



# Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ  
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Январь-февраль 2014 1 (85)



# Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ  
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Январь-февраль 2014

**1** (85)

## Учредители:

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Научно-исследовательский Институт медицинских проблем Севера СО РАМН

## Главный редактор

д. м. н., профессор И. П. Артюхов

## Зам. главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., профессор Л. М. Куртасова

Первый номер журнала «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

С июля 2007 года журнал «Сибирское медицинское обозрение» включен в «Перечень изданий ВАК в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук».

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77-12037 от 11 марта 2002 г.

## Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. (391) 220-11-73, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

## Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: годовой — 79794, полугодовой — 41043.

Допечатная подготовка ООО «Издательский дом «Новый Енисей»

Тел.(391) 291-62-52, e-mail: novenisey@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «Версо»

Тел./факс (391) 235-04-89

Подписано в печать 20.02.2014 г. Формат 60+84/8, п.л. 9,5.

Печать офсетная. Заказ № 73. Тираж 1000 экз.

**Фотография на 1-й стр. обложки Влада Степанова.**

## Редакционная коллегия

В. В. Алямовский д. м. н., профессор

Ю. С. Винник д. м. н., профессор

М. Ю. Галактионова д. м. н., доцент

Ю. И. Гринштейн д. м. н., профессор

А. И. Грицан д. м. н., профессор

Н. А. Горбач д. м. н., профессор

И. В. Демко д. м. н., профессор

Н. В. Исаева д. м. н., профессор

В. В. Козлов к. м. н., доцент

В. И. Кудашов д. ф. н., профессор

В. Т. Манчук член-корр. РАМН

Н. Н. Медведева д. м. н., профессор

В. И. Прохоренков д. м. н., профессор

А. А. Савченко д. м. н. профессор

А. Б. Салмина д. м. н., профессор

П. А. Самотесов д. м. н., профессор

Д. В. Черданцев д. м. н., профессор

Н. А. Шнайдер д. м. н., профессор

А. В. Шульмин д. м. н., доцент

В. Б. Цхай д. м. н., профессор

## Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово) – д. м. н., профессор

А. Верхатский (Великобритания) – д. м. н., профессор

М. И. Воевода (Новосибирск) – член-корр. РАМН

А. В. Калиниченко (Новосибирск) – д. м. н., профессор

Р. С. Карпов (Томск) – акад. РАМН

Э. В. Каспаров (Красноярск) – д. м. н., профессор

А. Д. Куимов (Новосибирск) – д. м. н., профессор

И. О. Маринкин (Новосибирск) – д. м. н., профессор

В. А. Марков (Томск) – д. м. н., профессор

А. А. Модестов (Москва) – д. м. н., профессор

А. И. Новиков (Омск) – д. м. н., профессор

Р. Г. Оганов (Москва) – акад. РАМН

В. П. Подзолков (Москва) – акад. РАМН

С. Н. Пузин (Москва) – акад. РАМН

В. П. Пузырев (Томск) – акад. РАМН

А. Г. Чучалин (Москва) – акад. РАМН

А. Эберт (Германия) – д. м. н., профессор

# Siberian medical review

SIX ISSUES  
A YEAR

Was founded in 1918

January-February 2014

# 1

 (85)

## The founders:

**Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky  
Medical Research Institute for Northern Problems, Siberian Branch of RAMS**

## Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor I. P. Artyukhov

## Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Doctor of Medical Science, Professor L. M. Kurtasova

The first issue of the journal "Siberian medical review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

**Since July, 2007 the journal «Siberian medical review» was included in the «List of VAK publications in which it is recommended to publish the main results of dissertations for the awarding the degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences».**

The journal is registered by the Ministry for Press, Broadcasting and Mass Communications of Russian Federation PI No. 77-12037 dd. March 11, 2002.

## The editorial office:

**1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022**

**Phone +7 391 220-11-73, fax +7 391 223-78-35**

**E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru**

**Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:  
Media of Russia: annual – 79794, half-yearly – 41043.**

Prepress «Publishing House «New Yenisey», LTD»

Phone +7 391 291-62-52, e-mail: novenisey@mail.ru

Printed in the workshops «Verso, LTD»

Phone/fax +7 391 235-04-89

Signed in printing 20.02.2014. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 73. Print run 1000 copies.

**Photo on the front cover Vyacheslav Stepanov**

## Editorial Board

V. V. Alyamovskiy – Doctor of Medical Science, Professor  
 Yu. S. Vinnik – Doctor of Medical Science, Professor  
 M. Yu. Galaktionova – Doctor of Medical Science, Associate Professor  
 Yu. I. Grinshtein – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. I. Gritsan – Doctor of Medical Science, Professor  
 N. A. Gorbach – Doctor of Medical Science, Professor  
 I. V. Demko – Doctor of Medical Science, Associate Professor  
 N. V. Isaeva – Doctor of Medical Science, Associate Professor  
 V. V. Kozlov – Candidate of Medical Science, Associate Professor  
 V. I. Kudashov – Doctor of Philosophical Sciences, Professor  
 V. T. Manchuk – Corresponding Member of RAMS  
 N. N. Medvedeva – Doctor of Medical Science, Professor  
 V. I. Prohorenkov – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. A. Savchenko – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. B. Salmina – Doctor of Medical Science, Professor  
 P. A. Samotyosov – Doctor of Medical Science, Professor  
 D. V. Cherdantsev – Doctor of Medical Science, Professor  
 N. A. Shnayder – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. V. Shulmin – Doctor of Medical Science, Associate Professor  
 V. B. Tskhay – Doctor of Medical Science, Professor

## Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. V. Verkhatsky (UK) – MD, PhD, DSc, Professor  
 M. I. Voyevoda (Novosibirsk, Russia) – Corresponding Member of RAMS  
 A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 R. S. Karpov (Tomsk, Russia) – Academician of RAMS  
 E. V. Kasparov (Krasnoyarsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. A. Modestov (Moscow, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 V. A. Markov (Tomsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. I. Novikov (Omsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 R. G. Oganov (Moscow, Russia) – Academician of RAMS  
 V. P. Podzolkov (Moscow, Russia) – Academician of RAMS  
 S. N. Puzin (Moscow, Russia) – Academician of RAMS  
 V. P. Puzyryov (Tomsk, Russia) – Academician of RAMS  
 A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) – Academician of RAMS  
 V. V. Shprakh (Irkutsk, Russia) – Doctor of Medical Science, Professor  
 A. D. Ebert (Germany) – MD, PhD, Professor

# СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Кущмов А. Д., Москаленко И. В. Кардиореабилитация: новый взгляд на старые проблемы. ....	5
Мамаева М. Г., Демко И. В., Вериго Я. И., Крапошина А. Ю., Соловьева И. А., Хенгогина В. Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. ....	12
Козлов Е. В. Тревожно-депрессивные расстройства при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. ....	19

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инжеваткин Е. В., Савченко А. А., Слепов Е. В., Хлебопрос Р. Г. Активность НАД (Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов мышей после введения $1 \times 10^4$ клеток асцитной карциномы Эрлиха. ....	25
Кит О. И., Франциянц Е. М., Никпелова Е. А., Комарова Е. Ф. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани злокачественной опухоли толстой кишки. ....	30
Гринштейн Ю. И., Андина Л. А., Ковалев А. В., Суховольский В. Г., Гринштейн И. Ю. Динамика диэлектрических параметров крови у пациентов нестабильной стенокардией. ....	35
Салмин В. В., Скомороха Д. П., Реушев М. Ю., Фролова О. В., Пигарева Ю. Н., Кожевникова Т. А. Оценка генотоксичности импульсного УФА-лазерного излучения при аутофлуоресцентной оптической биопсии. ....	39

## ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

Ратыкин А. В., Арыстан Л. И., Яковлева Ю. А., Иванов В. В., Рязанцева Н. В., Чучалин В. С., Агекенов С. М. Влияние сесквитерпенового $\gamma$ -лактона леукомизина на уровень триацилглицеролов в клетках крысиной гепатомы при экспериментальной модели гиперлипидемии. ....	44
---	----

## АНТРОПОЛОГИЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Назаров И. В., Нагеев А. П., Шутлов Ю. М., Аникина А. Г. Варианты структурной организации червеобразного отростка в зависимости от типа телосложения человека и их роль в патогенезе острого аппендицита. ....	48
--	----

## ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

Корецкая Н. М., Большакова И. А., Загоруйко О. В., Логунова Н. А. Оценка эпидемиологической опасности очагов туберкулезной инфекции для проживающих в них детей по результатам внутрикожных проб. ....	52
Яркова Н. А., Соловьянова Е. Н., Филина Л. В., Злобин М. В., Морозов Д. Н., Горюшин П. А. Распространенность сахарного диабета у больных хронической болезнью почек по данным регионального регистра Нижегородской области. ....	57

## ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Миноранская Н. С. Клинико-диагностические аспекты нейроборрелиоза. ....	62
Белобородова Ю. С., Винник Ю. С., Белобородов А. А., Данилина Е. П. Значение методов лучевой визуализации в диагностическом алгоритме при остром панкреатите. ....	66
Кужель Д. А., Матюшин Г. В., Савченко Е. А. Вопросы диагностики открытого овального окна. ....	70
Помешкина С. А., Барбараш О. Л. Приверженность к терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. ....	75
Мартынова Г. П., Соловьева И. А., Жуковская Т. А., Белкина А. Б. Результаты комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей. ....	79

## МЕНЕДЖМЕНТ И ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Мыльникова Т. А., Финченко Е. А., Цыцорина И. А., Шалыгина Л. С., Ивановский О. И. Результаты экспертной оценки влияния травматолого-ортопедической помощи детям на условно предотвратимую смертность. ....	85
---	----

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Егорова А. Т., Базина М. И., Маусеенко Д. А., Киселева Е. Ю., Царюк Е. П. Болезнь Вильсона-Коновалова и беременность. ....	89
--	----

## ВУЗОВСКАЯ ПЕДАГОГИКА

Буянкина Р. Г., Таптыгина Е. В., Рудакова Л. В. Мотивация выбора образовательного учреждения абитуриентами. ....	93
--	----

## ФИЛОСОФИЯ И БИОЭТИКА

Рассказов А. Д. Воспитательная работа куратора вуза в условиях глобализации: социально-философский анализ кризисных явлений системы образования. ....	97
Гецманова И. В. Пробелы и коллизии в правовом урегулировании трансплантации. ....	101

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Прохоренков В. И., Гузей Т. Н., Карачёва Ю. В., Яковлева Т. А., Бекетов А. М., Гасич Н. А., Мисенко Д. Н. Кафедре дерматовенерологии Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого 70 лет. ....	107
---	-----

## АННОТАЦИИ И РЕЦЕНЗИИ

Тихомиров А. Л. Рецензия на монографию А. И. Пашова, В. Б. Цхая, Ю. А. Дыхно «Пролиферативные процессы эндометрия. Патогенез, прогнозирование, ранняя диагностика». ....	109
--	-----

