 580            | 5                    | 0,9 | 575              | 99,1 | 580              | 100,0 |                 |   |                 |   |
| Итого | 4245           | 65                   | 1,5 | 4174             | 98,3 | 4239             | 99,9  |                 |   |                 |   |
| M±m   | 424,5±64,0     | 6,5±1,0              |     | 417,4±63,3       |      | 423,9±63,8       |       |                 |   |                 |   |

Таблица 2

Динамика числа мужчин, умерших от острых отравлений наркотическими средствами в Свердловской области

| Годы  | Всего погибших мужчин | Возрастные группы |     |              |      |            |       |  |  |  |  |
|-------|-----------------------|-------------------|-----|--------------|------|------------|-------|--|--|--|--|
|       |                       | 0-15 лет          |     | 16-60 лет    |      | 0-60 лет   |       |  |  |  |  |
|       |                       | Абс.              | %   | Абс.         | %    | Абс.       | %     |  |  |  |  |
| 1998  | 231                   | 5                 | 2,2 | 226          | 97,8 | 231        | 100,0 |  |  |  |  |
| 1999  | 345                   | 7                 | 2,0 | 337          | 97,7 | 344        | 99,7  |  |  |  |  |
| 2000  | 583                   | 9                 | 1,5 | 572          | 98,1 | 581        | 99,7  |  |  |  |  |
| 2001  | 295                   | 5                 | 1,7 | 290          | 98,3 | 295        | 100,0 |  |  |  |  |
| 2002  | 150                   | 3                 | 2,0 | 147          | 98,0 | 150        | 100,0 |  |  |  |  |
| 2003  | 123                   | 2                 | 1,6 | 121          | 98,4 | 123        | 100,0 |  |  |  |  |
| 2004  | 336                   | 2                 | 0,6 | 334          | 99,4 | 336        | 100,0 |  |  |  |  |
| 2005  | 595                   | 3                 | 0,5 | 591          | 99,3 | 594        | 99,8  |  |  |  |  |
| 2006  | 583                   | 6                 | 1,0 | 575          | 98,6 | 581        | 99,7  |  |  |  |  |
| 2007  | 518                   | 4                 | 0,8 | 514          | 99,2 | 518        | 100,0 |  |  |  |  |
| Итого | 3759                  | 46                | 1,2 | 3707         | 98,6 | 3753       | 99,8  |  |  |  |  |
| M±m   | 375,9±57,6            | 4,6±0,7 ^         |     | 370,7±57,1 ^ |      | 375,3±57,4 |       |  |  |  |  |

Примечания: ^ – достоверность к общему числу мужчин, умерших от острого отравления наркотическими средствами ( $p < 0,001$ ).

региона [7, 8].

**Цель исследования:** оценить социально-экономический ущерб от преждевременной смертности, обусловленной острыми отравлениями наркотическими средствами в Свердловской области за 10 лет.

#### Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ абсолютных чисел умерших по полу и возрасту в Свердловской области в период с 1998 по 2007 гг. от острых отравлений наркотическими средствами.

2. Рассчитать и проанализировать показатели недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста от исследуемой нозологической группы отдельно для мужской и женской части населения Свердловской области в 1998-2007 гг. в трех возрастных группах: от 0 лет до конца трудоспособного возраста; от 0 до 16 лет; в трудоспособном возрасте.

3. Определить уровень экономического ущерба обществу от преждевременной смертности населения Свердловской области в 1998-2007 гг. в различных половозрастных группах от исследуемых причин смерти на основании недоданного валового регионального продукта (ВРП).

#### Материалы и методы исследования

Понятие анализа социального ущерба обществу от преждевременной смертности от той или иной нозологической формы включает в себя количественное определение недожитой жизни, измеряемой в человеко-годах [10]. В основе определения данного показателя заложен принцип потенциальной демографии. Исследование построено на анализе недожитых человеко-лет от преждевременной смертности от отравлений в трудоспособном возрасте. С помощью построе-

ния моделей гипотетических таблиц дожития, при условии исключения смертности от отдельных причин, можно количественно определить, какой ущерб средней продолжительности жизни наносит та или иная из них.

Проанализировать социально-экономический ущерб обществу от преждевременной смерти целесообразно, разделив все население на три возрастные когорты: дотрудоспособное население (в возрасте до 15 лет), трудоспособное (16-55 лет для женщин и 16-60 лет для мужчин) и посттрудоуспособное население. С точки зрения социально-экономического ущерба наиболее интересны первые две группы населения. Первая являясь будущим трудовым потенциалом общества, вторая – несущая основную демографическую нагрузку в обществе. Данные показатели характеризуют динамику смертности от острых отравлений наркотическими средствами, что особенно актуально в свете изменений демографической ситуации в стране, а именно снижения численности населения в России в целом и в Свердловской области в частности.

До 2002 г. в формах официальной медицинской статистики случаи смерти от отравления наркотическими средствами включались в группу «прочие случаи отравления» (код нозологии 164). В связи с этим обстоятельством половозрастные характеристики погибших в 1998-2001 гг. были получены в результате анализа актов о смерти данных лиц. Внедрение в официальную медицинскую отчетность МКБ-10 дало возможность получать данные о половозрастных характеристиках данного контингента непосредственно из этих форм медицинской статистики. В частности, в нашем исследовании использовались данные по следующим рубрикам: «Отравление наркотиками и психодислеттиками (галлюциногенами)» – рубрика T40; «Случайное отравление и воздействие наркотиками и психодислеттиками» – рубрика X42;



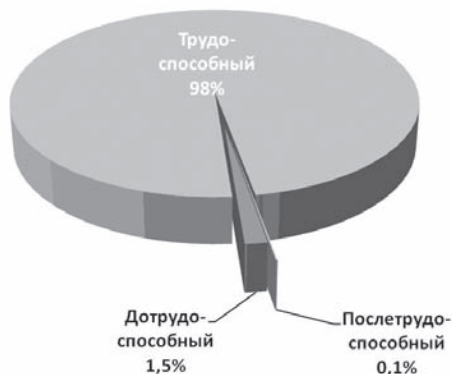


Рис. 1. Распределение возрастных групп умерших от отравления наркотическими средствами

«Отравление наркотиками и психодислептиками» – рубрика Х62; «Отравление и воздействие наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами)» – рубрика Y12.

#### Результаты исследования.

Распределение лиц, умерших от острых отравлений наркотическими средствами в Свердловской области, в зависимости от возрастных групп по признаку трудоспособности представлено в таб. 1.

Как видно из представленных данных, за весь период исследования основную массу погибших составили лица трудоспособного возраста (16-60 лет у мужчин и 16-55 – у женщин). В этой группе за десять лет погибло 4174 человека, что составило 98,3 % от всех погибших. Ежегодно в среднем погибало  $417,4 \pm 63,3$  человека ( $p < 0,001$ ). Наибольшее число погибших отмечалось в 2000, 2005-2006 гг. (630-664). Наименьший показатель пришелся на 2003 г. (133).

Дотрудоспособный возраст (0-15 лет) составил лишь 1,5 % от общего числа умерших от отравлений наркотическими средствами. А на долю послетрудоспособного возраста (> 60 лет у мужчин и >55 – у женщин) пришлось 0,1 % случаев (рис. 1).

Не меньший интерес представляет распределение случаев смерти от отравлений в трудоспособном периоде по полу и возрасту.

Среди общего числа погибших мужчины составили 88,8 %. Средне-ежегодное число смертей в трудоспособном возрасте (16-60 лет) среди них достигало  $370,7 \pm 51,1$  ( $p < 0,001$ ). За весь исследуемый период погибло 3707 человек. Удельный вес трудоспособных мужчин в среднем составил 98,6 % от всех погибших по данной причине мужчин. Динамические особенности не отличались от таковой в общей группе (таб. 2).

Доля женщин в общем числе умерших от отравления наркотическими средствами в среднем составила 11,2 %. В женской группе, как и в мужской, преобладали лица трудоспособного возраста (96,1 %).

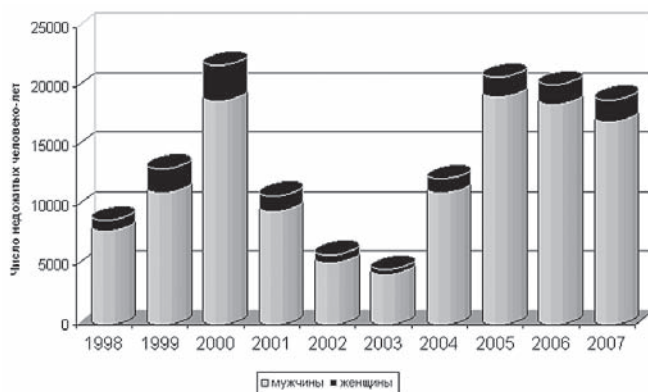


Рис. 2. Динамика числа недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста в связи с преждевременной смертью населения от острых отравлений наркотическими средствами в Свердловской области

В среднем ежегодно от наркотиков погибало  $46,7 \pm 7,4$  женщины ( $p < 0,001$ ), что в 8 раз меньше, чем в аналогичной группе у мужчин. За исследуемый период погибло 467 человек этой возрастной группы. Характерной особенностью для женщин является достоверно больший удельный вес дотрудоспособного возраста (3,9 % по сравнению с 1,2 % у мужчин) ( $p < 0,001$ ), причем в отдельные годы он достоверно повышался до 8 % (2003 г.) ( $p < 0,001$ ). В женской группе также полностью отсутствовали лица в посттрудоспособном возрасте. Динамические характеристики в целом не отличались от тенденций в мужской группе (таб. 3).

Далее нами был произведен расчет и анализ изменений количества недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста в связи с преждевременной смертью мужского и женского населения от острых отравлений наркотическими средствами.

Как видно из представленных в таб. 4 данных, общее число недожитых человеко-лет среди мужчин дотрудоспособного и трудоспособного возраста за период с 1998 по 2007 гг. составило 122 542,2 человеко-лет, т.е. ежегодно в среднем по области этот показатель составлял  $12254,2 \pm 1819,8$  ( $p < 0,001$ ). За десять лет исследуемый показатель увеличился в 2,2 раза. Основу недожитых человеко-лет составляла группа трудоспособного возраста (98,2 %). Максимальные значения приходились на начальный и конечный этапы исследования (2000, 2005-2006 гг.), минимальные – на 2003 г. (рис. 2) Доля дотрудоспособного возраста была крайне незначительной (менее 2 %), а среднегодовое число недожитых человеко-лет составило  $221,0 \pm 34,5$  ( $p < 0,001$ ). Динамика показателя совпадает с таковой в группе трудоспособного возраста, однако обращает на себя внимание акцент максимальных значений в начале исследуемого периода.