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

К 75-летию со дня рождения педагога и хирурга Николая Дмитриевича Томнюка. ....	110
Содержание журнала за 2013 год. ....	112

# CONTENTS

## SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Kuimov A. D., Moskalenko I. V.</i> Cardiac rehabilitation: a new look at old problems. ....	5
<i>Mamaeva M. G., Demko I. V., Verigo Y. I., Kraposhina A. Yu., Solovieva I. A., Hendogina V. T.</i> Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. ....	12
<i>Kozlov E. V.</i> Anxiety and depressive disorders in comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. ....	13

## ORIGINAL RESEARCH

<i>Inzhevatkin E. V., Savchenko A. A., Slepov E. V., Khlebopros R. G.</i> Activity NAD (P)- dependent dehydrogenases of mice lymphocytes after inject with $1 \times 10^4$ Ehrlich ascites tumor cells. ....	25
<i>Kit O. I., Frantsiyants E. M., Nikipelova E. A., Komarova E. F.</i> Condition of free radical processes in the tissue of a malignant tumor of the colon. ....	30
<i>Grinshtein Yu. I., Andina L. A., Kovalev A. V., Suhovolskiy V. G., Grinshtein I. Yu.</i> Dynamics of blood dielectric parameters in patient with unstable stenocardia. ....	35
<i>Salmin V. V., Skomorokha D. P., Reushev M. Yu., Frolova O. V., Pigareva Yu. N., Kozhevnikova T. A.</i> Evaluation of genotoxicity of pulsed UVA-laser radiation AT Autofluorescence optical biopsy. ....	39

## PHARMACY AND PHARMACOGNOSY

<i>Ratkin A. V., Arystan L. I., Yakovleva Y. A., Ivanov V. V., Ryazantseva N. V., Chuchalin V. S., Adekenov S. M.</i> Influence of the leukomizine sesquiterpene $\gamma$ -lactone on the triacylglycerols level in experimental model of hyperlipidaemia in rat hepatoma cells. ....	44
---	----

## ANTHROPOLOGY AND ETHNIC MEDICINE

<i>Nazarov I. V., Nadeev A. P., Shutov Yu. M., Anikina A. G.</i> Variants OF structural organization of the appendix, depending on the body type of man and their role in the pathogenesis of acute appendicitis. ....	48
--	----

## HEALTH, LIFESTYLE, ECOLOGY

<i>Koretskaya N. M., Bolshakova I. A., Zagorulko O. V., Logunova N. A.</i> Evaluation of epidemiological dangerous of tuberculosis infections for children base on the intradermal test results. ....	52
<i>Yarkova N. A., Solovyanova E. N., Filina L. V., Zlobin M. V., Morozov D. N., Goryushin P. A.</i> The prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease according regional register of Novgorod region. ....	57

## PROBLEMS OF PRACTICAL HEALTH CARE

<i>Minoranskaya N. S.</i> Clinical and diagnostic aspects of neuroborreliosis. ....	62
<i>Beloborodova J. S., Vinnic J. S., Beloborodov A. A., Danilina E. P.</i> Value of radiographic visualization IN diagnostic algorithm for acute pancreatitis. ....	66
<i>Kuzhel D. A., Matyushin G. V., Savchenko E. A.</i> Problems of diagnosis PFO. ....	70
<i>Pomeshkina S. A., Barbarash O. L.</i> Therapy ischemic heart disease compline of patients with coronary artery bypass grafting. ....	75
<i>Martynova G. P., Solovieva I. A., Zhukovskaya T. A., Belkina A. B.</i> Results of combined antiviral therapy in children with chronical viral hepatitis C. ....	79

## HEALTH CARE MANAGEMENT AND ECONOMY

<i>Mylnikova T. A., Finchenko E. A., Tsytsorina I. A., Shalygina L. S., Ivaninsky O. I.</i> Results of evaluation of trauma expert-fitting child to conditional preventable deaths. ....	85
--	----

## CASES FROM PRACTICE

<i>Egorova A. T., Bazina M. I., Maiseenko D. A., Kiseleva E. Yu., Tsaryuk E. P.</i> Wilson – Konovalov disease and pregnancy. ....	89
--	----

## HIGH SCHOOL PEDAGOGICS

<i>Buyankina R. G., Tapygina E. V., Rudakova L. V.</i> Motivation of choice the educationsl institution by applicants. ....	93
---	----

## PHILOSOPHY AND BIOETHICS

<i>Rasskazov L. D.</i> Upbringing work of the university curator in the context of globalization: the socio-philosophical analysis of the crisis in the educational system. ....	97
<i>Getcmanova I. V.</i> Gaps and conflicts in the legal regulation of transplantation. ....	101

## PAGES OF HISTORY

<i>Prohorenkov V. I., Guzey T. N., Karacheva Y. V., Yakovleva T. A., Beketov A. M., Gasich N. A., Misenko D. N.</i> The 70TH anniversary of the department of dermatovenereology of the Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voino-Yasenetsky. ....	107
---	-----

## ABSTRACTS AND REVIEWS

<i>Tikhomirov A. L.</i> Review of the monograph <i>A. I. Pashova, V. B. Tskhai, Yu. A. Dykhno</i> "Endometrial proliferative processes . Pathogenesis, predicting, early diagnosis ". ....	109
--	-----

## ANNIVERSARIES

To the 75th anniversary of the teacher and surgeon – Nikolai Dmitrievich Tomnyuk. ....	110
Contents 2013. ....	112

# Научные обзоры



© КУИМОВ А. Д., МОСКАЛЕНКО И. В.

УДК 616.12-008-088.6

## КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

А. Д. Куимов<sup>1</sup>, И. В. Москаленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. О. Маринкин, <sup>2</sup> ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 19, Новосибирск, гл. врач – Г. А. Давидович.

**Резюме.** В статье обсуждается важность и необходимость реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда и/или высокотехнологичные операции на сердце. Приводится обзор литературы по этапности, эффективности, оснащенности отделений и вариантам кардиореабилитации. Рассматриваются показания, противопоказания, сроки, порядок направления и современная модель кардиореабилитации с учетом реабилитационного потенциала и особенностей Российской медицины. Авторы статьи приводят собственный опыт реабилитации кардиологических больных.  
**Ключевые слова:** кардиореабилитация, инфаркт миокарда, высокотехнологичные операции на сердце.

## CARDIAC REHABILITATION: A NEW LOOK AT OLD PROBLEMS

A. D. Kuimov<sup>1</sup>, I. V. Moskalenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, <sup>2</sup>Clinical Hospital № 19

**Abstract.** The article discusses the importance and necessity of rehabilitation the patients with acute myocardial infarction and/or high-tech heart surgery. Provides the review of the literature on stages, efficiency, equipment and variants of cardiac rehabilitation. Consider the indications, contraindications, timing and modern model of cardiac rehabilitation considering rehabilitation potential and peculiarities of Russian medicine. The authors share their own experience of rehabilitation of cardiac patients.

**Key words:** cardiac rehabilitation, myocardial infarction, high-tech heart surgery.

В 1970–80-е годы в СССР была создана государственная 3-х этапная система реабилитации больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и больных, перенесших операции на сердце, по схеме: стационар – санаторий – диспансерно-поликлиническое наблюдение [1,20]. Для этого в НИИ кардиологии АМН СССР была разработана ступенчатая система двигательной активности (из 7 ступеней) [1, 3, 6], позволяющая активизировать больного, начиная с блока интенсивной терапии и подготавливая его к переводу в отделение реабилитации местного санатория прямо из стационара с соблюдением конкретных критериев расширения режима. При выписке из стационара, пациент перенесший ОИМ, должен был проходить в 2-3 приема дистанцию до 1,5-2 км, подниматься на 1-2 этажа и быть полностью способным к самообслуживанию. В санатории пациенты должны были достигнуть заключительной VII ступени двигательной активности и по своим физическим возможностям соответствовать практически здоровому нетренированному человеку такого же пола и возраста, т. е. должны быть выписаны годными к труду [3, 6, 15].

В последние годы с развитием фармацевтической и кардиохирургической службы увеличилось число успешных инвазивных и хирургических вмешательств на сосудах сердца больным с ОИМ [5]. Это приводит к сокращению сроков госпитализации, более быстрому обороту коек

в кардиологических отделениях и ранней выписке больных с ОИМ на амбулаторный этап [22, 25]. При этом больные осваивают II, реже III ступень двигательной активности (ходьба по палате, выход в коридор) и совершенно не готовы к условиям санатория. Они переводятся в отделения реабилитации санаториев, где фактически просто находятся на полупостельном режиме, достигая к концу пребывания там IV (последней больничной), реже V (начальной санаторной) ступени активности [1, 6, 12]. В результате нарушения установленных ранее условий приема больных с ОИМ в отделения реабилитации санаториев в них выросло число серьезных осложнений и летальных случаев [6, 12].

В 2000-е годы особое внимание уделяется мерам по внедрению в стране системы медицинской реабилитации при основных социально значимых заболеваниях, в том числе кардиологического профиля [19]. Федеральный Закон предусматривает создание в стране сети центров медицинской реабилитации, имеющих в своем составе стационарное и диспансерно-поликлиническое отделения.

В настоящее время медицинская реабилитация определяется как «комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, сохранение восстановленных

функций организма после завершения остро развившегося или обострения хронического патологического процесса в организме» [1,19]. Помощь по медицинской реабилитации оказывается в плановом порядке в рамках первичной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

Кардиореабилитация рекомендована Европейским обществом кардиологов (ESC), Американской кардиологической ассоциацией (АНА), Американской коллегией кардиологов (ACC), Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) для лечения пациентов с коронарной болезнью сердца и после острого коронарного события (уровень доказательности 1), где долгосрочная цель кардиореабилитации – выявление и устранение факторов риска, стабилизация или предотвращение прогрессирования атеросклеротического процесса, снижение заболеваемости и смертности.

Медицинская реабилитация осуществляется в зависимости от тяжести состояния пациента в три этапа [1]: а) первый этап медицинской реабилитации осуществляется в острый период течения заболевания в отделениях реанимации и интенсивной терапии кардиологических отделений стационаров при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций сердечно-сосудистой системы (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации; б) второй этап медицинской реабилитации осуществляется в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период в специализированных реабилитационных отделениях многопрофильных стационаров или реабилитационных центров (в том числе специализированных кардиологических); в) третий этап медицинской реабилитации осуществляется в ранний и поздний реабилитационный периоды, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения, в санаторно-курортных учреждениях, а также выездными бригадами на дому, при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала).

Помощь по медицинской реабилитации оказывается независимо от сроков заболевания при условии стабильности клинического состояния пациента и наличия реабилитационного потенциала, когда риск развития осложнений не превышает реабилитационный потенциал [1].

Реабилитационный потенциал (реабилитационный прогноз) – медицински обоснованная вероятность достижения намеченных целей реабилитации в определенный отрезок времени с учетом характера заболевания, его течения, индивидуальных ресурсов и компенсаторных возможностей при сохранении стабильного соматического и психического состояния пациента, его высокой мотивированности по отношению к предстоящему реабилитационному лечению [1].