Число недожитых человеко-лет среди женщин дотрудоспособного и

Таблица 3

Динамика числа женщин, умерших от острых отравлений наркотическими средствами в Свердловской области

| Годы  | Всего погибших женщин | Возрастные группы |     |                  |      |                |       |
|-------|-----------------------|-------------------|-----|------------------|------|----------------|-------|
|       |                       | 0-15 лет          |     | 16-55 лет        |      | 0-55 лет       |       |
|       |                       | Абс.              | %   | Абс.             | %    | Абс.           | %     |
| 1998  | 30                    | 2                 | 6,7 | 28               | 93,3 | 30             | 100,0 |
| 1999  | 67                    | 3                 | 4,5 | 64               | 95,5 | 67             | 100,0 |
| 2000  | 96                    | 4                 | 4,2 | 92               | 95,8 | 96             | 100,0 |
| 2001  | 43                    | 3                 | 7,0 | 40               | 93,0 | 43             | 100,0 |
| 2002  | 24                    | 1                 | 4,2 | 23               | 95,8 | 24             | 100,0 |
| 2003  | 13                    | 1                 | 7,7 | 12               | 92,3 | 13             | 100,0 |
| 2004  | 40                    | 1                 | 2,5 | 39               | 97,5 | 40             | 100,0 |
| 2005  | 54                    | 1                 | 1,9 | 53               | 98,1 | 54             | 100,0 |
| 2006  | 57                    | 2                 | 3,5 | 55               | 96,5 | 57             | 100,0 |
| 2007  | 62                    | 1                 | 1,6 | 61               | 98,4 | 62             | 100,0 |
| Итого | 486                   | 19                | 3,9 | 467              | 96,1 | 486            | 100,0 |
| M±m   | $48,6 \pm 7,6$        | $1,9 \pm 0,3$ ^   |     | $46,7 \pm 7,4$ ^ |      | $48,6 \pm 7,6$ |       |

Примечания: ^ – достоверность к общему числу женщин, умерших от острого отравления наркотическими средствами ( $p < 0,001$ );

Таблица 4

Абсолютное количество недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста в связи с преждевременной смертью мужского населения от острых отравлений наркотическими средствами в Свердловской области в различных возрастных группах в 1998-2004 гг.

| Годы  | Возрастные группы |                  |                |
|-------|-------------------|------------------|----------------|
|       | 0-15 лет          | 16-60 лет        | 0-60 лет       |
| 1998  | 240,1             | 7623,3           | 7863,4         |
| 1999  | 336,0             | 10786,2          | 11122,2        |
| 2000  | 432,3             | 18406,1          | 18838,4        |
| 2001  | 240,0             | 9280,0           | 9520,0         |
| 2002  | 144,3             | 5021,2           | 5165,5         |
| 2003  | 96,0              | 4108,1           | 4204,1         |
| 2004  | 96,1              | 10972,2          | 11068,3        |
| 2005  | 144,1             | 19013,0          | 19157,1        |
| 2006  | 288,2             | 18225,3          | 18513,5        |
| 2007  | 192,4             | 16897,3          | 17089,7        |
| Итого | 2209,5            | 120333,0         | 122542,2       |
| M±m   | 221,0±34,5 ^      | 12033,3±1804,4 ^ | 12254,2±1819,8 |

Примечания: ^ – достоверность к общему числу недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста в связи с преждевременной смертью мужского населения, от острого отравления наркотическими средствами в группе от 0 до 60 лет (p<0,001).

Таблица 5

Абсолютное количество недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста в связи с преждевременной смертью женского населения от острых отравлений наркотическими средствами в Свердловской области в различных возрастных группах в 1998-2007 гг.

| Годы  | Возрастные группы |                |              |
|-------|-------------------|----------------|--------------|
|       | 0-15 лет          | 16-55 лет      | 0-55 лет     |
| 1998  | 86,6              | 849,0          | 935,6        |
| 1999  | 129,0             | 1902,1         | 2031,1       |
| 2000  | 172,2             | 2796,0         | 2968,2       |
| 2001  | 129,0             | 1190,3         | 1319,3       |
| 2002  | 43,3              | 669,0          | 712,3        |
| 2003  | 43,3              | 366,1          | 409,4        |
| 2004  | 43,3              | 1152,2         | 1195,5       |
| 2005  | 43,3              | 1619,0         | 1662,3       |
| 2006  | 86,6              | 1600,0         | 1686,6       |
| 2007  | 43,3              | 1808,1         | 1851,4       |
| Итого | 819,9             | 13951,8        | 14771,7      |
| M±m   | 82,0±14,9 ^       | 1395,2±222,8 ^ | 1477,2±232,6 |

Примечания: ^ – достоверность к общему числу недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста в связи с преждевременной смертью женского населения, от острого отравления наркотическими средствами в группе от 0 до 60 лет (p<0,001);

трудоспособного возраста за исследуемый период было значительно меньше по сравнению с мужской группой (14771,7) (p < 0,001), а средней многолетний показатель – 1477,2±232,6 (таб. 5). За десять лет показатель вырос в два раза. Динамические характеристики совпадали с таковыми в мужской группе (рис. 2).

Последним этапом исследования явился расчет недоданного валового регионального продукта по причине преждевременной смертности в дотрудоспособном и трудоспособном возрасте (0-55 (60) лет) от отравлений наркотическими средствами населения Свердловской области (таб. 6).

Количество недоданного ВРП из-за преждевременной смерти от отравлений наркотическими средствами увеличилось со 147,8 млн. рублей в 1998 году до 1 млрд. 865 млн. рублей в 2007 г. Динамика экономических потерь была неоднозначной и характеризовалась ростом в начальный период исследования (до 2000 г.), с последующим трехлетним снижением. Однако с 2004 г., а особенно в последние три года исследования экономические потери стали вплотную приближаться к 2 млрд. руб. в год (рис. 3). В среднем ежегодно регион недополучал по

Таблица 6

Значения недоданного валового регионального продукта по причине преждевременной смертности в дотрудоспособном и трудоспособном возрасте (0-55 (60) лет) от отравлений наркотическими средствами населения Свердловской области в 1998-2007 гг. (млн. рублей в)

| год   | Недоданный ВРП (млн. рублей) |                   |             |
|-------|------------------------------|-------------------|-------------|
|       | Мужское население            | Женское население | Оба пола    |
| 1998  | 132,1                        | 15,7              | 147,8       |
| 1999  | 289,7                        | 52,9              | 342,6       |
| 2000  | 679,9                        | 107,1             | 787,0       |
| 2001  | 440,7                        | 61,1              | 501,8       |
| 2002  | 280,1                        | 38,6              | 318,7       |
| 2003  | 294,6                        | 28,7              | 323,3       |
| 2004  | 914,3                        | 98,7              | 1013,0      |
| 2005  | 1734,4                       | 150,5             | 1884,9      |
| 2006  | 1822,9                       | 166,0             | 1988,9      |
| 2007  | 1682,7                       | 182,3             | 1865,0      |
| Итого | 8271,4                       | 901,6             | 9173,0      |
| M±m   | 827,1±212,9 ^                | 90,2±19,0 ^       | 917,3±231,3 |

Примечания: ^ – достоверность к общему объему недоданного валового регионального продукта по причине преждевременной смертности в дотрудоспособном и трудоспособном возрасте, от острого отравления наркотическими средствами в группе от 0 до 60 лет (p<0,005);

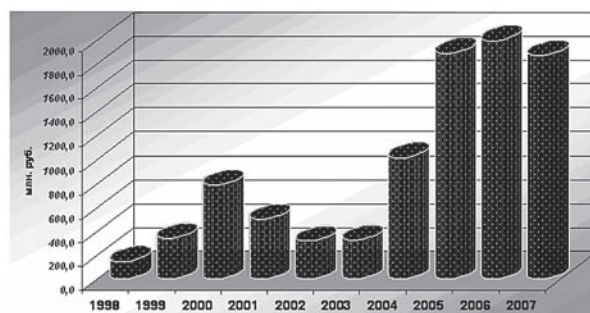


Рис. 3. Динамика экономических потерь в связи с преждевременной смертностью от отравления наркотическими средствами в Свердловской области (млн. руб.)

изучаемой причине 917,3±231,3 млн. руб. В целом за десять лет экономический ущерб составил 9 млрд. 173 млн. руб.

### Заключение

За исследуемый период от отравления наркотическими средствами в Свердловской области погибло более четырех тысяч человек. За десять лет число смертей увеличилось в 2,2 раза. На протяжении всего изучаемого периода наблюдалось преобладание случаев смерти в трудоспособном возрасте – средний многолетний удельный вес данной возрастной группы составил 98,3 %.

Основной удельный вес смертности от наркотических средств в области пришелся на мужчин трудоспособного возраста (88,8 %). В среднем ежегодно погибало около 400 мужчин данной возрастной группы (370,7±51,1). Динамика смертности характеризовалась максимальными значениями в 2000, 2005-2006 гг. и их минимизацией к 2003 г.

Общее число погибших от наркотиков женщин и их удельный вес был значительно меньше по сравнению с мужской группой. В среднем ежегодно их погибало около пятидесяти человек. Однако, как и у мужчин, в подавляющем большинстве погибшие женщины были в трудоспособном возрасте (96,1 %). Прирост количества смертей от острых отравлений среди женщин за десять лет составил 107 %. Следует также отметить, что социально-экономическое значение показателей смертности женского населения не ограничивается оценкой ущерба от смертности данной категории населения непосредственно, но и включает в себя ущерб от смертности женщин фертильного возраста и девочек, как источника возобновления трудового потенциала страны.

Общее число недожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста в связи с преждевременной смертью от острых отравлений наркотическими средствами среди мужчин трудоспособного и трудоспособного возраста в Свердловской области за весь исследуемый период превысило 100 тыс. человеко-лет, и выросло более, чем в два раза. Основу недожитых человеко-лет составляла группа трудоспособного возраста (98,2 %). Динамика исследуемого показателя характеризовалась высокими уровнями в начале и в конце исследуемого периода (2000, 2005-2006 гг.) и минимизацией показателя в 2003 г. Среди женщин трудоспособного и трудоспособного возраста за десять лет количество недожитых человеко-лет составило около 15 тыс. человеко-лет, и увеличилось вдвое. Возрастное распределение и динамические характеристики в целом совпадали с таковыми в мужской группе.

Соотношение прироста недожитых человеко-лет у мужчин и женщин соответствует показателям прироста абсолютного количества смертей от отравлений в соответствующих возрастных группах. Общее количество недожитых населением человеко-лет до конца трудоспособного возраста среди населения обоих полов по причине смертности от отравлений составило 137 313,9 человеко-лет. При этом, как уже упоминалось ранее, в исследовании не учитывался социальный ущерб от преждевременной утраченной репродуктивной функции женщин фертильного и детского возраста от отравлений.

В течение 1998-2007 гг. количество недоданного валового регионального продукта (ВРП) из-за преждевременной смерти от отравлений наркотическими средствами увеличилось в 13 раз, приблизившись к 2 млрд. руб. в год. В среднем регион по этой причине терял ежегодно около 1 млрд. руб. Основной объем экономических потерь связан со смертностью среди мужчин (8 млрд. 271 млн. руб.). Доля экономического ущерба в связи с преждевременной смертью среди женщин составила 10 %. В целом за десять лет экономический ущерб от отравлений наркотическими средствами составил 9 млрд. 173 млн. руб.

#### Выводы

1. Число отравлений наркотическими средствами в изучаемых возрастных группах на протяжении 1998-2007 гг. возросло более чем на 220 %. Проблема острых отравлений данного вида для Свердловской области остается весьма актуальной.
2. Определена необходимость углубленного изучения гендерных особенностей и возрастных аспектов острых отравлений наркотическими средствами со смертельным исходом.
3. Острые отравления наркотическими средствами играют важную роль в структуре экономического и социального ущерба от преждевременной смертности трудоспособного населения в Свердловской области.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Демографические и экономические последствия отравлений наркотическими средствами в Свердловской области / С.И. Богданов, Ш.И. Спектор, В.Г. Сенцов, Р.В. Нифантова // Материалы научно-практических конгрессов III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России», Том 2, Часть 2, разделы: «Международная конференция «Здоровье нации: влияние табакокурения, алкоголя, наркотиков»; Конгрессы: «Здоровье нации и проблемы демографии», «Здоровье нации и массовый спорт», «Здоровье нации и социальная безопасность», «Здоровье нации и окружающая среда», «Психологическая практика – здоровью нации». – М., 2007. – С. 15-16.
2. Демченко Т.А. Тенденции смертности в России 90-х годов // Вопросы экономики. – 2003. – №9. – С.109-113.
3. Кулагина Э.Н. Ориентировочный расчет экономического эффекта сохранения жизни человека // Советское здравоохранение. – 1982. – №2.
4. Нифантова Р.В. Демографические факторы формирования жизненного и трудового потенциала населения Среднего Урала // Научный доклад / Под ред. чл.-кор. РАН А.И. Татаркина. – Екатеринбург: ИЭ УрО РАН. – 2002.
5. Попов Г.А. Экономика и планирование здравоохранения. – М., 1976. (4)
6. Свердловская область в 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 гг. – Госкомстат Свердловской обл. – Екатеринбург.
7. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения [Текст] / Н.Н. Иванец, Е.А. Кошкина, В.В. Киржнова, В.М. Гуртовенко, Н.И. Павловская, В.А. Ходырев, В.А. Клевно, Е.М. Соломатин, Б.М. Лисянский // Вопр. нарк. – 2008. – № 3. – С. 105-118.

8. Социально-экономический ущерб обществу от преждевременной смертности населения, обусловленной острыми отравлениями, алкоголизмом и наркоманиями [Текст] / Ш.И. Спектор, В.Г. Сенцов, С.И. Богданов, Р.В. Нифантова, М.В. Бровкин. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2006. – 148 с.: ил.

9. Факторы определяющие эпидемиологическую ситуацию в отношении наркомании и алкоголизма в крупном промышленном регионе. Методические рекомендации / Сенцов В.Г., Спектор Ш.И., Богданов С.И., Ретюнский К.Ю. – Изд-во УГМА, Екатеринбург. – 40 стр.

10. Фильрозе Э. Очерки потенциальной демографии / Науч. ред. В.С. Стешенко. Пер. с польск. Е.М. Палий. – М. – 1975.

11. Ютан К. Что такое охрана психического здоровья // Наше здоровье. – 2000. – Т.8. – № 2.

12. Tunving K. Fatal outcome in drug addiction / K. Tunving // Acta Psych. Scand. – 1988. – Vol. 77. – P. 551-566.

## Sencov V.G., Bogdanov S.I., Brovkin M.V. SOCIAL & ECONOMIC COSTS OF DRUGS FATAL OVERDOSE

#### Abstract.

The social cost of premature death relating to Drugs Fatal Overdose in the Sverdlovsk Region was 4 245 peoples for the study period 1998-2007. The economic cost of premature death relating to Drugs Fatal Overdose was 9173,0 million rubles. The limitations of this study should be recognized when applying to its findings. Therefore they should be treated as approximations.

**Key words:** drugs, fatal overdose, social cost, economic cost.

#### Авторская справка.

1. Сенцов Валентин Геннадьевич  
Уральская государственная медицинская академия;  
Региональный Центр мониторинга проблем, связанных с распространением наркомании, алкоголизма и других зависимостей ГУЗ Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн»;  
Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центр организации специализированных видов медицинской помощи Институт медицинских клеточных технологий»  
Россия, 620030, Екатеринбург, Сибирский тракт, 8 км  
sencov-tox@k66.ru

Sencov Valentin G.  
Ural State Medical Academia;  
Ural Regional Hospital for Veterans of Wars;  
Institute Medicine Cell Technology  
Russia, 620219, Ekaterinburg, Repina street, 3

2. Богданов Сергей Иванович  
Уральская государственная медицинская академия  
Россия, 620034, г. Екатеринбург, а/я 99  
bogdanov-nrc@k66.ru

Bogdanov Sergey I.  
Ural State Medical Academia  
Russia, 620219, Ekaterinburg, Repina street, 3  
bogdanov-nrc@k66.ru

3. Бровкин Михаил Владимирович  
Уральская государственная медицинская академия  
Россия, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3  
usma@usma.ru

Brovkin Mihail V.  
Ural State Medical Academia  
Russia, 620219, Ekaterinburg, Repina street, 3  
usma@usma.ru



Бабушкина Е.И.

## МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ШИЗОФРЕНИИ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГОУДПО «Уралмедсоцэкономпроблем», г. Екатеринбург

**Резюме.** При анализе заболеваемости шизофренией по муниципальным образованиям Свердловской области было выявлено, что высокий уровень обусловлен своевременным выявлением шизофрении. Этому способствует система организации психиатрической помощи. Тем не менее, в области имеются территории с низким уровнем заболеваемости, который обусловлен отсутствием в этих территориях стационарной психиатрической помощи, а внебольничная помощь оказывается участковым врачом-психиатром, единственным специалистом в районе, при отсутствии врачей психотерапевтов, медицинских психологов и специалистов по социальной работе. Поэтому, для улучшения качества оказания амбулаторной психиатрической помощи возникла необходимость внедрения в общую медицинскую практику психотерапевтической помощи с открытием в муниципальных поликлиниках психотерапевтических кабинетов и с привлечением таких специалистов, как врач-психотерапевт, медицинский психолог.

**Ключевые слова:** первичная и общая заболеваемость шизофренией, стационарная и внебольничная психиатрическая помощь, полипрофессиональные бригады, психосоциальная реабилитация, психообразовательные программы.

Шизофрения является одним из наиболее распространенных психических расстройств, приводящих к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [8]. Огромная социальная значимость шизофрении признается международным сообществом, Всемирной организацией здравоохранения, органами власти [5].

В подпрограмме «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)» обозначены основные задачи реформирования и развития психиатрической службы [10]. К ним относятся: внедрение бригадных форм оказания психиатрической помощи, включающей в себя психосоциальную помощь и психосоциальную реабилитацию, и организация системы мониторинга деятельности психиатрических учреждений. За последнее десятилетие наблюдается рост потребности населения в психиатрической и психотерапевтической помощи. Это объясняется не повышением истинной заболеваемости психическими расстройствами, а увеличением частоты их выявления, ростом доверия населения к врачам психиатрам и психотерапевтам в условиях реализации Закона о психиатрической помощи (1993г.) [6].

Проблема распространения шизофрении необычайно сложна. Репрезентативность выборки, различия диагностических подходов при выявлении больных, доступность и качество работы психиатрических служб, демографические и культурные особенности населения, а также особенности учета пациентов в России и зарубежных странах [7,11,15,16] – далеко не все факторы, которые влияют на выявление заболевания.

В таблице 1 представлены данные отечественных и зарубежных авторов об уровнях распространенности шизофрении.

М.Е.Варганияном [2] доказано, что в течение последних 50 лет сохраняется относительная стабильность показателей общей и первичной заболеваемости шизофренией, несмотря на их колебания в отдельных странах.

Удельный вес больных шизофренией в общей численности населения России составляет приблизительно 2–3%, но это «верхушка айсберга», так как часть пациентов не обращаются к врачам-психиатрам или, в лучшем случае, получают лечение под другими диагнозами (невроз, психопатия и т.п.).

Первичная и общая заболеваемость шизофренией колеблется в зависимости от возраста больных. Модальный, т.е. наиболее

часто встречающийся возраст начала болезни, составляет для мужчин 18–25 лет, для женщин 25–30 лет.

По данным Шмаоновой Л.М. и Либермана Ю.И. (1982) [12], Белоусова Ю.Б., Белоусова Д.Ю., Омелянского В.В., Бекетова А.С., Бойко Е.А. (2007г.) [2], заболеваемость шизофренией в РФ в группе пациентов до 14 лет составляет 0,08 (на 1000 населения); в возрасте 15–19 лет 0,5; в возрасте 20–39 лет – 4,28.

Пик заболеваемости шизофренией приходится на наиболее трудоспособную возрастную группу 40–59 лет – 5,42 больных (на 1000 населения). В старшей возрастной группе (от 60 лет и старше) распространенность снижается до 2,62 на 1000 населения [9].

Аналогичные показатели приводят зарубежные исследователи. Haghghat R.A. (2001) [15] отмечает, что наивысший уровень болезненности шизофренией приходится на возрастную группу 25 – 44 года (11 случаев на 1000 населения). Несколько ниже этот показатель в возрастной группе от 18 до 24 лет 8 больных на 1000 населения.

За пределами указанных возрастных периодов число больных шизофренией уменьшается. Так, по данным Green W.H. (1989), распространенность шизофрении у детей до 12 лет – 0,17–0,4 на 1000 детского населения [14].

По данным исследований Гуровича И.Я. [5], в России условно можно выделить две основные группы территорий, определяющие устойчивость региональной вариации психических рас-

Таблица 1

Уровень распространенности шизофрении в России и зарубежных странах

| п/№               | Автор, год   | Уровень распространенности шизофрении(на 1 000 человек) |
|-------------------|--|---|
| Россия            |  |   |
| 1.                | Зеневич Г.В. (1962г.)  | 5,1   |
| 2.                | Шмаонова Л.М, Либерман Ю.И. (1979г.)                             | 9,6   |
| 3.                | Варганиян М.Е.(1983г.)   | 8,7   |
| 4.                | Киселев А.С, Сочнева З.Г. (1988г.)                               | 8,3   |
| 5.                | Жариков Н.М., Соколов Е.Д. (1989г.)                              | 5,1   |
| 6.                | Чуркин А.А., Творогова Н.А. (1996г.)                             | 5,1   |
| 7.                | Чудиновский А.Г. (1996г.)  | 5,4   |
| 8.                | Чуркин А.А., Творогова Н.А. (1997г.)                             | 6,0   |
| 9.                | Сейку Ю.В.и соавт. (1998г.)                                      | 8,3   |
| 10.               | Тиганов А.С. (1999г.)  | 8,2   |
| 11.               | Краснов С.Ю. (2004г.)  | 5,4   |
| 12.               | Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б., (2007г.) | 3,7   |
| Зарубежные страны |  |   |
| 13.               | Turns D., Англия (1980г.)  | 9,0   |
| 14.               | Regier D.A., Burke J.D., США (1989г.)                            | 7,0   |
| 15.               | Kaplan H.I., Sadok D.J., США (1994г.)                            | 4,4   |
| 16.               | Shader R.I., США (1994г.)  | 8,0   |
| 17.               | Carpenter W.T., Buchanan R.W., Англия (1995г.)                   | 8,5   |
| 18.               | J. van Os, Нидерланды (1998г.)                                   | 4,0   |
| 19.               | Riecher- Rossler A., Нидерланды (1998г.)                         | 4,0   |
| 20.               | Tolle R., Германия (1999г.)                                      | 10,0  |
| 21.               | Salize H.J., Германия (2004г.)                                   | 7,0   |

Первичная заболеваемость шизофренией (на 100 тыс. населения)\*

| Территория           | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Российская Федерация | 12,8 | 12,3 | 12,2 | 11,6 | 11,2 | 10,9 | 10,8 | 9,7  | 9,1  |
| Центральный ФО       | 14,0 | 13,6 | 12,6 | 12,7 | 11,9 | 12,0 | 12,2 | 10,7 | 9,9  |
| г. Москва            | 19,2 | 17,8 | 14,7 | 16,3 | 12,5 | 13,5 | 14,3 | 12,7 | 11,9 |
| Северо-Западный ФО   | 12,5 | 11,0 | 12,3 | 11,2 | 11,4 | 11,3 | 11,3 | 10,4 | 9,9  |
| г. Санкт-Петербург   | 18,3 | 15,8 | 17,9 | 15,3 | 16,0 | 16,3 | 16,8 | 16,3 | 15,7 |
| Южный ФО             | 10,7 | 11,1 | 11,3 | 10,4 | 10,0 | 9,0  | 8,6  | 7,7  | 7,3  |
| Приволжский ФО       | 10,2 | 10,2 | 10,0 | 9,5  | 9,5  | 9,2  | 8,9  | 8,3  | 7,7  |
| Сибирский ФО         | 15,4 | 14,3 | 14,0 | 13,4 | 12,8 | 11,9 | 12,0 | 9,9  | 9,4  |
| Дальневосточный ФО   | 12,6 | 12,3 | 13,1 | 12,0 | 11,4 | 11,4 | 11,2 | 10,3 | 9,2  |
| Уральский ФО         | 15,2 | 13,9 | 14,0 | 12,9 | 12,7 | 12,5 | 12,3 | 12,0 | 12,1 |
| Свердловская область | 14,8 | 15,4 | 15,8 | 15,1 | 13,5 | 15,7 | 16,0 | 16,5 | 19,7 |
| Челябинская область  | 16,6 | 13,8 | 14,0 | 11,9 | 11,8 | 11,1 | 11,7 | 10,7 | 8,7  |
| Курганская область   | 9,1  | 6,1  | 3,9  | 3,0  | 4,1  | 5,4  | 2,8  | 2,8  | 2,2  |
| Тюменская область    | 16,2 | 14,4 | 14,8 | 14,0 | 15,2 | 11,7 | 11,0 | 10,1 | 8,4  |
| Ханты-Мансийский АО  | 14,6 | 14,4 | 12,9 | 11,3 | 11,3 | 9,8  | 6,7  | 7,5  | 6,3  |
| Ямало-Ненецкий АО    | 15,7 | 14,0 | 16,2 | 11,9 | 14,6 | 12,7 | 9,4  | 12,8 | 6,4  |

\* данные сборника Гурович И.Я., Голанд В.Б., Сон И.М. и др. «Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999-2006гг.) М.: Медпрактика – М., 2007г. [5],

данные сборника Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамента развития медицинской помощи и курортного дела, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрави «Заболеваемость населения России в 2008 году», «Социально значимые заболевания населения России в 2008 году».

стройств.

В первой группе, куда входят 37 территорий, т.е. практически половина России, на протяжении последних 30 лет (с 1976 по 2006 годы) отмечался высокий уровень первичной заболеваемости шизофренией, что на 5-15% больше, чем в среднем по РФ. Характерно, что 27 территорий из этой группы расположены в Европейской части и в Поволжье, и только 10 – за Уралом.