Определены сроки реабилитации [16] в зависимости от этапов: 1 этап – 7-14 дней в зависимости от нозологии, 2 этап – 21 день, 3 этап – один год для амбулаторно-поликлинической службы, 21 день для санаторно-курортных учреждений.

Важно определить процент охвата кардиореабилитацией [1,16]: на I этапе по имеющимся стандартам [16] – это должны быть 100% госпитализированных. На II этапе – через реабилитационные отделения многопрофильных клиник или центров должны пройти не менее 30% выписанных из сосудистого центра и кардиохирургических клиник больных (имеющих реабилитационный потенциал). На III этапе реабилитационные отделения поликлиник или центров реабилитации должны назначить кардиореабилитацию 60% пациентов от общего числа обратившихся за помощью, 40% выписанных из стационара, 60% выписанных из реабилитационных отделений многопрофильных стационаров или центров (имеющих реабилитационный потенциал). Реабилитационные отделения санаториев могут принять 15% выписанных из стационара, 15% обратившихся за помощью в поликлиники, 10% инвалидов. Создаются и выездные бригады для оказания помощи на дому – 10% инвалидов, 25% выписанных из реабилитационных отделений, 10% обратившихся за медицинской помощью в поликлиники. Маршрутизация пациентов представлена на рис. 1.

Помощь по медицинской реабилитации осуществляется специалистами мультидисциплинарной бригады при стабилизации гемодинамики и жизненно важных параметров с учетом показаний и противопоказаний к назначению методов, используемых в ЛФК, физиотерапии, медицинской психологии, рефлексотерапии, сестринском деле [1,16,17]. В состав мультидисциплинарной кардиологической бригады входят врачи: реаниматолог, кардиолог, реабилитолог, физиотерапевт, врач ЛФК, рефлексотерапевт, диетолог, медицинский психолог и психотерапевт, а также медицинские сестры отделения реанимации, физиотерапии, по массажу, инструктора ЛФК и палатные медицинские сестры.

У автора статьи, профессора А.Д. Куимов [2,8,9,10,11] богатый собственный опыт реабилитации кардиологических пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, как на госпитальном, так и на амбулаторном и санаторном этапах реабилитации. В течение многих лет изучалась особенность кардиореабилитации у женщин после перенесенного инфаркта миокарда [8]. В городе Новосибирске уже 5 лет работает отделение восстановительного лечения кардиологического профиля на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 19». Отделение занимается реабилитацией пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и после высокотехнологичной медицинской помощи (аортокоронарное шунтирование (АКШ), маммокоронарное шунтирование (МКШ), стентирование (ЧТКА) и пластика коронарных артерий) на позднем этапе. В отделение поступают пациенты во второй постгоспитальной (2-3 месяца после инфаркта миокарда) и в третьей тренирующей фазе (3-6 месяцев после инфаркта миокарда) по классификации

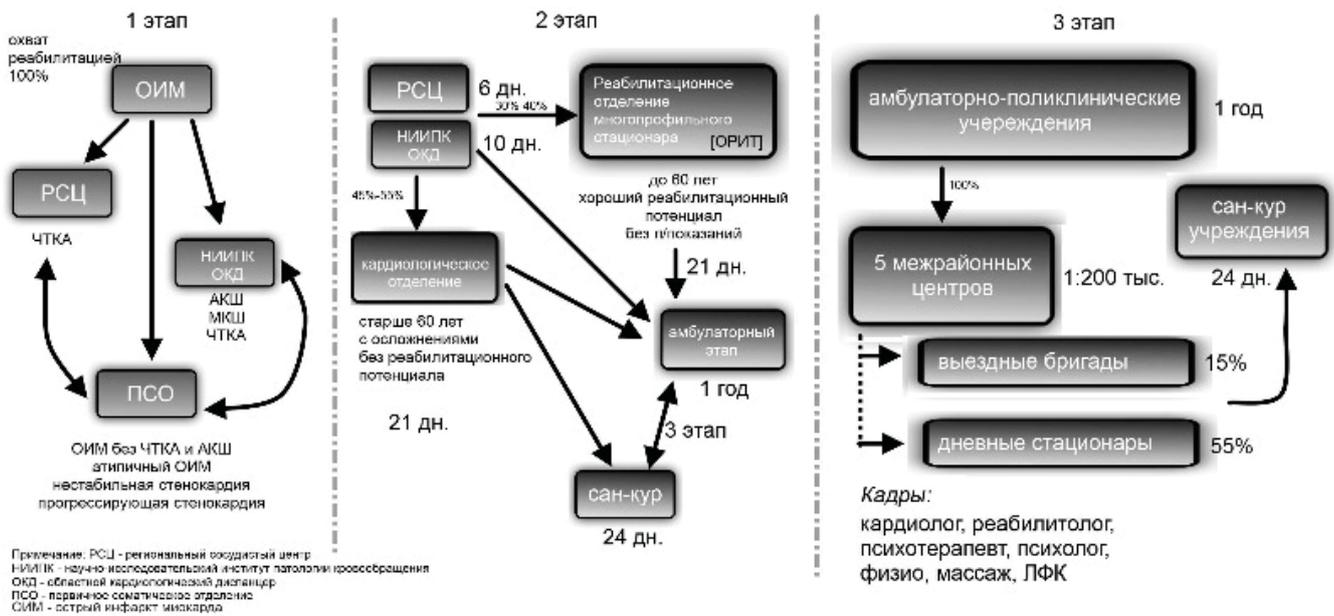


Рис. 1. Схема маршрутизации пациента после острого инфаркта миокарда.

ВОЗ. Реабилитация с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов проводится в течение 21 дня. Пациенты направляются в отделение в плановом порядке с амбулаторного звена участковыми терапевтами.

Основная возрастная группа пациентов, находящихся на лечении в отделении восстановительного лечения от 41 до 70 лет — 77%. Работающие пациенты составляют около 40% от общего числа пациентов, преобладают лица трудоспособного возраста мужского пола, чья работа связана с физическим трудом (рабочие профессии). Из неработающих пациентов 51% приходится на пенсионеров, остальная часть представлена пациентами, имеющими ту или иную группу инвалидности. Как правило, четверть из них (24%) перенесли более двух инфарктов миокарда. С развитием высокотехнологичной медицинской помощи в последние годы возросло число лиц после оперативного лечения инфаркта. Преобладают малотравматичные инвазивные вмешательства ЧТКА со стентированием инфаркт связанной артерии — у 74% оперированных пациентов, причем более одного оперативного вмешательства перенесли 15% пациентов. Несмотря на это, среди оперированных пациентов у 19% регистрировался высокий (3 и 4) функциональный класс стенокардии напряжения и они нуждались в повторном оперативном вмешательстве, но были отправлены участковыми терапевтами на реабилитацию. Без проявлений стенокардии после оперативного лечения было госпитализировано всего 32% пациентов. Эти пациенты могли получать весь комплекс восстановительного лечения согласно принятым стандартам.

Таким образом, имеющаяся система кардиореабилитации показывает свое несовершенство, несмотря на хорошие эффекты результата реабилитации. Так, по завершении курса лечения у 26% пациентов по тесту 6 минутной ходьбы удалось добиться значительного улучшения — переход из более высокого функционального класса

в более низкий, у 67% добились увеличения пройденной дистанции, что свидетельствует о благоприятном трудовом прогнозе, выписаны с улучшением 98% пациентов, объем медикаментозной терапии удалось снизить у 7% больных, снизили массу тела 9% пациентов, отказались от вредных привычек (курения) 35% пациентов [9].

Отмечается и низкая приверженность самих пациентов к приему базисной терапии: через год после острого инфаркта миокарда только треть больных выполняют рекомендации врача по приему назначенных лекарственных препаратов. Этот процент ниже у пациентов после высокотехнологичной медицинской помощи, и перенесших более двух инфарктов. Через три года после перенесенного инфаркта постоянно принимают препараты лишь 12% пациентов. В российских исследованиях продемонстрировано, что низкая приверженность больных к полноценной базисной сердечно-сосудистой терапии является одним из основных факторов риска осложнений и развития повторных инфарктов миокарда [13]. Кроме этого, у таких больных сохраняются высокие уровни основных факторов риска, приводящих впоследствии к повторным коронарным событиям. Так, по результатам исследования проведенного в отделении восстановительной терапии ГБУЗ НСО «ГКБ № 19» мужчины 40-49 лет, перенесшие инфаркт миокарда курили до 88% случаев, имели ожирение и избыточную массу тела в 40%, а дислипидемия различного типа встречалась у 92% таких пациентов [14].

Учитывая вышеизложенное представляется необходимым создание эффективной системы кардиореабилитации, охватывающей как ранние так и поздние ее этапы. Это позволит более эффективно модифицировать такие факторы риска как курение, нарушения липидного обмена, повысить уровень физической активности, осуществлять психокоррекцию, и стимулировать пациентов к выполнению рекомендаций врачей относительно здорового образа жизни и лечения. В настоящее время такой системы в России нет.

Мы считаем, что в первую очередь кардиореабилитация должна проводиться:

Трудоспособным пациентам в возрасте до 60 лет, перенесшим неосложненный мелкоочаговый или крупноочаговый инфаркт миокарда не ранее 7 суток от начала заболевания, при неосложненном переднем инфаркте миокарда не ранее 10 суток с момента развития инфаркта, при отсутствии противопоказаний и наличии заключения врачебной комиссии лечебно-профилактического учреждения.

Трудоспособным пациентам в возрасте до 60 лет после проведенного высокотехнологичного лечения с полной реваскуляризацией – через 7 суток после ЧТКА и через 14 суток после операции (АКШ, МКШ) при отсутствии противопоказаний. После проведенного оперативного лечения у пациентов не должно остаться гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий т.е. показаний к повторной реваскуляризации.

Трудоспособным пациентам в возрасте до 60 лет после проведенного протезирования клапанов сердца различной этиологии (ревматической, атеросклеротической, инфекционный эндокардит) не ранее 14 суток после оперативного лечения при отсутствии противопоказаний. У отдельных пациентов нетрудоспособного возраста имеющих хороший реабилитационный потенциал вопрос о кардиореабилитации решается индивидуально.