Первичная заболеваемость шизофренией по Федеральным округам Российской Федерации и в областях Уральского Федерального округа (на 100 тыс. населения) представлена в таблице 2.

При анализе литературных данных [3] выявлено, что первичная заболеваемость шизофренией в России в 1999 году составляла 13,3 (на 100 тыс. населения), в 2002 году – 12,2, а в 2008 году – 9,1. Высокий уровень первичной заболеваемости шизофренией наблюдается в Сибирском и в Уральском Федеральных округах. Так, если в 1999г. первичная заболеваемость шизофренией достигала уровня соответственно 15,7 и 15,5 (на 100 тыс. населения), то в 2002 году она составляла в обоих округах по 14,0; в 2005 году – 11,9 и 12,5, а в 2008 году – 9,4 и 12,1 (на 100 тыс. населения).

Для сравнения: в период с 1999 по 2008 годы Свердловская область занимала первое место в Российской Федерации по уровню первичной заболеваемости шизофренией (16,2 19,7 на 100 тыс. населения), опережая города Москву (11,9) и Санкт-Петербург (15,7) [3].

Вторая группа включает 28 территорий, в которых отмечается более низкий уровень первичной заболеваемости. Больше половина этих территорий расположена преимущественно в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, на юге России и в Закавказье [3]. В 2008 году первичная заболеваемость составляла: в Амурской области – 7,9; в Новосибирской области – 4,0; в Адыгейской Республике – 5,9; в Краснодарском крае – 4,1 [3].

Показатели общей заболеваемости шизофренией в Российской Федерации в 1999 году составляли 354,6, а в 2008г. – 338,4 (на 100 тыс. населения) [3].

В 2008г. наибольший показатель общей заболеваемости шизофренией отмечен в Центральном (422,1); Северо-Западном (345,2); Уральском (321,8); Сибирском (326,4) Федеральных округах.

Низкий показатель общей заболеваемости шизофренией в 2008 году зафиксирован в Южном (267,3) и Дальневосточном (300,6) Федеральных округах.

Общая заболеваемость шизофренией в Уральском округе остается одной из самых высокой по Российской Федерации.

Общая заболеваемость шизофренией по Федеральным окру-

гам Российской Федерации и областям Уральского Федерального округа (на 100 тыс. населения) представлена в таблице 3.

Показатель общей заболеваемости шизофренией в Свердловской области превышает средний показатель по Уральскому Федеральному округу на протяжении ряда лет, опережая такие области, как Челябинская (на 5–10%) и Тюменская (на 35 – 40%) области.

В связи с высокой актуальностью рассматриваемой проблемы и ростом потребности населения в психиатрической и психотерапевтической помощи, было инициировано исследование, целью которого является проведение медико-организационного анализа распространенности шизофрении в Свердловской области.

Нами была проанализирована распространенность шизофрении в области за последние пять лет.

При анализе первичной заболеваемости шизофренией по муниципальным образованиям Свердловской области условно было выделено три группы территорий, различающихся между собой по уровню заболеваемости.

В первую группу вошли 27 муниципальных образований с высоким уровнем первичной заболеваемости шизофренией (15,0 и выше на 100 тыс. населения), что превышает общероссийский показатель на 200-300%.

К этой группе относятся следующие муниципальные образования: г.Екатеринбург (28,1), г.Артемовский (29,6), г.Сысерть (26,5), г.Сухой Лог (22,0), г.Ревда (20,5), г.Верхняя Пышма (20,0), г.Красноуральск (18,6), г.Березовский (18,6), г.Качканар (17,5), г.Красногурьинск (17,3), г.Красноуфимск (16,6), г. Полевской (16,4) и г. Серов (15,0).

Во вторую группу вошли 16 муниципальных образований с средним уровнем первичной заболеваемости шизофренией (10,0 – 15,0 на 100 тыс. населения), что превышает общероссийский показатель на 30 – 50%.

К этой группе относятся следующие населенные пункты: г.Асбест (17,1); г.Нижняя Тура (13,4); г.Первоуральск (13,2); г.Кировоград (12,5); Новолялинский район (12,1); Шалинский район (12,0); Невьянский район (11,3); г.Каменск-Уральский (10,8); г.Нижний Тагил (10,1); г. Волчанск (7,3) и г. Ирбит (6,4).

В третью группу вошли 12 муниципальных образований с низким уровнем первичной заболеваемости шизофренией (3,9 – 9,0 на 100 тыс. населения), что ниже общероссийского показателя на 10 – 25%.

К этой группе относятся: г.Ивдель (9,0); Байкаловский район (9,0); Туринский район (8,9); Нижнесергинский район (8,7); Тавдинский район (8,4); г.Карпинск (6,2); г.Североуральск (3,9).

Общая заболеваемость шизофренией (на 100 тыс. населения)\*

| Территория           | 2000  | 2001  | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Российская Федерация | 351,4 | 350,3 | 350,0 | 347,7 | 547,1 | 346,3 | 345,0 | 341,5 | 338,4 |
| Центральный ФО       | 464,6 | 459,3 | 454,7 | 448,0 | 441,4 | 433,9 | 432,6 | 427,0 | 422,1 |
| г. Москва            | 576,7 | 565,0 | 554,3 | 540,0 | 524,8 | 505,8 | 507,8 | 499,2 | 496,4 |
| Северо-Западный ФО   | 538,7 | 355,5 | 358,9 | 355,3 | 352,1 | 352,9 | 353,5 | 349,5 | 345,2 |
| г. Санкт-Петербург   | 452,3 | 452,1 | 461,1 | 460,0 | 461,3 | 463,7 | 466,0 | 463,5 | 463,2 |
| Южный ФО             | 270,6 | 268,7 | 269,1 | 271,8 | 277,0 | 276,6 | 369,1 | 267,0 | 267,3 |
| Приволжский ФО       | 309,3 | 309,3 | 307,8 | 307,3 | 308,6 | 312,1 | 313,3 | 311,6 | 308,8 |
| Сибирский ФО         | 322,9 | 328,3 | 329,0 | 327,6 | 329,2 | 329,7 | 331,6 | 326,7 | 326,4 |
| Дальневосточный ФО   | 297,6 | 301,1 | 301,1 | 307,2 | 305,4 | 306,3 | 304,6 | 303,8 | 300,6 |
| Уральский ФО         | 325,5 | 327,7 | 327,5 | 320,9 | 324,2 | 328,3 | 331,4 | 329,2 | 321,8 |
| Свердловская область | 387,2 | 387,3 | 387,4 | 374,4 | 379,8 | 394,0 | 394,4 | 392,2 | 386,5 |
| Челябинская область  | 368,8 | 372,8 | 369,4 | 363,3 | 364,8 | 359,1 | 362,6 | 358,8 | 347,3 |
| Курганская область   | 224,0 | 221,5 | 218,1 | 214,3 | 214,9 | 207,3 | 219,2 | 212,6 | 202,0 |
| Тюменская область    | 222,7 | 228,6 | 233,6 | 234,9 | 238,8 | 244,0 | 248,4 | 249,5 | 245,3 |
| Ханты-Мансийский АО  | 172,4 | 178,0 | 178,8 | 173,1 | 168,6 | 169,9 | 170,6 | 169,1 | 166,5 |
| Ямало-Ненецкий АО    | 161,6 | 162,4 | 166,5 | 162,1 | 163,6 | 170,7 | 169,5 | 176,0 | 173,6 |

\* данные сборника Гурович И.Я., Голанд В.Б., Сон И.М. и др. «Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999-2006гг.) М.: Медпрактика – М., 2007г. С. 570. [5];

данные ЦНИИОИЗ Министерства здравоохранения и социального развития РФ за 2007-2008гг.

данные сборника Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамента развития медицинской помощи и курортного дела, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава «Заболеваемость населения России в 2008 году», «Социально значимые заболевания населения России в 2008 году».

При сравнении показателей общей заболеваемости шизофренией в муниципальных образованиях Свердловской области также условно были выделены три группы территорий, различающихся по уровню заболеваемости.

В первую группу вошли 16 муниципальных образований с высоким уровнем общей заболеваемости шизофрении (396,5 и выше на 100тыс. населения). Уровень заболеваемости в муниципальных образованиях первой группы превышает общероссийский показатель на 30 – 60%. В эту группу включены муниципальные образования: г.Екатеринбург (539,4), г.Дегтярск (542,4), г.Волчанск (495,0), г.Полевской (470,6), г.Березовский (459,4), г.Верхняя Пышма (438,3), г. Ирбит (419,4), г. Каменск-Уральский (414,6), Сухоложский район (411,8), г. Первоуральск (396,5).

Во вторую группу вошли 14 муниципальных образований со средним уровнем общей заболеваемости шизофрении (309,0-344,9). Уровень заболеваемости в муниципальных образованиях второй группы превышает общероссийский показатель на 3 – 15%. В эту группу вошли муниципальные образования: г.Реж (433,3), г.Ревда (379,2), Туринский район (375,5), Ачитский район (368,8), Тавдинский район (365,1), Шалинский район (347,7), г. Асбест (347,4), г.Нижний Тагил (321,5), г.Красноуральск (308,9),

В третью группу вошли 26 муниципальных образований с низким уровнем общей заболеваемости шизофренией (308,7 и ниже), отстающим от общероссийского показателя на 3–30%.

В эту группу вошли муниципальные образования: г.Нижняя-Салда (333,5), Верхотурский район (323,4), г.Кушва (323,3), г.Нижняя-Тура (315,6), г.Арамилы (310,6), г.Ивдель (308,7), Нижнесергинский район (295,9), Пышминский район (292,1), Невьянский район (288,4), Белоярский район (288,2), г.Верхняя Тура (281,0), Камышловский район (276,8), г.Кировград (256,1), Богдановичский район (256,0), Тугулымский район (230,5).

Установлено, что так называемый высокий уровень заболеваемости шизофренией в муниципальных образованиях Свердловской области приравнивается к уровню заболеваемости в таких городах и областях Центрального Федерального округа, как г.Москва, Калужская, Костромская, Курская, Липецкая, Орловская области, в Северо-Западном ФО г.Санкт-Петербург, Новгородская и Псковская области и в Сибирском Федеральном округе это Иркутская, Омская, Томская области.

Кроме того, высокий уровень заболеваемости шизофренией в Свердловской области соотносим с уровнем заболеваемости в таких развитых странах, как Англия, Франция, Германия, Норвегия, США, Япония, Китай и др. [13, 14,15,16,17,18].

Благодаря неплохой доступности сети ЛПУ в области на должном уровне сохраняется первичная диагностика и выявление психической патологии, в частности шизофрении. Этому способствует организация психиатрической помощи в области, утвержденная Приказом министерства здравоохранения Свердловской области № 20-п от 15.01.2008г. «О мерах по совершенствованию организации и повышению психиатрической и наркологической помощи населению Свердловской области».

Отметим положительные стороны организации психиатрической помощи в Свердловской области:

А) Организация стационарной психиатрической помощи:

1. В муниципальных образованиях с высоким уровнем заболеваемости (г.Екатеринбург, г.Красноуральск, г.Серов, г.Сысерть, г.Полевской) действуют самостоятельные психиатрические больницы. В стационарных отделениях созданы полипрофессиональные бригады, в которых совместно с врачами-психиатрами в процессе лечения участвуют врачи-психотерапевты, медицинские психологи, специалисты по социальной работе. Активно используются методы современной фармакотерапии, психотерапии и социальной терапии, Модули психосоциальной реабилитации и психообразования больных и их родственников.

2. В ЦГБ, ЦРБ таких муниципальных образований как г.Ревда, г.Верхняя Пышма, г.Красноуральск, г.Качканар, г.Красноуральск, г.Сухой Лог, развернуты психиатрические отделения, в которых наряду с врачами-психиатрами работают врачи психотерапевты, медицинские психологи и специалисты по социальной работе. Используются новые технологии в диагностике, лечении и социальной реабилитации пациентов.

Б) Организация внебольничной психиатрической помощи:

1. В муниципальных образованиях с высоким уровнем заболеваемости (г.Екатеринбург, г.Красноуральск, г.Сысерть, г.Полевской), в психоневрологических диспансерах оказывается амбулаторная психиатрическая помощь взрослому и детско-подростковому населению. В своей работе участковые врачи-психиатры используют бригадные формы работы с пациентами, активно привлекая врачей-психотерапевтов, медицинских психологов, специалистов по социальной работе. Кроме того, при психоневрологических диспансерах развернуты дневные стационары, где больным, требующим круглосуточного наблюдения, в дневное время оказывается лечебно-диагностическая помощь, приближенная по объему и интенсивности к стационарной помощи.

2. В следующих муниципальных образованиях с высоким уровнем заболеваемости шизофрении (г.Верхняя Пышма, г.Сухой



Лог, г.Красноуральск, г.Ревда, г.Качканар, г.Красноуфимск), в поликлиниках ЦГБ, ЦРБ развернуты психиатрические кабинеты для оказания амбулаторной помощи взрослым, детям и подросткам. Участковые врачи-психиатры в своей работе используют не только современные методы психофармакотерапии, но и новые технологии по социальной реабилитации с участием медицинских психологов и специалистов по социальной работе.

3. В городах «спутниках» областного центра (г.Дегтярск, г.Березовский) взрослое население получает амбулаторную помощь в психиатрических кабинетах, развернутых в центральных городских больницах. Кроме того, пациенты городов «спутников» имеют возможность получения квалифицированной помощи в головном психиатрическом учреждении – в Свердловской областной клинической психиатрической больнице и в медицинских центрах г.Екатеринбурга, включая психотерапевтическую и психологическую помощь. Поэтому отсутствие в городах «спутниках» врачей психотерапевтов, медицинских психологов и специалистов по социальной работе восполняется специалистами областного центра.

Так называемый средний уровень заболеваемости шизофренией в Свердловской области является относительно высоким и превышает показатели всех Федеральных округов Российской Федерации, кроме Центрального округа.

#### А) Организация стационарной психиатрической помощи:

В муниципальных образованиях среднего уровня (г. Асбест, г.Первоуральск, г.Каменск-Уральский, г.Нижний Тагил, г.Волчанск) имеются самостоятельные психиатрические больницы. В стационарных отделениях созданы полипрофессиональные бригады, работа которых строится в соответствии с Программой психосоциальной реабилитации, разрабатываемой в каждом лечебном учреждении. В психиатрической больнице г.Нижний Тагил дополнительно используются методы профессиональной реабилитации и занятости пациентов с привлечением их к работе в лечебно-трудовых мастерских, где помимо трудовой терапии проводится обучение новым профессиям и дальнейшее их трудоустройство.

#### Б) Организация внебольничной психиатрической помощи:

1. В муниципальных образованиях среднего уровня (г. Первоуральск, г.Каменск-Уральский, г.Нижний Тагил, г.Асбест, г.Волчанск, г.Ирбит) развернуты психоневрологические диспансеры, оказывающие амбулаторную помощь взрослому и детско-подростковому населению. В диспансерных отделениях также организована работа полипрофессиональных бригад с привлечением медицинских психологов, врачей-психотерапевтов и специалистов по социальной работе (за исключением г.Волчанска и г.Ирбита).

Кроме того, при диспансерах развернуты отделения дневного стационара, где пациенты с обострением и с декомпенсацией психических расстройств активно проходят курс лечения. В психиатрических больницах организованы общежития для пациентов, страдающих психическими расстройствами и утративших социальные связи, за исключением г.Волчанска и г.Ирбита. В общежитии психологи и специалисты по социальной работе организуют «терапевтические сообщества», моделируют у пациентов социально-положительные формы поведения, решают вопросы трудового устройства, организации досуга и оказания помощи в решении жилищного вопроса.

2. В муниципальных образованиях (г.Кировоград, г.Нижняя Тура, Невьянский район, Новолялинский район, Шалинский район, Ачитский район, Режевской район), в поликлиниках ЦГБ, ЦРБ развернуты психиатрические кабинеты для оказания амбулаторной помощи взрослому населению. Кроме того, в г.Кировоград и Нижняя Тура в оказании психиатрической помощи участвуют медицинские психологи и специалисты по социальной работе.

Так называемый низкий уровень заболеваемости шизофренией в некоторых муниципальных образованиях Свердловской области, тем не менее, превышает уровень заболеваемости в части территорий Федеральных округов РФ. В Северо-Западном округе – отстает лишь от г.Санкт-Петербурга и Псковской области; в Южном округе – отстает от Ингушетии; в Приволжском округе – от Оренбургской области, Чувашской республики; в Сибирском округе – от Алтайского края, Иркутской, Кемеровской, Омской и Томской областей; в Дальневосточном округе – от Камчатского и Приморского краев, Магаданской области.

Сдерживающим фактором в проведении первичной диагно-

стики и выявления больных шизофренией в муниципальных образованиях третьей группы являются следующие негативные моменты:

1. Во всех муниципальных образованиях третьей группы отсутствует стационарная психиатрическая помощь. Больные в остром психотическом состоянии госпитализируются в прикрепленные специализированные больницы или отделения. Кроме того, в этих районах отсутствуют и дневные стационары, где пациенты могли бы проходить интенсивное амбулаторное лечение и внебольничную психосоциальную реабилитацию, получать социотерапевтическую и психотерапевтическую помощь.

2. В поликлиниках этих муниципальных образований амбулаторная психиатрическая помощь оказывается единственным специалистом – участковым врачом-психиатром. Поэтому на период отпуска, учебы или болезни врача, психиатрическая помощь населению в этих районах не оказывается. Также в поликлиниках отсутствуют основные помощники врачей-психиатров – медицинские психологи, врачи-психотерапевты и специалисты по социальной работе.

Итак, проведенный медико-организационный анализ распространенности шизофрении в Свердловской области выявил:

1) Уровень распространенности шизофрении в Свердловской области является высоким, но в тоже время не однородным. В области имеются территории с высоким, средним и низким уровнем распространения шизофрении.

2) При существенном приближении специализированной стационарной помощи к населению области доступность ее, по-прежнему, остается неравномерной. В 53 муниципальных образованиях области отсутствует стационарная и полустационарная (дневной стационар) психиатрическая помощь.

3) Стационарная психиатрическая помощь детскому и подростковому населению области оказывается только в г.Екатеринбурге.

4) В психиатрических отделениях, развернутых на базе ЦРБ и ЦГБ, ограничено используются новые формы и методы оказания психиатрической помощи.

5) Программа укомплектования должностей участковых врачей психиатров в сельских районах, начатая в области еще в 1963 году, не завершена до настоящего времени. В 19 муниципальных образованиях области (из 72-х) отсутствует внебольничная психиатрическая помощь населению.

6) Жители сельских и лесных поселений, удаленных от ЦРБ, несвоевременно и с большим опозданием получают квалифицированную амбулаторную психиатрическую и психотерапевтическую помощь.

Для соблюдения прав больных на получение высококвалифицированной и доступной психиатрической помощи в период недостаточного финансирования всей службы возникает необходимость развития и совершенствования внебольничной психиатрической помощи, с использованием современных стационар-замещающих технологий, с внедрением бригадных форм лечебной и реабилитационной работы, с развитием психотерапевтической, психологической и социальной помощи. Для приближения внебольничной психиатрической помощи жителям сельских, удаленных районов Свердловской области и повышения качества ее оказания, возникла необходимость интегрирования психиатрической помощи в общую систему услуг на уровне первичной медицинской помощи с использованием муниципальных ресурсов для компенсирования нехватки числа врачей-психиатров.

Но процесс интеграции психиатрии может растянуться на длительное время. Основная причина этого заключается в том, что у врачей первичного звена медико-санитарной помощи и врачей общей практики отсутствует психиатрическая подготовка. Поэтому в настоящее время в городских округах и муниципальных районах наиболее развитым направлением интеграции психиатрической помощи с общемедицинской является внедрение в общую медицинскую практику психотерапевтической помощи. ВОЗ (2001, 2003) считает ведение и лечение психических расстройств в рамках первичной помощи одним из главных моментов, с помощью которого пациент как можно раньше и быстрее получит доступ к специализированной психиатрической службе. Это подтверждается на опыте многих стран: США, Англии, Польши, Испании, Франции, Германии и др. В этих странах врачи общей практики успешно оказывают помощь психически больным [15,16].

В Свердловской области во многих муниципальных поликлиниках активно открываются кабинеты психотерапевтической и психологической помощи взрослому и детско-подростковому населению. С 2005 по 2008 годы в соматических лечебных учреждениях Свердловской области увеличивается на 13% количество врачей-психотерапевтов и на 33% количество психологов.

Приведенный в данной статье медико-организационный анализ распространенности шизофрении является основой для построения модели организации медицинской помощи больным шизофренией.

По нашему мнению, необходимо дополнительно проанализировать экономическую составляющую данной проблемы с целью принятия комплексного решения по улучшению качества психиатрической помощи, оказываемой больным шизофренией в Свердловской области.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономическая эффективность. / Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, В.В. Омеляновский и др. // Психиатрия и фармакотерапия. – 2007. – Т. 09. – № 4. – С. 43–52.
2. Вартамян М.Е. Руководство по психиатрии под. Ред. А.В.Снежневского. – 1983. – С. 116–117.
3. Гурович И.Я., Голанд В.Б., Сон И.М. и др. «Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999-2006гг.) М.: Медпрактика – М., 2007г. – С. 92–95.
4. Гурович И.Я., Голанд В.Б., Сон И.М. с соавт. Психические учреждения России: показатели деятельности (1999-2006 гг.). – М.: Медпрактика – М, 2007. – С. 209–219.
5. Гурович И.Я. Психическое здоровье населения и психиатрическая помощь в России // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – № 1. С. 9–14.
6. Казаковцев Б.А. Развитие служб психического здоровья М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 270 – 312.
7. Козырев В.Н. Сравнительная характеристика психотической патологии, наблюдаемой у больных терапевтического участка поликлиники и психоневрологических диспансеров. /В.Н. Козырев, А.Б. Смулевич// Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова. – 1982. – № 8. – С. 58 – 63.
8. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. – М.: «Медпрактика – М», 2007. – С. 6–7.
9. Краснов С.Ю. Моделирование эпидемиологических показателей для основных групп психических расстройств. // Врачебные ведомости. – 2004. – № 4. – С. 16–18.
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 10.05.2007 № 289 «О федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера на 2007–2011 годы».
11. Шевченко В.А. Клинико-социальные характеристики различных групп психически больных и особенности оказания им комплексной полипрофессиональной психиатрической помощи. /В.А.Шевченко, А.Б. Шмуклер и др. // Российский психиатрический журнал. – 2008. № 5. – С. 70–74.
12. Шмаонова Л.М. Опыт дифференцированного подхода к эпидемиологическому описанию популяции больных шизофренией. /Л.М. Шмаонова, Ю.И. Либерман. //Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1982. – Т.82. – № 8. – С.1184–1191.
13. Dzigushko, T. Social and health needs of patients staying in psychiatric hospitals. //Bulletin of the Institute of Psychiatry and Neurology, 1984, p. 20–32.
14. Green W.H. Schizophrenia with Childhood onset /Comprehensive Textbook of Psychiatry. – 5 th ed. / Eds H.I. Kaplan, B.J. Sadock. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989. Vol. 2. P. 1975-1981.
15. Haghghat R.A. Unitary theory of stigmatisation: pursuit of sel and routes to destigmatisation //Br. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. P. 207 – 215.
16. Haselbeck H. Theory brought die Sozialpsychiatrie /H. Haselbeck, T. Wieviel //Sozialpsychiatrische Informationen. – 1993. – № 4. – P. 5–9.
17. Kessel W. Psychiatric morbidity in a London general practice. // British Journal of Preventive and Social Medicine , 1960, p. 16–22.
18. Sartorius N. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. // N. Sartorius, A. Jablensky, A. Korten// Psychological Medicine, 1986. p. 909–928.

Babushkina E.I.

## MEDICO-ORGANIZATIONAL ANALYSIS OF SCHIZOPHRENIA INCIDENCE IN SVERDLOVSK OBLAST

**Abstract.** Schizophrenia is one of the most widespread psychic disorders leading to unfavorable social and economic consequences. Schizophrenia incidence rate depends on age of patients. The most exposed group in Russian Federation are working people aging 40-59 years (5.42 patients per 1000 of population). Schizophrenia incidence indeces in Sverdlovsk oblast are high, being next only to Moscow and St.Petersburg. When analyzing schizophrenia incidence rate in municipal entities of Sverdlovsk oblast it was noted that its high level is determined by timely diagnostics which is possible due to the good system of psychiatric service. Nevertheless, there are some territories in Sverdlovsk oblast, which are characterized by low incidence rate, that may be explained by the absence of hospital psychiatric service at these territories, and psychiatric help is provided by a regional GP.