Существуют противопоказания к переводу пациентов на 2 и 3 этап кардиореабилитации [18]: Стенокардия напряжения III-IV ФК, незаконченное рецидивирующее течение инфаркта миокарда, необходимость повторного оперативного вмешательства на коронарных артериях, тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости (блокады: полная атриовентрикулярная, полная блокада ножек пучка Гиса и левой ножки пучка Гиса, двухпучковая блокада и сочетание ее с другими нарушениями ритма; мерцательная аритмия с недостаточностью кровообращения выше 2А стадии; частая (более 5 в 1 мин), политопная (из двух мест и более) экстрасистолия, пароксизмы желудочковой тахикардии, искусственный водитель ритма с сохранением сложных нарушений ритма, впервые возникшие и частые пароксизмы тахикардии), аневризма сердца (острая или хроническая) с явлениями недостаточности кровообращения выше 2А стадии; аневризма аорты с недостаточностью кровообращения выше I стадии, острая сердечная и дыхательная недостаточность, левожелудочковая недостаточность (сердечная астма), рецидивирующие тромбоэмболические осложнения (ТЭЛА), артериальные и венозные тромбозы других локализаций, внутрисердечный тромбоз, тромбоз шунта, клинически проявляющийся острым инфарктом миокарда, сложными нарушениями ритма, острой сердечной недостаточностью, медиастинит, перикардит, сахарный диабет I типа, II типа декомпенсированный и тяжелого течения (в сочетании с пролиферативной диабетической ретинопатией, диабетической нефропатией на стадии хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатией III степени с выраженным снижением или утратой чувствительности, трофическими

язвами стоп, автономной нейропатией), нарушение мозгового кровообращения в острой или подострой стадии, заболевания органов пищеварения (хроническая дизентерия, неспецифический язвенный колит, хронический колит с обширным язвенным или эрозивным процессом в прямой или сигмовидной кишке, а также кровоточащий геморрой, полип или полипоз кишечника; остаточные явления вирусного гепатита (наличие болевого, диспептического, астенического синдрома) со значительными отклонениями функциональных проб печени; хронический (прогрессирующий) гепатит любой этиологии; цирроз печени; нарушение проходимости панкреатического протока, кровотечения желудочные, кишечные.

На 3 этапе кардиореабилитации к вышеперечисленным противопоказаниям присоединяются общие противопоказания для реабилитации: все заболевания в острой стадии, хронические заболевания в стадии декомпенсации; инфекционные и венерические заболевания в острой или заразной форме, все формы туберкулеза в активной стадии, психические заболевания (эпилепсия с частыми (более одного раза в месяц) приступами и изменениями личности, деменция, болезнь Альцгеймера), все виды наркомании и алкоголизма, кахексия любого происхождения, злокачественные новообразования (при радикальном лечении должно быть заключение онколога о наличии противопоказаний к процедурам), наличие заболеваний, требующих применения хирургического лечения или других специальных методов лечения, наличие заболеваний, препятствующих применению комплекса восстановительного лечения, необходимого при данной патологии.

В настоящее время считаем приемлемым для успешной кардиореабилитации организовать специально перепрофилированные отделения для долечивания больных после острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома (ОКС) и хирургических вмешательств, куда через 7-15 дней будут переводиться больные. Эти отделения легко могут быть созданы путем перепрофилирования коечного фонда по решению местных органов здравоохранения. Для их создания, кроме соответствующего коечного фонда больницы, врачей и добавления специалистов по ЛФК, психотерапии, не потребуются каких-то дополнительных затрат. После пребывания в этих больницах в течение 3 недель больные могут быть переведены в санаторные отделения реабилитации и провести 24 дня, используя без проблем все санаторные реабилитационные возможности.

Положительные стороны этого варианта: больные будут под квалифицированным медицинским контролем в течение первого, самого опасного для них месяца болезни.

Существует второй вариант кардиореабилитации. По нему уже работают развитые страны, он является привлекательным и для России. Этот вариант основывается на создании центров кардиореабилитации, имеющих стационарный и диспансерный отделы. Это узконаправленные медицинские учреждения для оказания специализированной помощи в стационарном отделении реабилитационного центра на самых ранних этапах (через 7-14 дней от начала острого инфаркта миокарда или после аортокоронарного шунтирования) и в фазе

выздоровления в пределах 2–3-го месяца болезни в амбулаторных условиях. Этот вариант — самый оптимальный, но к сожалению и самый дорогостоящий, для реабилитации [1].

Очень важно определить порядок направления пациентов на второй этап кардиореабилитации. Мы считаем, что он должен выглядеть следующим образом. В кардиореабилитационное отделение многопрофильного стационара должны переводиться трудоспособные пациенты в возрасте до 60 лет, перенесшие острый инфаркт миокарда и после высокотехнологичных операций на сердце (ЧТКА, аортокоронарное или маммокоронарное шунтирование, протезирование клапанов) и отсутствия показаний к повторной реваскуляризации. Больные должны приниматься в удовлетворительном состоянии и состоянии средней степени тяжести, при отсутствии послеоперационных осложнений, нуждающиеся в перевязках и способные к самообслуживанию при физической активности, позволяющей совершать дозированную ходьбу на 1500 метров в 3 приема при темпе 110 шагов в минуту и подъем по лестнице на два этажа. Уровень физической активности устанавливается в хирургическом стационаре по разработанным критериям и должен соответствовать IV ступени. Пациенты должны переводиться из кардиохирургического отделения через 7-15 суток по согласованию с отборочной комиссией отделения при отсутствии противопоказаний. В случае ухудшения самочувствия пациенты переводятся в отделение неотложной кардиологии.

По завершении этого этапа реабилитации пациенты достигают VII ступени физической активности (по принятой ранее классификации) и могут быть переведены на 3 этап кардиореабилитации под наблюдение участкового терапевта или в санаторий, либо быть выписаны к труду. В последнем случае перед выпиской из стационара обязательно должен быть проведен нагрузочный тест либо суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ). При проведении тредмил-теста должна быть достигнута 2 ступень и выше при велоэргометрии — не менее 75 Вт., при СМЭКГ — отсутствие гемодинамически значимых нарушений ритма и отсутствие ишемической реакции.

За указанное время больной с хорошим эффектом может завершить период временной нетрудоспособности и вернуться к труду с ограничениями или без них [1]. При осложненном течении ОКС или послеоперационного периода, выраженной сердечной недостаточности, а также при наличии декомпенсированной коморбидной патологии (например сахарного диабета) или/и тревожно-депрессивных расстройствах, а также нескорректированных основных факторов риска (курение, артериальная гипертония, дислипидемия) этот период может продолжаться до 4 месяцев или более.

Очень жесткие требования предъявляются к оснащению стационарного отделения медицинской реабилитации [16]. В блоке физической реабилитации должны быть различные тренажеры: стабилотрапеза с биологической обратной связью и возможностью компьютерного программирования индивидуальной нагрузки с учетом пола, возраста и уровня подготовленности, велоэргометр с биологической обратной

связью и возможностью компьютерного программирования индивидуальной нагрузки, тредмил медицинский с возможностью проведения эргометрического тестирования с биологической обратной связью и возможностью компьютерного программирования индивидуальной нагрузки, аппарат кардиоинтервалографии, тредбан, тренажеры с биологической обратной связью, дыхательные аппараты и тренажеры, оборудование для увеличения толерантности к физическим нагрузкам, персональные компьютеры с игровыми программами. Это логично, так как длительные физические тренировки влияют на эндотелиальную функцию, атерогенез, кардиопульмональную систему в целом, и являются самостоятельным лечебным методом, позволяющим решать стратегические задачи лечения и профилактики ИБС, снижать общую и сердечно-сосудистую смертность, улучшать течение ИБС, вызывать частичный регресс коронарного атероматоза и тормозить прогрессирование атеросклероза [1,4, 21,23, 24, 26, 27]. Мета-анализы по изучению влияния программ физических тренировок на общую и кардиальную смертность позволили установить, что физические тренировки достоверно и существенно снижают общую (на 20%) и кардиальную (на 26%) смертность [1,27]. Напомним, что если комплексная система реабилитации снижала смертность на 26%, то на долю физических тренировок из этого числа приходилось 20% [1]. Новейшие рандомизированные исследования позволили установить, что после успешного стентирования пораженных венечных артерий программа тренировок (по сравнению с их отсутствием в аналогичной группе больных) существенно улучшает прогноз, течение болезни и снижает общие затраты на ведение больных [21]. Программа физических тренировок сокращает на 63% комбинированные конечные точки исследования: смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболию [2].

Таким образом, «реанимация» системы кардиореабилитации позволит добиться ее эффективности по следующим параметрам: снижение процента выхода на инвалидность, снижение длительности пребывания на листе нетрудоспособности, снижение числа повторных острых инфарктов миокарда и реваскуляризаций миокарда, снижение числа серьезных клинических осложнений (стенокардия покоя, хроническая сердечная недостаточность, аритмии), отсутствием необходимости в госпитализации в связи с обострением ишемической болезни сердца в течение первого года, снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, повышение десятилетней выживаемости больных после острого инфаркта миокарда, повышение процента мотивированных пациентов (отказ от вредных привычек — курение, приверженность к фармакотерапии, борьба с факторами риска), повышение качества жизни пациентов за счет значимого увеличения функционального резерва и реабилитационного потенциала.

В конечном итоге это позволит добиться экономической эффективности — повышение числа работоспособных пациентов, снижение затрат на фармакологическое и хирургическое лечение в стационаре и снижение процента коморбидной патологии за счет эффективного лечения и выявления.

## Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Иванова Г.Е. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап // CardioСоматика. – 2012. – № 4. – С. 5-11.
2. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г., Поздняков Ю.М., Иоселиани Д.Г., Щегольков А.Н., Ефремушкин Г.Г., Осипова И.В., Гуляева С.Ф., Мальчикова С.В., Казакевич Е.В., Лямина Н.П., Рямзина И.Т., Мингазетдинова Л.Н. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование) // Кардиология. – 2009. – № 3. – С. 49-56.
3. Аронов Д.М., Николаева Л.Ф., Полторанов В.В. Результаты санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда // Терапевтический архив. – 1983. – № 1. – С. 33-38.
4. Аронов Д.М., Шарфнадель М.Г. Сравнительная оценка эффективности различных методов физических тренировок больных, перенесших инфаркт миокарда // Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. – 1985. – № 2. – С. 76-82.
5. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации. – М: Изд. ССНЦХ им. Бакулева, 2008. – 217 с.
6. Карпов Ю.А., Аронов Д.М. Кардиологическая реабилитация в России нуждается в коренной реорганизации // Кардиологический вестник. – 2010. – № 2. – С. 11-15.
7. Куимов А.Д., Петрова Т.В., Хомякова Л.И., Метелкина Н.В., Ложкина Н.Г., Балабушевич Т.А., Боброва К.А., Филиппова О.А. Вторичная профилактика и реабилитация женщин, перенесших инфаркт миокарда // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4. – С. 92-96.
8. Куимов А.Д. Острый инфаркт миокарда у женщин. – Новосибирск : Наука, 2006. – 131 с.
9. Куимов А.Д., Москаленко И. В. Реабилитация пациентов после перенесенного инфаркта миокарда на примере отделения восстановительного лечения // CardioСоматика – диагностика, лечение, реабилитация и профилактика. – 2013. – № 1 (приложение). – С. 55.
10. Куимов А.Д., Петрова М.М., Маренич А.В. Возрастные аспекты снижения качества жизни у мужчин в постинфарктном периоде // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 24-27.
11. Куимов А.Д., Филиппова О.А. Эффективность обучения в школе для больных, перенесших инфаркт миокарда, на стационарном этапе реабилитации // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1 (вып. 1). – С. 98-102.
12. Мисюра О.Ф., Зобенко И.А., Шестаков В.Н. Технология реабилитации в Центре сердечной медицины «Черная речка» // Сборник Материалов VIII юбилейной российской научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». – М., 2009. – С. 138-139.
13. Негмаджонов У.У. Повторные инфаркты миокарда: факторы риска, клиника, диагностика и лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 15 с.
14. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Москаленко И.В., Отева Э.А., Лифшиц Г.И., Давидович Г.А. Факторы риска и прогноз осложнений артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у мужчин Сибирского региона 40-49 лет: профилактика, перспективы, проблемы практического здравоохранения // Российская Федерация. – 2012. – № 3. – С. 8-12.
15. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М., Карпова Т.Д., Павельчук Л.К. Медицинская и социально-экономическая эффективность действующей в СССР государственной системы реабилитации больных инфарктом миокарда (кооперативное исследование) // Терапевтический архив. – 1982. – № 11. – С. 48-51.
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ N 1705н от 29 декабря 2012 г. «О порядке организации медицинской реабилитации» [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_143130/?frame=13](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143130/?frame=13).
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ N 918н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.rg.ru/2013/04/25/serdechniki-dok.html>.
18. Приказ УЗ г. Москвы № 1491 от 02.12.2011 «Рекомендации по медицинскому отбору больных после острого инфаркта миокарда, направляемых на долечивание (реабилитацию) в специализированные санатории (отделения)» [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_82887/?frame=2](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_82887/?frame=2).
19. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 8, 40 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/laws/104>.
20. Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. – М.: Медицина, 1978. – 254 с.
21. Belardinelli R., Paolini I., Cianci G. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 7. – P. 1891-1900.
22. Berger A.K., Duval S., Jacobs D.R., Barber C., Vazquez G., Lee B.H. Relation of Length of Hospital Stay in Acute Myocardial Infarction to Postdischarge Mortality // Am. J. Cardiol. – 2008. – № 101. – P. 428-434.
23. Hambrecht R., Walther C., Möbius-Winkler S. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 11. – P. 1371-1378.
24. Niebauer J., Velich T., Hambrecht D.R. 6 years of intensive physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease // Circulation. – 1995. – Vol. 92, № 1. – P. 398.
25. Pasquali S.K., Alexander K.P., Coombs L.P., Lytle B.L., Peterson E.D. Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 145, № 3. – P. 445-451.
26. Schuler G., Hambrecht R., Schliert G. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease // Circulation. – 1992. – Vol. 86, № 1. – P. 1-11.
27. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S., Jolliffe J., Noorani H., Rees K. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116, № 10. – P. 682-692.

## References

1. Aronov D.M., Bubnova M.G., Ivanova G.E. Organizational bases of cardiac rehabilitation in Russia: the current stage // *CardioSomatika*. – 2012. – № 4. – P. 5-11.
2. Aronov D.M., Krasnitsky V.B., Bubnova M.G., Pozdnyakov Yu.M., Ioseliani D.G., Schegolkov A.N., Efremushkin G.G., Osipova I.V., Gulyaeva S.F., Malchikova S.V., Kazakevich E.V., Lyamina N.P., Ryamzina I.T., Mingazetdinova L.N. Effect of physical training on physical working capacity, hemodynamics, blood lipids, clinical course and prognosis in patients with coronary heart disease after acute coronary events in complex rehabilitation and secondary prevention in outpatient phase (Russian cooperative research) // *Cardiology*. – 2009. – № 3. – P. 49-56.
3. Aronov D.M., Nikolaeva L.F., Poltoranov V.V. Results of sanatorium rehabilitation the patients with myocardial infarction // *Therapeutic Archives*. – 1983. – № 1. – P. 33-38.
4. Aronov D.M., Sharfnadel M.G. Comparative evaluation of the effectiveness of various physical training methods with patients after myocardial infarct // *Bulletin of the All-Union Cardiology Research Center of the USSR Academy of Medical Sciences*. – 1985. – № 2. – P. 76-82.
5. Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular diseases in the Russian Federation. – M.: Ed. Scientific Centre of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. – 2008. – P. 217.
6. Karpov Yu. A., Aronov D.M. Cardiac rehabilitation in Russia needs a radical reorganization // *Kardiologicheskii vestnik* 2010. – № 2. – P. 11-15.
7. Kuimov A.D., Petrova T.V., Khomyakova L.I., Metelkina N.V., Lozhkina N.G., Balabushevich T.A., Bobrova K.A., Filippova O.A. Secondary prevention and rehabilitation of women after myocardial infarction // *Siberian Medical Review*. – 2010. – №4. – P.92-96.
8. Kuimov A.D. Acute myocardial infarction in women. – Novosibirsk: Nauka, 2006. – P. 131
9. Kuimov A.D., Moskalenko I.V. Rehabilitation of patients after myocardial infarction on the example of department of rehabilitation treatment // *CardioSomatika – diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention*. – 2013. – №1(Addendum). – P. 55.
10. Kuimov A.D., Petrova M.M., Marenich A.V. Age aspects of reducing the life quality in men after myocardial infarction // *Russian Journal of Cardiology*. – 2000. – №1. – P. 24-27.
11. Kuimov A.D., Philippova O.A. Effectiveness of schooling for patients with myocardial infarction during in-patient stage of rehabilitation // *The Siberian Medical Journal*. – 2011. – Vol. 26, № 1 (Ed. 1). – P. 98-102.
12. Misyura O.F., Zobenko I.A., Shestakov V.N. Technology of rehabilitation in the Center of cardiac medicine «Chyornaya Rechka» // *Materials of VIII Jubilee Russian scientific practical Conference «Rehabilitation and Secondary Prevention in Cardiology»*. – M., 2009. – P. 138-139.
13. Negmadzhonov U.U. Reinfarction: risk factors, clinical features, diagnosis and treatment: abstract of Ph.D. – Novosibirsk, 2011. – P. 15.
14. Nikolayeva A.A., Nikolayev K.Yu., Moskalenko I.V., Oteva E.A., Lifshits G.I., Davidovich G.A. Risk factors and prognosis of complications of hypertension and coronary heart disease in men 40-49 years old of Siberian region: prevention, prospects, problems of practical health // *Russian Federation*. – 2012. – № 3. – P. 8-12.
15. Nikolayeva L.F., Aronov D.M., Karpova T.D., Pavelchuk L. K. Medical and socio-economic benefits of the USSR state system of rehabilitation the patients with myocardial infarction (cooperative research) // *Therapeutic Archives*. – 1982. – №11. – P. 48-51.
16. Order of the Ministry of Health RF N 1705n dd 29.12.2012 г. // «About the organization of medical rehabilitation» [Electronic resource] Access mode: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_143130/?frame=13](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143130/?frame=13).
17. Order of the Ministry of Health RF N 918n dd 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» About approval of the medical care to patients with cardiovascular disease [Electronic resource] Access mode: <http://www.rg.ru/2013/04/25/serdechniki-dok.html>.
18. Order of Health Department of Moscow № 1491 dd. 02.12.2011 «Recommendations on medical selection of patients after acute myocardial infarction sent for follow-up care (rehabilitation) in specialized sanatoriums (departments)» [Electronic resource] Access mode: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_82887/?frame=2](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_82887/?frame=2).
19. Federal Law № 323-FZ dated 21 November 2011 «About the basis of health protection in the Russian Federation», item 8, 40 [Electronic resource] Access mode: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/laws/104>.
20. Shkhvatsabaya I.K., Aronov D.M., Zaytsev V.P. Rehabilitation of patients with coronary heart disease. – M.: Medicine, 1978. – P. 254.
21. Belardinelli R., Paolini I., Cianci G. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, № 7. – P. 1891-1900.
22. Berger A.K., Duval S., Jacobs D.R., Barber C., Vazquez G., Lee B.H. Relation of Length of Hospital Stay in Acute Myocardial Infarction to Postdischarge Mortality // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – № 101. – P. 428-434.
23. Hambrecht R., Walther C., Möbius-Winkler S. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 11. – P. 1371-1378.
24. Niebauer J., Velich T., Hambrecht D.R. 6 years of intensive physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 1. – P. 398.
25. Pasquali S.K., Alexander K.P., Coombs L.P., Lytle B.L., Peterson E.D. Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145, № 3. – P. 445-451.
26. Schuler G., Hambrecht R., Schliert G. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86, № 1. – P. 1-11.
27. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S., Jolliffe J., Noorani H., Rees K. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116, № 10. – P. 682-692.

## Сведения об авторах

Куимов Андрей Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел. 8(383)2266614; e-mail: [terapia@mail.ru](mailto:terapia@mail.ru).

Москаленко Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения муниципальной больницы № 19 г. Новосибирска.

Адрес: 630068, г. Новосибирск, ул. Шукушина, 3; тел. 8(383)3389107; e-mail: [ivmoskalenko@mail.ru](mailto:ivmoskalenko@mail.ru).

© МАМАЕВА М. Г., ДЕМКО И. В., ВЕРИГО Я. И., КРАПОШИНА А. Ю., СОЛОВЬЕВА И. А., ХЕНДОГИНА В. Т.  
УДК 577.27:[616-002+611.018.74-008.6]:616.24-036.12

## МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Я. И. Вериги, А. Ю. Крапошина, И. А. Соловьева, В. Т. Хендогина  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней  
№ 2 с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. И. В. Демко.

**Резюме.** *Результатами многочисленных исследований доказано влияние системного воспаления на формирование дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ. В представленном обзоре показано, что в этом процессе активное участие принимают цитокины, молекулы межклеточной адгезии, белки острой фазы, эндотелин-1, оксид азота. Для оценки повреждения эндотелия используется определение артериальной ригидности, а также уровни экспрессии цитокинов и молекул клеточной адгезии.*  
**Ключевые слова:** ХОБЛ, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, артериальная ригидность.

## MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. G. Mamaeva, I. V. Demko, Y. I. Verigo, A. Yu. Kraposhina, I. A. Solovieva, V. T. Hendogina  
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** *Numerous studies have shown the impact of systemic inflammation on the formation of endothelial dysfunction in patients with COPD. In this review it is shown that cytokines, intercellular adhesion molecules, acute phase proteins, endothelin-1, nitric oxide take an active part in this process. To assess endothelial damage are used the definition of arterial rigidity, as well as the level of expression of cytokines and cell adhesion molecules.*  
**Key words:** COPD, endothelial dysfunction, systemic inflammation, arterial rigidity.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания, которое связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [28].

По современным представлениям ХОБЛ характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока, разнообразными патологическими изменениями в легких, существенными внелегочными проявлениями и серьезными сопутствующими заболеваниями, которые могут дополнительно отягощать течение ХОБЛ у отдельных пациентов и ухудшать прогноз. [18, 34, 43].

Большие надежды в медицинской диагностике ХОБЛ связывают с анализом уже известных, и поиском новых биомаркеров, которые позволят оценить различные аспекты ХОБЛ, такие как патогенез, тяжесть, прогноз болезни и ответ на терапию [18, 23].