To improve the quality of ambulatory psychiatric service it is suggested to arrange psycho-therapeutic rooms with psychoterapeutist's and medical psychologists's admission in municipal polyclinics.

**Key words:** primary and general schizophrenia incidence, hospital and ambulatory psychiatric service, interdisciplinary teams, psychosocial rehabilitation, psychoeducational programmes.

#### Авторская справка

Бабушкина Екатерина Ивановна / Babushkina Ekaterina I.  
ГОУДПО «Уралмедсоцэкономпроблем», г. Екатеринбург  
The Ural scientifically-practical centre of mediko-social and economic problems of public health services, Ekaterinburg  
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. К.Либкнехта, 8-б  
Russia 620075 Ekaterinburg Karla Libknehta st 8b.

Крупина Н.Е., Патюков С.В., Феоктистов Д.Б.

## ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ МАЛЬФОРМАЦИИ КИАРИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Екатеринбург

### Резюме.

Литературный обзор содержит сведения по использованию коротколатентных стволовых вызванных потенциалов на акустическую стимуляцию и коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов на стимуляцию срединного нерва у больных с мальформацией Киари, сирингомиелией и сопутствующими аномалиями. Обсуждается ценность этих методов диагностики для изучения функциональных нарушений в акустической и соматосенсорной системах в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания, а также для контроля за результатами нейрохирургического лечения.

**Ключевые слова.** Вызванные потенциалы, мальформация Киари, сирингомиелия

Современные методы нейровизуализации достаточно часто выявляют мальформацию Киари I типа (МК I) у больных неврологического профиля [67]. Клинические проявления МК I связаны с каудальным смещением части мозжечка и продолговатого мозга ниже уровня большого затылочного отверстия вследствие уменьшенного объема задней черепной ямки (ЗЧЯ), что нередко сопровождается гидроцефалией, сирингомиелией (СМ), деформациями варолиева моста и среднего мозга, миелодисплазиями [50]. В связи с областью вовлеченных в патологический процесс структур у больных с МК I представляется интерес исследованием коротколатентных стволовых вызванных потенциалов на акустическую стимуляцию (АСВП) и коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов на стимуляцию срединного нерва (ССВП), которые позволяют уточнить выраженность и уровень поражения структур нервной системы [3, 22].

Исследование вызванных потенциалов у взрослых больных с изолированной МК I описано в единичных публикациях. При обследовании пациентов с МК К.Н. Chiappa (1990) [22], В.Ф. Westmoreland и соавт. (1983) [82] зарегистрировали нормальные показатели АСВП. Другие исследователи выявили патологические изменения показателей АСВП у половины пациентов с МК [21, 42, 64]. В работе P.S. Henriques Filho и R. Pratesi (2006) [37] с помощью АСВП были выявлены нарушения акустических проводящих путей у больных с МК I в 71,0% случаев.

A.U. Ahmed и соавт. (1996) [12]; R.A. Hendrix и соавт. (1992) [36]; G.D. Johnson и соавт. (1994) [40]; M.E. Regan (1990) [60] при обследовании методом АСВП больных с МК I, имеющих нейросенсорные нарушения слуха, выявили ретрокохлеарные нарушения. Рядом авторов при обследовании больных с МК с помощью метода АСВП были отмечены функциональные нарушения в центральных отделах акустической системы на уровне варолиева моста и среднего мозга [12, 32, 36, 40, 43, 60, 66, 78]. Патологические изменения АСВП у больных с МК I проявлялись в удлинении межпиковых интервалов I-III [40], III-V [40, 42] и I-V [40, 60, 71]. В исследованиях M.W. Church и соавт. (2007) [24]; Y. Saito и соавт. (1997) [65] у больных с МК зарегистрированы удлинение межпикового интервала I-III и раздвоение II пика, что указывает на функциональные нарушения периферических отделов слухового анализатора. В работе J.L. Stone и соавт. (1983) [71] методом АСВП у больных с МК I выявлены функциональные изменения, свидетельствующие о двухстороннем поражении ствола головного мозга. По мнению M.W. Church и соавт. (2007) [24], удлинение межпикового интервала I-III и раздвоение II пика объясняется компрессией слухового нерва во внутреннем слуховом проходе и ЗЧЯ, что проявляется потерей слуха, звоном в ушах и головокружением.

По данным Н.В. Sarnat (1992) [66], использование метода ССВП на стимуляцию срединного нерва при обследовании больных с МК I может дать информацию, касающуюся центростремительных путей, особенно задних столбов, а также nuclei gracilis и cuneatus, которые, обычно, находятся в составе грыжевидно опущенного сегмента про-

долговатого мозга в цервикальном отделе позвоночного канала. При исследовании ССВП у больных с МК К.Н. Chiappa (1990) [22] выявил у 1 пациента патологическое увеличение межпикового интервала N13-N19. К. Kamuro и соавт. (1992) [42] у 6 из 8 больных с МК I зарегистрировали удлинение латентных периодов основных компонентов ССВП. В работах R. Voog и соавт. (2004) [18]; J.C. Cheng и соавт. (1999) [20] у больных с МК в 27,0-33,3% случаев выявлено удлинение латентных периодов основных компонентов ССВП. По мнению ряда авторов [54, 55], функциональные нарушения в нервной системе у больных с МК I объясняются компрессией и растяжением шейного отдела спинного мозга и продолговатого мозга, что приводит к их деформации и изгибу, растяжению спинномозговых корешков и черепных нервов каудальной группы.

В литературе имеются сведения о результатах исследования АСВП у больных с СМ. С.И. Очиров (1988) [8]; С. Hort-Legrand и E. Emery (1999) [38]; M. Kjaer (1980) [44] у больных с СМ и с сирингобульбией зарегистрировали патологические показатели АСВП. Другие исследователи получили нормальные данные основных компонентов АСВП у больных с СМ [2, 19, 72, 73].

У пациентов с СМ еще до появления МРТ были описаны патологические ССВП при стимуляции срединного и большеберцового нервов [1, 7, 13, 63, 79, 77]. По литературным данным, у больных с СМ патологические показатели ССВП регистрировались в 27,6% 100,0% случаев [20, 38, 39, 41, 48, 49, 53, 61, 79]. У больных с СМ чаще наблюдалось снижение амплитуды или полное отсутствие компонента, а латентные периоды компонентов ССВП существенно не отличались от контрольных значений [6]. В работе В. Jabbari и соавт. (1990) [39] показатели ССВП были патологическими у 72,0% больных с СМ. У этих пациентов отсутствовали один или несколько пиков N13, N20, N22 и имелось удлинение межпиковых интервалов N9-N20, N13-N20, N22-P40. Кроме этого, были зарегистрированы патологические показатели ССВП у больных с СМ, имеющих субклиническую дисфункцию задних столбов спинного мозга [28, 34, 39, 53]. По данным Л.В. Парамонова и соавт. (1988) [9]; Л.Р. Зенкова и соавт. (1989) [6], при обследовании больных с СМ методом ССВП на стимуляцию срединного и большеберцового нервов выявлялись изменения как коротколатентных, так и поздних компонентов ССВП.

При стимуляции срединного нерва потенциал пика N13 ССВП генерируется в задних рогах 5-6 шейных сегментов. При поражении шейного отдела спинного мозга наблюдается деформация пика N13 [13, 30, 61, 74]. Ввиду того, что сирингомиелические кисты локализуются чаще всего в шейно-грудном отделе спинного мозга, снижение или даже отсутствие пика N13 ССВП при стимуляции срединного нерва отмечено как наиболее характерное изменение у больных с СМ и отмечается большинством авторов [6, 7, 19, 39, 51, 52, 57, 59, 61, 62, 69, 70, 74, 76, 80]. D. Restuccia и соавт. (1996) [62] при обследовании пациентов с интрамедуллярной патологией, в том числе с СМ, выявили, что наиболее чувствительными для выявления этой патологии являются спинальные компоненты ССВП: пик N13 при стимуляции срединного нерва и пик N24 при стимуляции большеберцового нерва. По данным D. Restuccia и F. Mauguier (1991) [61], отсутствие или снижение пика N13 было выявлено у 83,0% больных с СМ, а по данным авторов W. Wagner и соавт. (1995) [80] – у 90,0%. A. Ragazzoni и соавт. (1993) [59] описали бессимптомного пациента с цервикальной СМ, у которого при ССВП было зарегистрировано отсутствие пика N13. Авторы сделали вывод, что цервикальный компонент N13 оказался высоко чувствительным в определении поражения шейного отдела спинного мозга даже в случае скрытой патологии.

При обследовании больных с СМ с помощью ССВП на стимуляцию срединного нерва несколько реже, чем патология пика N13, отмечается редукция кортикальной волны N20 [45, 52, 61, 68, 70, 80] и уве-



личение межпикового интервала N13-N20 (времени центрального афферентного проведения) [4, 13, 39, 68, 70]. По данным ряда исследователей [29, 16, 15], корковый потенциал N20 ССВП отсутствует или имеет низкую амплитуду и увеличенный латентный период.

В некоторых работах исследователи проводили сопоставление показателей ССВП с клиническими и томографическими данными у больных с СМ, пытались объяснить патогенез зарегистрированных патологических изменений и их связь с конкретными неврологическими симптомами и структурами нервной системы. Так, по данным В. Prestor и соавт. (1999) [58]; W. Wagner и A. Perneczky (1995) [81]; Т. Morioka и соавт. (1993) [52] изменения ССВП могут указывать на повреждение задних столбов спинного мозга. Пики N11 и N14 самые устойчивые компоненты ССВП, которые генерируются в задних корешках спинномозговых нервов [26, 48]. Патологические изменения N13 компонента ССВП указывают на поражение серого вещества спинного мозга и наиболее часто возникают при интрамедуллярных поражениях таких, как СМ [26, 48]. По данным исследования А.Г. Ремнева (2000) [10] у больных с СМ ССВП выявляют признаки нарушения проведения возбуждения по афферентным путям спинного мозга и ствола головного мозга.

Данные ССВП у больных с СМ соотносятся с клиническими симптомами заболевания [25, 31, 38, 47]. Наличие изменений потенциала N13 у больных с СМ сочеталось не только с нарушением глубокомышечной [80], но и со снижением болевой и температурной чувствительности [61, 80]. Афферентная волна, вызванная электрической стимуляцией нерва при исследовании ССВП, по мнению R. Kakigi и соавт. (1991) [41]; Т. Morioka и соавт. (1992) [51]; E. Urasaki и соавт. (1988) [75], распространяется по путям глубокой и поверхностной чувствительности. Как показали наблюдения Л.Р. Зенкова и П.В. Мельничука (1985) [5]; D.K. Giblin (1964) [33]; A.M. Halliday и G.S. Wakefield (1963) [35]; M. Veilleux и C. Stevens (1987) [79] появление патологических показателей ССВП бывает связано с заболеваниями, при которых нарушается глубокая чувствительность (суставно-мышечная, вибрационная, стереогностическая). При сохранении этих видов чувствительности и нарушении только болевой и температурной чувствительности изменений ССВП не отмечено [5, 17, 35, 79]. По данным W. Wagner и соавт. (1995) [80], патологические изменения пика N13 ССВП коррелировали с болевой и температурной чувствительностью, а также с вибрационной и суставно-мышечной чувствительностью, что имеет большее диагностическое значение. В отличие от этого, пик N20 ССВП труднее вызывался и его показатели коррелировали лишь с вибрационной и суставно-мышечной чувствительностью. Сходные данные были получены D. Restuccia и F. Mauguiege (1991) [61], отсутствие или снижение пика N13 было выявлено у 83,0 % больных с СМ. Кроме этого, была отмечена взаимосвязь между измененным пиком N13 и потерей болевой и температурной чувствительности. R. Kakigi и соавт. (1991) [41]; Т. Morioka и соавт. (1992) [51]; E. Urasaki и соавт. (1988) [75] пришли к выводу, что функция восходящих путей задних столбов у большинства пациентов с СМ не нарушена, а в задних рогах на уровне С6-С7, где регистрируется N13 ухудшена. Таким образом, дифференцированное снижение амплитуды пика N13 было отмечено как наиболее характерное изменение ССВП у больных с СМ. По мнению N. Anderson и соавт. (1986) [13]; M.S. Schwartz и M. Swash (1992) [68], снижение амплитуды или отсутствие цервикального пика N13 ССВП, вероятно, отражает наличие сегментарных нарушений у больных с СМ. Таким образом, ССВП со стимуляцией срединного нерва при СМ позволяет выявить сегментарные нарушения в шейном отделе спинного мозга и проводниковые нарушения сенсорных путей.