### *Маркеры системного воспаления и их клиническое значение*

Основным местом воспаления при ХОБЛ являются малые дыхательные пути, однако активное воспаление присутствует также в крупных бронхах, легочной паренхиме и легочных сосудах [28]. При проведении многочисленных исследований обнаружено наличие в легких провоспалительных цитокинов и других медиаторов [19, 45].

В индуцированной мокроте и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа обнаруживают присутствие высоких уровней TNF- $\alpha$ , IL-8, оксида азота еще более увеличивающихся в период обострения [38].

IL-8 является эффективным нейтрофильным хемоаттрактантом и связан с накоплением нейтрофилов в дыхательных путях больных ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, уровень IL-8 в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке повышены по сравнению со здоровыми людьми, еще более уровень IL-8 возрастает при обострении, способствуя нейтрофилии дыхательных путей [31].

По данным многих авторов, у больных ХОБЛ отмечается повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции [42]. Системная воспалительная реакция или системное воспаление развивается с ранних стадий заболевания, когда клинические проявления минимальны, либо отсутствуют вообще [1]. Это подтверждает повышенный уровень маркеров воспаления в периферической крови, а именно: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, нейтрофильной эластазы, провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , хемокина IL-8, IFN- $\alpha$ , TФР- $\beta$ , фактора роста фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных факторов роста [12, 16]. Уровень провоспалительных цитокинов

и СРБ у больных ХОБЛ зависит от степени тяжести заболевания и может меняться под влиянием некоторых лекарственных средств, повышаться в период обострения заболевания [25]. Увеличение некоторых маркеров воспаления и медиаторов в плазме крови у пациентов с ХОБЛ связано со значительными внелегочными эффектами, такими как сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц. В исследованиях показано, что при стабильной ХОБЛ отмечается низкий уровень системного воспаления с увеличением в крови уровня лейкоцитов, белков острой фазы, СРБ, фибриногена и воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ), в то время как при обострении ХОБЛ, отмечается более высокий уровень IL-6, СРБ и фибриногена [42].

Повышение уровня СРБ в крови у больных со стабильной ХОБЛ может являться прогностическим маркером госпитализаций и смерти от ХОБЛ. Следует отметить, что СРБ можно считать независимым предиктором кардиоваскулярной смертности [40]. По данным О.А. Цветковой, уровень маркера воспаления СРБ зависит от фактора риска курения и возраста больного [13, 14].

При ХОБЛ наблюдается дисбаланс между протеазами и эндогенными антипротеазами. Повышается активность эндогенных протеаз. Матриксные металлопротеиназы (ММП) продуцируют некоторые воспалительные клетки, в том числе макрофаги и нейтрофилы. Повышенные уровни коллагеназы (ММП-1) и желатиназы В (ММП-9) были обнаружены в БАЛ пациентов с эмфиземой. Существует заметное увеличение экспрессии и активности ММП-2 и ММП-9 в паренхиме пациентов с эмфиземой по сравнению с пациентами, имеющих неизмененные легкие [17].

Одним из известных регуляторов воспаления является нейтрофильная эластаза (НЭ), причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Известна литическая активность нейтрофильной эластазы (НЭ) в отношении многих растворимых протеинов – в том числе цитокинов воспаления (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ ). Описана способность нейтрофильной эластазы *in vitro* блокировать 1-й и 3-й рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, подавляет их адгезивные свойства. Избыточная продукция нейтрофильной эластазы наблюдается при различных воспалительных заболеваниях легких, в том числе при ХОБЛ [2]. В исследовании T. S. Larpette et al., изучавших клеточный состав бронхиальных биопсий и БАЛ, доказано повышение уровня нейтрофилов и высвобождение нейтрофильной эластазы, которая способствует повреждению тканей и гиперсекреции слизи, что в конечном итоге приводит к сужению дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Нейтрофильный характер воспаления дыхательных путей с участием нейтрофильной эластазы, способствует прогрессированию ХОБЛ [32]. В отдельных работах показано участие E-селектинов в патогенезе обострения ХОБЛ. Сделан вывод, что повышение уровня E-селектина может являться прогностическим маркером обострений ХОБЛ у пациентов [46].

### *Эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ*

С системным воспалением тесно взаимосвязана эндотелиальная дисфункция. Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов – состоит приблизительно из  $1-6 \times 10^{13}$  клеток. Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [6]. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов. Заболевания, сопровождающиеся повреждением эндотелия, ассоциируются с повышением смертности. Нарушение функции эндотелия лежит в основе нарушения механических свойств артерий, что, в свою очередь, вызывает нарушения гемодинамики и может стать причиной серьезной кардиоваскулярной патологии [20]. Эндотелиальная дисфункция выступает в качестве первых проявлений сосудистых осложнений ХОБЛ, обнаруживаясь уже на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающие дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей [16, 39]. При бронхиальной обструкции, развивающаяся гипоксия при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции, способствует изменению легочной гемодинамики. На фоне хронической гипоксемии отмечается утолщение мышечного слоя легочных артерий, мускуляризация прекапиллярных легочных сосудов, пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов адвентиция, повышение содержания коллагена и эластина в стенке легочных сосудов [5, 49]. Данные литературы указывают на ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии при ХОБЛ. Развитие легочного сердца с изменением сначала правых, а затем и левых отделов сердца, по данным некоторых авторов, можно рассматривать как системное проявление ХОБЛ. [16, 18, 47].

### *Маркеры эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ*

К общепринятым маркерам эндотелиальной дисфункции относятся: оксид азота, определяемый в плазме периферической крови косвенным методом, растворимая форма тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии (sPЕСАМ-1) и количество слущенных эндотелиоцитов, а также растворимые селектины (эндотелиальные, лейкоцитарные и тромбоцитарные), тромбомодулин и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [4, 10, 21, 49].

Результатами многочисленных исследований доказано участие оксида азота в патогенезе легочной гипертензии. Оксид азота является мощным сосудорасширяющим фактором. Сокращение базального синтеза NO является механизмом легочной гипертензии [24, 27, 29].

В работах отдельных авторов представлены данные о повышении уровней P- и sE-селектина у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией, свидетельствующие о развитии эндотелиальной дисфункции у этих пациентов. [41].

В работе G. Cella et al. [21] показано повышение уровня тромбомодулина и тканевого фактора ингибирования (TFPI), в то время как уровень растворимых селективных (sES, sLS, sPS) и растворимой молекулы межклеточной адгезии (sPECAM-1) был снижен у больных ХОБЛ без тяжелой легочной гипертензии в сравнении с контрольной группой. В работе И. В. Тихоновой с соавт. доказано достоверное увеличение количества десквамируемых эндотелиоцитов в крови у больных ХОБЛ в период ремиссии и в период обострения в 1,4 и в 4 раза соответственно [11].

В работе N. F. Voelkel показана роль VEGF в развитии эмфиземы легких. VEGF, находящийся в легочной ткани и гладкомышечных клетках, индуцируемый IL-1 и IL-6, увеличивает экспрессию супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках и защищает их от окислительного стресса. Хроническая блокада рецепторов VEGF стимулирует апоптоз, что приводит к эмфиземе легких, редукции капиллярной сети и может быть причиной легочной гипертензии. [49].

В основе кардиоваскулярных расстройств при ХОБЛ лежит раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом кругах кровообращения, изменение коллаген-эластинового обмена в стенках сосудов, повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушением роли легких в метаболизме вазоактивных веществ (оксид азота, простаглицина, простагландина и др.). Важная роль в патогенезе сосудистых нарушений отводится эндотелину-1 (ЭТ-1) – крупному бициклическому полипептиду, синтезирующемуся в бронхиальном эпителии, эндотелии и в альвеолярных макрофагах. Этот фактор вазоконстрикции повышает, помимо прочего, адгезию тромбоцитов, что может приводить к микротромбозам. Нарастание концентрации в крови эндотелина-1 происходит при гипоксемии, вирусной инфекции, что наблюдается при обострении ХОБЛ и способствует дальнейшему прогрессированию эндотелиальной дисфункции [30]. У пациентов с легочной гипертензией как первичной, так и вторичной доказано наличие избыточной продукции ЭТ-1 [26]. В ранее проведенных исследованиях ЭТ-1 ассоциировался с дилатацией правых отделов сердца, левого предсердия, с легочной гипертензией, с нарастанием IL-6 и TNF, с тенденцией к развитию сердечно-сосудистых событий в последующие два года. Таким образом, ЭТ-1 может иметь прогностическое значение для выявления риска сердечно-сосудистых событий при ХОБЛ [7].

В исследовании P. Eickhoff показано влияние возраста, пола, уровня СРБ, глюкозы крови, уровня снижения ОФВ1 на вазодилатирующую функцию эндотелия у больных ХОБЛ. В этом же исследовании было установлено повышение уровня IL-6 и фибриногена у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля [25]. Доказана связь бронхиальной обструкции и бронхиального воспаления, сопровождающегося увеличением количества нейтрофилов и макрофагов в жидкости БАЛ, проявляющегося уменьшением ОФВ1 и системной воспалительной реакцией с повреждением эндотелия [36, 44, 51].

Прогностической значимости эндотелиальной дисфункции в последние годы уделяется серьезное внимание.

По мнению ряда исследователей, она ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. [43,47].

#### *Артериография – метод оценки эндотелиальной дисфункции*

Одним из методов, способных оценить эндотелиальную дисфункцию, является метод определения артериальной ригидности [8]. Увеличение ригидности артерий рекомендуется относить к доклиническим признакам поражения органов-мишеней наряду с традиционными клиническими [3]. Среди главных факторов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии выделяют потерю эластичности сосудов [9]. Однако J.D. Macclay et al. сделали выводы о том, что артериальная ригидность – это независимое системное проявление ХОБЛ, которое не является результатом эндотелиальной дисфункции. Авторы считают, что артериальная ригидность является механическим звеном между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [33]. В исследовании D. A. McAllister et al. показано, что артериальная ригидность является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска, она связана с наличием атероматозных бляшек у больных ХОБЛ, увеличивающих сердечно-сосудистый риск в сравнении с группой контроля. Сочетание эмфиземы и артериальной ригидности обусловлено общими патофизиологическими процессами и в ткани легких, и в сосудистом русле и является следствием системных эффектов ХОБЛ (воспаление, окислительный стресс, гипоксемия), факторов окружающей среды и деградацией эластина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса [35, 37, 48].

Таким образом, потеря эластичности сосудов может играть роль самостоятельного патогенетического фактора в формировании синдрома взаимного отягощения при развитии кардиоваскулярной патологии у пациентов с обструктивными заболеваниями легких.

Одним из наиболее изученных параметров, характеризующих сосудистую жесткость, является скорость распространения пульсовой волны (СПРВ), а также индекс аугментации и центральное артериальное давление [22]. В исследовании С. М. McEniery с соавт. было установлено, что скорость распространения пульсовой волны в аорте и плечевой артерии коррелировала с уровнем СРБ, возрастом и уровнем АД [52]. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые предикторы риска сердечно-сосудистых осложнений ХОБЛ и мишени фармакотерапии [3].

В табл.1 приведены основные положения, отражающие клиническое значение наиболее известных маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

По мере накопления данных возникает много сложностей по их интерпретации, воспроизводимости и корреляции с другими параметрами заболевания [23], в связи с этим, дальнейшее изучение профиля биомаркеров является необходимым и важным для верификации причин обострения ХОБЛ, для оценки индивидуального риска, ответа на терапию, поиска возможных взаимосвязей с ориентированными на пациента результатами. В настоящее время оценка биомаркеров – это новый инструмент ведения больных ХОБЛ.

Таблица 1

**Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ**

Маркер	Участие в патогенеза	Локализация	Клиническое значение
Интерлейкин-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	Стимулирует Т-лимфоциты и привлекает их в очаг воспаления	Альвеолярные макрофаги	Определяется на ранних стадиях ХОБЛ
Интерлейкин-6 (IL-6)	Регулятор роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процесса биосинтеза ими антител	Активированные CD4+ Т-лимфоциты (Th2), тучные клетки, эозинофилы	Определяется на ранних стадиях ХОБЛ, может использоваться для определения активности процесса
Интерлейкин-8 (IL-8)	Участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса	Является специфичным для ХОБЛ, определяется в разных биологических средах, может использоваться для оценки активности воспалительного процесса
TNF- $\alpha$	Обладает цитотоксическим действием, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами, стимулирует синтез MMP-1, стимулирует продукцию муцина	Активированные макрофаги	Не является специфичным для ХОБЛ
Нейтрофильная эластаза (Катепсин G, Протеиназа 3)	Снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, фактор торможения фагоцитоза, вызывает повреждение тканей, развитие эмфиземы, гиперсекрецию слизи	Нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты	Требует использования дорогостоящих реактивов. Может быть использована в качестве маркера активации и секреторной дегрануляции нейтрофильных лейкоцитов; нарушения дыхательной функции легких
Матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-9)	Способствуют высвобождению TNF- $\alpha$ макрофагами, что приводит к рекрутированию нейтрофилов и выработке ими нейтрофильной эластазы, участвуют в деградации коллагена IV типа, фибронектина, эластина	Макрофаги, нейтрофилы, моноциты, фибробласты, эндотелиоциты, кератиноциты, остеобласты	Требует дорогостоящего оборудования и специальных реактивов. MMP-9- показатель коллагенолитической активности может использоваться как маркер активности процесса при хронической бронхолегочной патологии
CRP	Индуктирует классический путь активации комплемента, модулирует функцию фагоцитов, регулирует функцию нейтрофилов, усиливает или угнетает фагоцитоз, модулятор активации тромбоцитов	Гепатоциты	Требует использования специальной аппаратуры и реактивов. Белок острой фазы, не является высокоспецифичным при ХОБЛ, может использоваться в комплексной оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ
Фибриноген	Превращается в нерастворимый фибрин – основу сгустка при свёртывании крови. Фибрин впоследствии образует тромб, завершая процесс свёртывания крови	Гепатоциты	Не является специфичным маркером для ХОБЛ, может использоваться в комплексной оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ
Оксид азота (NO)	NO отвечает за вазодилаторный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. Полагают, что вазодилаторное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов	Эндотелиоциты	Нестабильность NO, невозможно использовать стандартные методы, требуется специальная аппаратура, реактивы. Характеризуя нарушение функции эндотелия, не является специфичным маркером при ХОБЛ
sPECAM-1	CD31 играет основную роль в адгезии лимфоцитов к сосудистой стенке	Лимфоциты крови, эндотелий, тромбоциты, макрофаги, гранулоциты, T/NK-клетки мегакариоциты, фибробласты, остеокласты	Является специфичным маркером эндотелиальной дисфункции, может использоваться для оценки повреждения эндотелия при ХОБЛ. Требует дорогостоящих реактивов, оборудования
Слущенные эндотелиоциты		Эндотелиоциты крови	Используется для оценки повреждения эндотелия. Требует специального оборудования, но позволяет экономить средства при использовании расчетной формулы
Селектины: E-селектин (CD62E), P-селектин (CD62P), L-селектин (CD62L)	Регуляция адгезии лейкоцитов (усиливает способность к миграции, адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления)	Активированные эндотелиальные клетки	Требует специальных реактивов, оборудования, позволяет оценить степень воспаления дыхательных путей при ХОБЛ
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Основной индуктор ангиогенеза, VEGF осуществляет свои эффекты через рецепторы эндотелиальных клеток, Экспрессия VEGF регулируется гипоксией. Стимулирует апоптоз, фагоцитоз, способствует развитию эмфиземы легких	Клетки эндотелия	Не является сугубо специфичным маркером ХОБЛ, требует использования дорогостоящих реактивов
Эндотелин-1 (ЭТ-1)	В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию	Бронхиальный эпителий, эндотелий, альвеолярные макрофаги	Используется для оценки повреждения эндотелия. Не является сугубо специфичным маркером ХОБЛ, однако, повышение концентрации ЭТ-1 у больных ХОБЛ имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда
Тромбомодулин (CD141)	Взаимодействуя с тромбином, активирует протеин C, действует как антикоагулянт через активацию факторов fVa, fVIIIa, fXa и fXIIIa	Эндотелиальные клетки	Не является сугубо специфичным маркером ХОБЛ, повышение концентрации в плазме свидетельствует о повреждении эндотелия

### Литература

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104-116.
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 3-8.
3. Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2008. — № 1. — С. 45-50.
4. Инжутова А. И., Ларионов А.А., Салмина А. Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 85-88
5. Кароли Н. А., Ребров А. П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Терапевтический архив. — 2005. — № 3. — С. 87-93.
6. Кароли Н. А., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. — 2005. — № 9. — С. 10-16.
7. Кузнецов А.Н., Круглова И. С., Некрасов А. А., Мельниченко О. В. Эндотелин-1в развитии легочной гипертензии и ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский альманах. — 2011. — № 3. — С. 120-122.
8. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? // Пульмонология. — 2011. — № 6. — С. 73-79
9. Орлова Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. — 2006. — № 5. — С. 65-69.
10. Петрова М.М., Салмина А.Б., Инжутова А.И. Современные подходы к диагностике эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью // Сибирское медицинское обозрение. — 2007. — Т. 45, № 4. — С. 17-20.
11. Тихонова И.В., Танканаг А. В., Косякова Н. И. и др. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2008. — № 1. — С. 57-61.
12. Цветкова О. А., Воронкова О. О. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2005. — № 3. — С. 96-100
13. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Динамика провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-а в сравнении с неспецифическими маркерами воспаления у больных ХОБЛ на фоне терапии  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. // XI Всероссийский конгресс «Человек и лекарство». Сборник тезисов. — М., 2004. — С. 278.
14. Цветкова, О.А., Воронкова О.О. Роль провоспалительных цитокинов в прогрессировании ХОБЛ и их динамика на фоне длительной бронхолитической терапии. // Российское респираторное общество. XIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник тезисов. — М., 2004. — С. 546.
15. Andreassen H., J. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22, № 46. — P. 2s-4s.
16. Augusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21, № 2. — P. 347-360.
17. Barnes P. J. Mechanisms in COPD: differences from asthma // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 10S-14S.
18. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 1165-1185.
19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 672-688.
20. Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M. et al. Alteration in the peripheral circulation in COPD // Clin. Physiol. Funct. Imag. — 2007. — Vol. 27. — P. 284-290.
21. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2005. — Vol. 11, № 4. — P. 435-440.
22. Chen C., Nevo E. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function // Circulation. — 1997. — Vol. 95, № 7. — P. 1827-1836.
23. Cozzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 23, № 6. — P. 493-500.
24. Dinh-Xuan A. T., Higenbottam T. W., Clelland C. A. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 1539-1547.
25. Eickhoff P., Valipour A., Kiss D. Determinants of systemic vascular function in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178. — P. 1211-1218.
26. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension // Chest. — 1998. — Vol. 111. — P. 208S-212S.
27. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 214-221.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report // National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2011. www.goldcopd.com.
29. Hampl V., Herget J. Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension // Physiol. Rev. — 2000. — Vol. 80, № 4. — P. 1337-1372.

30. Jeffery P.K. Remodeling in asthma and COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care.* – 2001. – Vol. 164. – P. 28-38.
31. Koarai A., Sugiura H., Yanagisawa S. Oxidative stress enhances toll-like receptor 3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 651-660.
32. Lapperre T. S., Willems L. N. A., Timens W. et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 1. – P. 53-59.
33. Maclay J. D., McAllister D. A., Mills N. L. et al. Vascular dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 513-520.
34. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 962-969.
35. McAllister D. A., Maclay J. D., Mills N. L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 1208-1214.
36. Moro L., Pedone C., Scarlata S. et al. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 357-364.
37. Motkina E. V., Nevzorova V.A. State of vascular endothelium function and chronic inflammation in COPD // *Pacific Medical Journal.* – 2005. – № 2. – P. 34-37.
38. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 527-534.
39. Pistelli R., Baldari F., Sammarro S. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 2003. – Vol. 39, № 4 – P. 485-493.
40. Ridker P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 – P. 2129-2138.
41. Sakamaki F., Kyotani S., Nagara N. et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2720-2725.
42. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. et al. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease // *New York Science J.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 25-32.
43. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1245-1257.
44. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation – is there a link? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1968-1971.
45. Sun Y., Wu F., Sun F., Huan P. Adenosine promotes IL-6 release in airway epithelia // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 4173-4181.
46. Takahashi T., Kobayashi S., Fujinori N. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. 1067-1074.
47. Tkac J., Man P. S. F., Sin D. S. Systemic consequences of COPD // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2007 – Vol. 1 – P. 47-59.
48. Vivodtzev I., Minet C., Wuyam B. et al. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 585-592.
49. Voelkel N. F., Tuder R.M. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a for what human disease? // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. 733-738.
50. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 46. – P. 28s-32s.
51. Wanner A., Mendes E. S. Airway endothelial dysfunction in asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 1344-1351.
52. Yasmin, McEniery C. M., Wallace S. et al. C-Reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals // *Arter. Throm. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 969-974.

#### References

1. Avdeev S. N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease // *Pulmonology.* – 2007. – № 2. – P. 104-116.
2. Averyanov A.V. The role of neutrophil elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Cytokines and Inflammation.* – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 3-8.
3. Geltser B.I., Brodskaya T. A., Nevzorov V.A. Evaluation of arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonology.* – 2008. – № 1. – P. 45-50.
4. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A. B. et al. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction of various origins // *The Siberian Medical Journal.* – 2010. – № 5. – P. 85-88
5. Karoli N. A., Rebrov A. P. Some mechanisms of the development of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Therapeutic Archives.* – 2005. – № 3. – P. 87-93.
6. Karoli N. A., Rebrov A. P. Endothelial dysfunction and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Clinical Medicine.* – 2005. – № 9. – P. 10-16.
7. Kuznetsov A.N., Kruglova I.S., Nekrasov A. A., Melnichenko O. V. Endothelin-1 in development of pulmonary hypertension and cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Medical Almanac.* – 2011. – № 3. – P. 120-122.
8. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what comes first? // *Pulmonology.* – 2011. – № 6. – P. 73-79.