Показатели ССВП у больных с СМ соотносятся с уровнем и распространением кисты [7, 25, 38, 68], а также её размерами [25, 31, 38, 39, 68]. По данным W. Jabbari и соавт. (1990) [39], частота патологических ССВП при СМ коррелировала со значением максимального поперечного диаметра кисты по данным магнитно-резонансной томографии: среднее значение максимального диаметра кисты составляло 7,5 мм у пациентов с нормальными и 16,2 мм с патологическими показателями ССВП. Однако, по данным Л.В. Парамонова и соавт. (1988) [9], отмечалась диссоциация между изменениями коротколатентных компонентов ССВП и наличием разной степени выраженности расстройств чувствительности у больных с СМ.

В работе Г.Г. Торопиной и соавт. (2004) [11] исследованы коротколатентные и связанные с болью длиннотентные ССВП в ответ на электрическую стимуляцию срединного и большеберцового нервов у 28 больных с СМ. При стимуляции в области с нарушенной болевой и температурной чувствительностью обнаружено снижение ампли-

туды ранних компонентов N13, N18 и поздних компонентов P3, N3, P4, N4 с латентным периодом 100-500 мс.

Только немногочисленные исследователи, проводя исследования АСВП и ССВП, у больных с СМ обращали внимание на наличие МК [13, 20, 56, 79]. Ряд авторов [31, 38] отметили, что у больных, имеющих МК и СМ, потенциалы и латентные периоды элементов АСВП изменяются значительно реже, чем элементы ССВП. По данным N. Anderson и соавт. (1986) [13], у 60,0% больных с МК и СМ с помощью метода ССВП на стимуляцию срединного нерва были выявлены увеличение времени центрального афферентного проведения, а также значительное снижение амплитуды или отсутствие пика N13. M. Veilleux и C. Stevens (1987) [79] не обнаружили влияния наличия МК на показатели ССВП у больных с СМ. У больных с сочетанием МК и СМ рядом авторов [13, 39] были зарегистрированы нормальные показатели ССВП. J.C. Cheng и соавт. (1999) [20] отметили, что наличие МК у больных с СМ оказывает влияние на данные ССВП при стимуляции срединного нерва: среди больных с патологическими показателями в 33,3% случаев имелась МК, а среди больных с нормальными данными МК была выявлена только у 2,9% пациентов. По мнению N. Anderson и соавт. (1986) [13]; M.S. Schwartz и M. Swash (1992) [68], увеличение времени центрального афферентного проведения ССВП у больных с СМ связано с повреждением восходящих сенсорных путей или вызвано компрессией ростральных отделов спинного мозга опущенными миндалинами мозжечка. При обследовании больных с ювенильным идиопатическим сколиозом позвоночника, сочетающимся с СМ и МК I, рядом исследователей [20, 23, 39, 83] зарегистрированы патологические ССВП.

Имеются публикации с описанием использования АСВП и ССВП на стимуляцию срединного нерва у больных с МК и СМ для контроля за результатами лечения [14, 15, 27]. Отмечается положительная динамика показателей АСВП у больных с грубо выраженными МК после оперативного лечения [12, 46, 71]. Метод ССВП использован рядом исследователей для оценки функциональных нарушений в нервной системе у больных с СМ до и после операции [9, 48, 49, 53, 58, 80, 81, 83], а также во время интраоперационного мониторинга ССВП [25, 48, 49, 51, 52, 57, 58, 76, 81]. Т.Н. Milhorat и соавт. (1997) [49] проводили регистрацию ССВП до, во время и после операции у 32 больных с СМ. У 18 из 24 больных, у которых до операции выявлены патологические ССВП, после декомпрессии кисты отмечено укорочение латентных периодов и повышенный амплитуд пика N20. В то же время, по данным W. Jabbari и соавт. (1990) [39], у большинства больных с СМ после операции показатели ССВП не изменились. S. Nagahiro и соавт. (1986) [53] отметили улучшение показателей ССВП на стимуляцию срединного и большеберцового нервов лишь у 2 (33,3%) из 6 оперированных больных с СМ. Л.В. Парамонов и соавт. (1988) [9] отметили улучшение показателей ССВП после операции только у 1 (11,1%) из 9 больных с СМ, у остальных показатели были без изменений или отмечалось ухудшение. По данным W. Wagner и соавт. (1995) [80], у больных с СМ после операции изменения ССВП регистрировались чаще (60,0%) в сравнении с клиническим улучшением (27,0%). Авторы пришли к заключению, что ССВП на стимуляцию срединного нерва является более чувствительным методом в определении послеоперационных сдвигов в сравнении со стандартным клиническим осмотром.

Таким образом, исследование АСВП и ССВП позволяет не только определить выраженность и локализацию поражения нервной системы, но и лучше понять патогенез неврологических симптомов у пациентов с МК и сопутствующими аномалиями, что немаловажно для улучшения диагностики и определения тактики ведения и лечения этих больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н. Структурно-функциональная характеристика двигательных нарушений при заболеваниях нервной и нервно-мышечной систем (определение уровней поражения и лечебно-коррекционные мероприятия) : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.Н. Авакян. М., 1985. 32 с.
2. Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы / Н.С. Благовещенская. М.: Медицина, 1990. 432 с.
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. 264 с.
4. Григорян Ю.А. Рентгенологическая диагностика сирингомиелии / Ю.А. Григорян, Е.И. Лисянский // Вопросы нейрохирургии. 1988. № 1. С. 31-33.
5. Зенков Л.Р. Центральные механизмы афферентации человека/

Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук. М.: Медицина, 1985. 272с

6. Изменение коротколатентных компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов при сирингомиелии / Л.Р. Зенков, А.Я. Захидов, Н.А. Соколова [и др.] // Медицинский журн. Узбекистана. 1989. № 5. С. 64-66.

7. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. 2-е изд. / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. М.: Медицина, 1991. 640 с.

8. Оциров С.И. Диагностика и микрохирургическое лечение больных с сирингомиелией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.И. Оциров. М., 1988. 15 с.

9. Парамонов Л.В. Изменения соматосенсорных вызванных потенциалов при сирингомиелии / Л.В. Парамонов, М.Л. Выдрин, Н.Е. Шапуновский // Материалы VIII Всесоюзного съезда невропатологов, психиатров и наркологов. М., 1988. Т. 3. С.161-163

10. Ремнев А.Г. Новые подходы к оценке функционального состояния афферентных путей центральной нервной системы у больных сирингомиелией / А.Г. Ремнев А.Г. // Ж. неврол. и психиатрии. 2000. 100, N 6, с. 42-45.

11. Торопина Г.Г. Нейрофизиологические корреляты боли и чувствительных расстройств у больных сирингомиелией / Г.Г. Торопина, О.Е. Егоров, Н.Н. Яхно // Ж. неврол. и психиатрии. 2004. 104, N 3, с. 42-51.

12. Audio-vestibular manifestations of Chiari malformation and outcome of surgical decompression: a case report / A.U. Ahmmed, I. Mackenzie, V.K. Das [et al.] // J. Laryngol. Otol. 1996. Vol. 110, N. 11. P. 1060-1064.

13. Anderson N. Somatosensory evoked potentials in syringomyelia / N. Anderson, R. Frith, V.M. Synek // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1986. Vol. 49. P. 1407-1410.

14. Attenuation of somatosensory evoked potentials during positioning in a patient undergoing suboccipital craniectomy for Chiari I malformation with syringomyelia / R.C. Anderson, R.G. Emerson, K.C. Dowling [et al.] // J. Child. Neurol. 2001. Vol. 16, N. 12. P. 936-939.

15. Improvement in brainstem auditory evoked potentials after suboccipital decompression in patients with Chiari I malformations / R.C. Anderson, R.G. Emerson, K.C. Dowling [et al.] // J. Neurosurg. 2003. Vol. 98, N. 3. P. 459-464.

16. Barnet A.B. Evoked potentials in infant brainstem syndrome associated with Arnold-Chiari malformation / A.B. Barnet, I.P. Weiss, C. Shaer // Dev Med Child Neurol. – 1993. Vol. 35, N. 1. P. 42-48.

17. Bergamini L. Cortical evoked potentials in man. / L. Bergamini, B. Bergamasco. Springfield: Thomas, 1967. – 116 p.

18. Somatosensory evoked potentials in Arnold-Chiari malformation / R. Boor, M. Schwarz, B. Goebel [et al.] // Brain Dev. 2004 Vol. 26, N. 2. P. 99-104.

19. Busis N.A. Familial Syringomyelia / N.A. Busis, F.N. Hochberg // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1985. Vol. 48. P. 936-938.

20. Correlation between curve severity, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in adolescent idiopathic scoliosis / J.C. Cheng, X. Guo, A.H. Sher et al. // Spine. 1999. Vol. 24, N. 16. P. 1679-1684.

21. Chiappa K.H. Interpretation of abnormal short-latency somatosensory evoked potentials / K.H. Chiappa // A textbook of clinical neurophysiology; Eds. A.M. Halliday. S.R. Butler, R. Paul. New York: John Wiley & Sons, 1987. P. 343-382.

22. Chiappa K.H. Evoked potentials in clinical medicine: 2-nd ed / K.H. Chiappa. New York: Raven Press, 1990. 647 p.

23. A detailed morphologic and functional magnetic resonance imaging study of the craniocervical junction in adolescent idiopathic scoliosis / W.C. Chu, G.C. Man, W.W. Lam [et al.] // Spine. – 2007. Vol. 32, N. 15. P. 1667-1674.

24. Auditory brainstem response abnormalities and hearing loss in children with craniosynostosis / M.W. Church, L. Parent-Jenkins, A.A. Rozzelle [et al.] // Pediatrics. – 2007. Vol. 119, N. 6. P. 1351-1360.

25. Spinal somatosensory evoked potential monitoring during microsurgery for syringomyelia: case reports / B. Cioni, M. Meglio, A. Moles [et al.] // Stereotact. Funct. Neurosurg. 1991. Vol. 57, N. 3. P. 123-129.

26. La siringomielia como factor de riesgo en la cirugía vertebral. Utilidad de los potenciales evocados intraoperatorios en un caso / M.P. Cima-devilla Gonzalez, D. Nunez Batalla, A. Del Couz Garcia [et al.] // Rev. esp. cir. osteoartic. – 1998. Vol. 33, N. 195. P. 143-146.

27. Cristante L. Cranio-cervical decompression for Chiari I malformation. A retrospective evaluation of functional outcome with particular attention to the motor deficits / L. Cristante, M. Westphal, H.D. Herrmann

// Acta Neurochir (Wien). 1994- Vol. 130, N. 1-4. P. 94-100.

28. Davis S.L. Clinical correlation of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis / S.L. Davis, M.F. Aminoff, H.S. Panitch // Neurology. 1985. Vol.35. P. 359-365.

29. Docherty T.B. Brainstem auditory evoked potential abnormalities in myelomeningocele in the older child / T.B. Docherty, A.G. Herbaut, E.M. Sedgwick // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1987. Vol. 50, N. 10. P. 1318-1322.

30. Emerson R.G. Effect of cervical spinal cord lesions on early components of the median nerve somatosensory evoked potentials / R.G. Emerson, T.A. Pedley // Neurology. 1986. Vol.36. P.20-26.

31. Correlations between clinical deficits, motor and sensory evoked potentials and radiologic aspects of MRI in malformative syringomyelia. 27 cases / E. Emery, C. Hort-Legrand, M. Hurth [et al.] // Neurophysiol. Clin. 1998. Vol. 28, N. 1. P. 56-72.

32. French B.N. Brain-stem auditory evoked response in children with myelomeningocele and the Arnold-Chiari malformation / B.N. French, A. Brooks, A.J. Gabor // Child's Brain. 1981. Vol.8. P. 246.

33. Giblin D.R. Somatosensory evoked potentials in healthy subjects and in patients with lesions of the nervous system / D.R. Giblin // Ann. NY. Acad. Sci.. 1964. Vol.112. P.93-142.

34. Greenberg J.A. Somatosensory evoked potentials and dorsal column myth / J.A. Greenberg, P.W. Kaplan, C.W. Erwin // J. Clin. Neurophysiol. 1987. Vol.4. P.189-196

35. Halliday A.M. Cerebral evoked potentials in patients with dissociated sensory loss / A.M. Halliday, G.S. Wakefield // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1963. Vol. 26. P. 211-219.

36. Hendrix R.A. Chiari I malformation associated with asymmetric sensorineural hearing loss / R.A. Hendrix, C.K. Bacon, A.P. Sclafani // J. Otolaryngol. 1992. Vol. 21. P. 102-107.

37. Henriques Filho P.S. Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Arnold-Chiari malformations types I and II / P.S. Henriques Filho, R. Pratesi // Arq Neuropsiquiatr. – 2006. Vol. 64, N. 3A. P. 619-623.

38. Hort-Legrand C. Evoked motor and sensory potentials in syringomyelia / C. Hort-Legrand, E. Emery // Neurochirurgie. 1999. Vol. 45, (Suppl. 1). P. 95-104.

39. Somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging in syringomyelia / B. Jabbari, C. Geyer, C. Gunderson [et al.] // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1990. Vol. 77, N. 4. P. 277-285.

40. Johnson G.D. Surgical decompression of Chiari I malformation for isolated progressive sensorineural hearing loss / G.D. Johnson, R.E. Harbough, S.B. Lenz // Am. J. Otolaryngol. 1994. Vol. 15, N. 5. P. 634-638.

41. Pain-related somatosensory evoked potentials in syringomyelia / R. Kakigi, H. Shibasaki, Y. Kuroda [et al.] // Brain. 1991. Vol. 114, N. 4. P. 1871-1889.

42. Kamuro K. Correlation between morphological abnormalities of Chiari malformation and evoked potentials / K. Kamuro, M. Inagaki, Y. Tomita // No. To. Hattatsu. 1992. Vol. 24, N. 6. P. 554-558.

43. Brain-stem auditory evoked responses as indicators of early brain insult / B.Z. Karmel, J.M. Gardner, R.A. Zappulla [et al.] // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1988. Vol. 71. P. 429-442.

44. Kjaer M. Localizing brain stem lesions with brain stem auditory evoked potentials / M. Kjaer // Acta. Neurol. Scand. 1980 b. Vol. 61. P. 265-274.

45. Cutaneous silent periods in intramedullary spinal cord lesions / M. Kofler, M.F. Kronenberg, C. Brenneis [et al.] // J Neurol Sci. – 2003. Vol. 216, N. 1. P. 67-79.

46. A case of type I Arnold-Chiari malformation of anomalous onset / F. Maggioni, E. Trivello, P. Benetello [et al.] // Acta. Neurol. (Napoli). 1994. Vol.16, N 5-6. P.271-176

47. The relation between functional deficits, motor and sensory conduction times and MRI findings in syringomyelia / H. Masur, C. Oberwittler, G. Fahrendorf [et al.] // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1992. Vol. 85, N. 5. P. 321-330.

48. Intraoperative improvement of somatosensory evoked potentials and local spinal cord blood flow in patients with syringomyelia / T.H. Milhorat, R.M. Kotzen, A.L. Jr. Capocelli [et al.] // J. Neurosurg. Anesthesiol. 1996. Vol. 8, N. 3. P. 208-215.

49. Intramedullary pressure in syringomyelia: clinical and pathophysiological correlates of syrinx distension / T.H. Milhorat, A.L. Jr. Capocelli, R.M. Kotzen [et al.] // Neurosurgery. 1997. Vol. 41, N. 5. P. 1102-1110.

50. Chiari I malformation redefined: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients / T.H. Milhorat, M.W. Chou, E.M. Trinidad [et al.] // Neurosurgery. 1999. Vol.44, N.5. P.1005-1017.

51. Somatosensory and spinal evoked potentials in patients with cervical syringomyelia / T. Morioka, S. Kurita-Tashima, K. Fujii [et al.] // Neurosurgery. 1992 Vol. 30, N. 2. P. 218-222.

52. Discrepancy between SEPs directly recorded from the dorsal column nuclei following upper and lower limb stimulation in patients with syringomyelia / T. Morioka, T. Katsuta, K. Fujii [et al.] // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1993. Vol. 88, N. 6. P. 453-458.

53. Short latency somatosensory evoked potentials in patients with syringomyelia / S. Nagahiro, Y. Matsukado, S. Wada [et al.] // No. To. Shinkei. 1986. Vol. 38, N. 11. P. 1057-1063.

54. Brain stem auditory-evoked potentials in meningomyelocele. Natural history of Chiari II malformations / T. Nishimura, K. Mori, Y. Uchida [et al.] // Childs Nerv Syst. – 1991. Vol. 7, N. 6. P. 316-326.

55. Nishimura T. Somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in meningomyelocele: what is occurring in the hindbrain and its connections during growth? / T. Nishimura, K. Mori // Childs Nerv Syst. – 1996. Vol. 12, N. 1. P.13-26.

56. SEPs and CNS magnetic stimulation in syringomyelia / M.A. Noguez, A.M. Pardo, M. Merello [et al.] // Muscle Nerve. 1992. Vol.15, N 9. P.993-1001

57. Prestor B. Subpially recorded cervical spinal cord evoked potentials in syringomyelia / B. Prestor, T. Zgur, V.V. Dolenc // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1991. Vol. 80, N. 2. P. 155-158.

58. Prestor B. Intra-operative spinal cord neuromonitoring in patients operated on for intramedullary tumors and syringomyelia / B. Prestor, P. Golob // Neurol Res. – 1999. Vol. 21, N. 1. P. 125-159.

59. Electric and CO2 laser SEPs in a patient with asymptomatic syringomyelia / A. Ragazzoni, A. Amantini, M. Lombardi [et al.] // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1993. Vol.88, N 4. P.335-338.

60. Regan M.E. Arnold-Chiari malformation: some audiological features / M.E. Regan // J. Am. Acad. Audiol. 1990. Vol. 1. P. 46.

61. Restuccia D. The contribution of median nerve SEPs in the functional assessment of the cervical spinal cord in syringomyelia. A study of 24 patients / D. Restuccia, F. Mauguere // Brain. 1991. Vol. 114. P. 361-379.

62. Spinal responses to median and tibial nerve stimulation and magnetic resonance imaging in intramedullary cord lesions / D. Restuccia, V. Di Lazzaro, M. Valeriana et al. // Neurology. 1996. Vol. 46, N. 6. P. 1706-1714.

63. Somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis and space-occupying spinal cord lesions / B. Riffel, M. Stohr, F. Petruich [et al.] // Clinical application of evoked potentials in neurology; Eds. J. Courjon, F. Mauguere, M. Revol. New York: Raven Press, 1982. P. 493-500.

64. Robinson K. The use of the auditory evoked potential in the diagnosis of multiple sclerosis / K. Robinson, P. Rudge // J. neurol. Sci. 1980. Vol.45, N 2-3. P.235-244

65. A case of congenital hypomyelination neuropathy with type I Chiari malformation and mental retardation / Y. Saito, K. Sugai, M. Sasaki [et al.] // No To Hattatsu. 1997 Vol. 29, N. 5. P. 378-383.

66. Sarnat H.B. Cerebral dysgenesis: Embryology and clinical expression / H.B. Sarnat. New York, Oxford: Oxford University Press, 1992. 473 P.

67. Schijman E. History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations / E. Schijman // Childs Nerv Syst. – 2004. – Vol. 20. P. 323-328.

68. Schwartz M.S. Neurophysiological investigation of the spinal cord / M.S. Schwartz, M. Swash // Diseases of the spinal cord; Eds. E. Critchley, A. Eisen. London: Springer-Verlag, 1992. P. 123-140.

69. Posterior cervical N13 in median nerve SEP has two components / M. Sonoo, T. Shimpo, K. Genba [et al.] // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1990. Vol.77, N 1. P.28-38

70. Stetkarova I. Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia / I. Stetkarova, M. Kofler, A.A. Leis // Clin. Neurophysiol. 2001. Vol. 112, N. 1. P. 78-85.

71. Clinical and electrophysiologic recovery in Arnold-Chiari malformation / J.L. Stone, A. Bouffard, R. Morris [et al.] // Surg. Neurol. 1983. Vol. 20, N. 4. P. 313-317.

72. Takamatsu K. A case of pure trigeminal motor neuropathy / K. Takamatsu, T. Takizawa, T. Miyamoto // Rinsho Shinkeigaku. 1993. Vol. 33, N. 5. P. 541-545.

73. A case of solitary syringobulbia / S. Tani, N.R. Tomohiko, T. Kamikubo [et al.] // No Shinkei Geka. – 1991. Vol. 19, N. 1. P. 69-73.

74. Correlation between abnormal SSEP and clinicoradiological findings in cervical lesions / E. Urasaki, A. Fukumura, Y. Itoh [et al.] // No Shinkei Geka. – 1988. Vol. 16, N. 4. P. 367-375.

75. Absence of spinal N13-P13 and normal scalp far-field P14 in a pa-

tient with syringomyelia / E. Urasaki, S. Wada, C. Kadoya [et al.] // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1988. Vol. 71. P. 400-404.

76. Skin and epidural recording of spinal somatosensory evoked potentials following median nerve stimulation: correlation between the absence of spinal N13 and impaired pain sense / E. Urasaki, S. Wada, C. Kadoya [et al.] // J. Neurol. 1990. Vol. 237, N. 7. P. 410-415.

77. Evoked potentials in Chiari-malformation type I with syringomyelia / N. Utzig, C. Burtzlaff, H. Wiersbitzky [et al.] // Klin Padiatr. – 2003. Vol. 215, N. 4. P. 241-243.

78. Vajsar J. Brainstem auditory evoked potentials in neonates with Chiari II malformations in relation to ventriculoperitoneal shunting / J. Vajsar, A.J. Hopkins, G.M. Ronen // Can. J. Neurol. Sci. 1989. Vol.16. P. 267.

79. Veilleux M. Syringomyelia: electrophysiologic / M. Veilleux, C. Stevens // Muscle Nerve. 1987. Vol. 10. P. 449-458.

80. Wagner W. Median nerve somatosensory evoked potentials in cervical syringomyelia: correlation of preoperative versus postoperative findings with upper limb clinical somatosensory function / W. Wagner, L. Peghini-Halbig, A. Perneczky // Neurosurgery. – 1995. Vol. 36, N. 2. P. 336-345.

81. Wagner W. Intraoperative monitoring of median nerve somatosensory evoked potentials in cervical syringomyelia: analysis of 28 cases / W. Wagner, A. Perneczky // Minim Invasive Neurosurg. – 1995. Vol. 38, N. 1. P. 27-31.

82. Brainstem auditory evoked potentials in 20 patients with palatal myoclonus / B.F. Westmoreland, F.W. Sharbrough, J.J. Stockard [et al.] // Arch. Neurol. 1983. Vol. 40. P. 155-158.

83. Young W.F. Intraoperative measurement of spinal cord blood flow in syringomyelia / W.F. Young, R. Tuma // Clin Neurol Neurosurg. – 2000. Vol. 102, N. 3. P. 119-123.

*Krupina N.E., Patyukov S.V., Feoktistov D.B.*  
**EVOKED POTENTIALS IN THE CHIARI  
MALFORMATION DIAGNOSIS (LITERARY  
REVIEW)**

**Abstract.** Literary review contains data concerning application of the auditory brainstem potentials and short-latency somatosensory evoked potentials on median nerve stimulation in patients with Chiari malformation, syringomyelia and concomitant anomalies. The value of these methods in studying of the functional abnormalities in acoustic and somatosensory systems in comparison with clinical manifestation and in control of the neurosurgery treatment is discussed.

**Key words.** Chiari malformation, evoked potentials, syringomyelia

Авторская справка.

Крупина Наталья Евгеньевна / Krupina Natalia E.  
Патыков Сергей Владимирович / Patyukov Sergey V.  
Феоктистов Данил Борисович / Feoktistov Danyil B.

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра нервных болезней и нейрохирургии / Ural state medical academy. Department of nervous diseases and neurosurgery.

Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, ГКБ№40  
нейрохирургический корпус  
Russia, 620102 Ekaterinburg, Volgogradskaya Street, 189, department of neurosurgery  
e-mail : krupina@gkb40.ur.ru