9. Orlova Ya.A. Arterial rigidity as an integrated indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and medical correction // *Heart*. – 2006. – № 5. – P. 65-69.
10. Petrova M.M., Salmina A.B., Inzhutova A.I. Modern approaches to the diagnosis of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Siberian Medical Review*. – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 17-20.
11. Tikhonova I.V., Tankanag A. V., Kosyakova N. I. et al. Changes in the level of inflammatory markers and the state of peripheral blood flow in the the microvasculature of the skin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonology*. – 2008. – № 1. – P. 57-61.
12. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. Status of proinflammatory cytokines system in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonology*. – 2005. – № 3. – P. 96-100.
13. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. Dynamics of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-alpha compared with nonspecific markers of inflammation in patients with COPD on base of  $\beta_2$ -agonist therapy, long-acting. // XI All-Russian Congress "Man and medicine." Book of abstracts. – M., 2004. – P. 278.
14. Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. The role of inflammatory cytokines in the progression of COPD and their dynamics on the base of prolonged bronchodilator therapy // *Russian Respiratory Society. XIV National Congress on Respiratory Diseases. Book of abstracts*. – M., 2004. – P. 546.
15. Andreassen H., J. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 46. – P. 2s-4s.
16. Augusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 347-360.
17. Barnes P. J. Mechanisms in COPD: differences from asthma // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 10S-14S.
18. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1165-1185.
19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 672-688.
20. Bousuges A., Rossi P., Gouitaa M. et al. Alteration in the peripheral circulation in COPD // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* – 2007. – Vol. 27. – P. 284-290.
21. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 435-440.
22. Chen C., Nevo E. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, № 7. – P. 1827-1836.
23. Cozzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 493-500.
24. Dinh-Xuan A. T., Higenbottam T. W., Clelland C. A. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 1539-1547.
25. Eickhoff P., Valipour A., Kiss D. Determinants of systemic vascular function in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 1211-1218.
26. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension // *Chest*. – 1998. – Vol. 11. – P. 208S-212S.
27. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 214-221.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report // *National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2011. www.goldcopd.com*.
29. Hampl V., Herget J. Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80, № 4. – P. 1337-1372.
30. Jeffery P.K. Remodeling in asthma and COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care*. – 2001. – Vol. 164. – P. 28-38.
31. Koarai A., Sugiura H., Yanagisawa S. Oxidative stress enhances toll-like receptor 3 response to double-stranded RNA in airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 651-660.
32. Lapperre T. S., Willems L. N. A., Timens W. et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 1. – P. 53-59.
33. Maclay J. D., McAllister D. A., Mills N. L. et al. Vascular dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 513-520.
34. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 962-969.
35. McAllister D. A., Maclay J. D., Mills N. L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 1208-1214.
36. Moro L., Pedone C., Scarlata S. et al. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Angiology*. – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 357-364.
37. Motkina E. V., Nevzorova V.A. State of vascular endothelium function and chronic inflammation in COPD // *Pacific Medical Journal*. – 2005. – № 2. – P. 34-37.
38. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 527-534.
39. Pistelli R., Baldari F., Sammarro S. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Ist. Super. Sanita.* – 2003. – Vol. 39, № 4. – P. 485-493.
40. Ridker P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 2129-2138.

41. Sakamaki F., Kyotani S., Nagara N. et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2720-2725.
42. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. et al. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease // *New York Science J*. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 25-32.
43. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. // *Eur. Respir. J*. – 2006. – Vol. 28. – P. 1245-1257.
44. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation – is the a link? // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2001. – Vol. 16. – P. 1968-1971.
45. Sun Y., Wu F., Sun F., Huan P. Adenosine promotes IL-6 release in airway epithelia // *J. Immunol*. – 2008. – Vol. 180. – P. 4173-4181.
46. Takahashi T., Kobayashi S., Fujinori N. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 1067-1074.
47. Tkac J., Man P. S. F., Sin D. S. Systemic consequences of COPD // *Ther. Adv. Respir. Dis*. – 2007 – Vol. 1 – P. 47-59.
48. Vivodtzev I., Minet C., Wuyam B. et al. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 585-592.
49. Voelkel N.F., Tuder R.M. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodelling: a for what human disease? // *J. Clin. Invest*. – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. 733-738.
50. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J*. – 2003. – Vol. 22, № 46. – P. 28s-32s.

51. Wanner A., Mendes E. S. Airway endothelial dysfunction in asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 182. – P. 1344-1351.
52. Yasmin, McEniery C. M., Wallace S. et al. C-Reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals // *Arter. Throm. Vasc. Biol*. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 969-974.

#### Сведения об авторах

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: demkoba@mail.ru.

Мамаева Марина Геннадьевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru.

Вериги Яна Игоревна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: vesna13@list.ru.

Крапошина Ангелина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: Angelina-maria@inbox.ru.

Соловьева Ирина Анатольевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469; e-mail: Solovieva.irena@inbox.ru.

Хендогова Валентина Трофимовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, эндокринологии и профессиональной патологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2283469.

© КОЗЛОВ Е.В.

УДК: [616.24-036.12+616.12-008.331.1]:616.8-008.64

## ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Е. В. Козлов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет  
имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ,  
ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра пропедевтики  
внутренних болезней и терапии, зав. – д.м.н., проф. Е. И. Харьков.

**Резюме.** Проблема коморбидности затрагивает врачей различных специальностей. Наблюдается тесная анатомо-физиологическая взаимосвязь между хроническим обструктивным заболеванием легких и сердечно-сосудистой патологией, в результате проблема из пульмонологической переходит в кардио-пульмонологическую, а развивающиеся тревожно-депрессивные расстройства у данной категории больных усугубляют тяжесть состояния и проведение лечебно-реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, тревожно-депрессивные расстройства.

## ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN COMORBID CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION

E.V. Kozlov

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** *The problem of comorbidity affects doctors of various specialties . There is a close anatomical and physiological relationship between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease, resulting, the problem from the pulmonology becomes cardio – pulmonary and developing anxiety and depressive disorders in these patients exacerbate the severity of the condition and the treatment and rehabilitation.*

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease , hypertension, anxiety and depressive disorders .*

Развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приходится, преимущественно, на средний возраст [9], но результат выраженной клинической картины начинает проявляться в пожилом возрасте, когда у людей учащаются заболевания и других систем организма, особенно сердечно-сосудистой, которые отягощают течение ХОБЛ [8]. Это приводит к сложному разобщению многих симптомов, снижая их привычную диагностическую ценность или потенцируя эти проявления, ухудшает течение одного из компонентов. Выше описанное может явиться причиной так называемой «ненамеренной профессиональной ошибки» (в англоязычной литературе принят термин «medical error» — ME), которая нередко допускается врачами различных специальностей и в некоторых случаях может служить причиной юридической ответственности медицинского работника. Постановка правильного диагноза и назначение соответствующей адекватной и рациональной терапии, с привлечением различных специалистов требует индивидуального подхода к данной категории больных [3].

Ранее большинство авторов под коморбидностью предполагали сосуществование патологических процессов и отсутствие патогенетической взаимосвязи между ними, но в ряде современных определений коморбидность предполагает наличие синдромов или заболеваний патогенетически взаимосвязанных и совпадающих по времени [3,35].

В течение многих лет представления о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ стремительно менялись, это связано с получением новых данных о патогенетических взаимосвязях кардиологической и респираторной систем, а также смертности у данных пациентов с коморбидной патологией.

Среди механизмов, лежащих в основе взаимных патологических влияний, важное место занимают гипоксемия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, гиперактивация симпатической нервной системы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс [4,6], приводящие к модификации и перестройке структурных компонентов миокардиальной ткани — ремоделированию сердца, нарушению легочной и сердечной микроциркуляции, развитию вентиляционной, гемодинамической, а позднее и тканевой гипоксии, формированию вторичной артериальной легочной гипертензии, которая усиливает постнагрузку на правые отделы сердца, повышает потребность миокарда в кислороде, ограничивает фракцию

сердечного выброса и усугубляет ишемию миокарда обоих желудочков [1]. Это может приводить к ускоренному прогрессированию коронарной и сердечной недостаточности, раннему развитию жизнеопасных кардиореспираторных осложнений, при этом патологические изменения структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОБЛ формируются уже на ранних этапах заболевания [26].

На ежегодном конгрессе ERS в 2009 году ученые из Великобритании J. Feary, N. Barnes представили результаты исследования компьютерной базы The Health Improvement Network, объединяющей более 5 млн. историй болезни пациентов. Согласно этому исследованию пациенты с ХОБЛ в 5 раз чаще имеют диагноз «сердечно-сосудистое заболевание». В группе 35-45 лет в 7,6 раза у пациентов с ХОБЛ выше шансы наличия коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

В США, по данным P.N. Perera (2012), на 1-м месте при ХОБЛ в качестве коморбидных состояний выступает артериальная гипертензия (АГ), которая является причиной увеличения количества госпитализаций и смертности данных пациентов независимо от ХОБЛ [34].

Сведения о частоте и распространенности АГ при ХОБЛ неоднородны и колеблются в довольно широком диапазоне — от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [12]. Н.А. Куберт отмечает сочетание хронической бронхиальной обструкции и АГ у 47,4% больных, согласно данным В.А. Боброва, АГ встречается у 38,3% пациентов при сочетании данных патологий [5]. По данным, А.Г. Чучалина [25] в России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обнаруживаются не менее чем у 50% больных ХОБЛ.

История изучения ХОБЛ и АГ как коморбидных патологий берет свое начало в 50-60-х годах прошлого века. В 1954 году А.Л. Мясников выявил повышение артериального давления (АД) у больных эмфиземой легких и предложил ведущую роль в развитии гипертензивных реакций гипоксии головного мозга. Он писал: «В подобных условиях легче возникают при действии психоэмоциональных факторов соответствующие нарушения высшей нервной деятельности, которые ведут в ряде случаев к развитию гипертензии». Далее в 1966 году впервые Н.М. Мухарлямов отметил, что у 20-25% больных страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких диагностируется АГ, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее как самостоятельную симптоматическую пульмогенную гипертензию [17]. В качестве доказательств сосуществования

последней Н.М. Мухарлямов приводит следующие аргументы: у данной категории больных наиболее выраженные подъемы АД наблюдаются через некоторое время после возникновения приступов бронхоспазма, купирование бронхообструкции, применение противовоспалительной, антибактериальной терапии в 85% случаев приводило к снижению АД без применения гипотензивных средств.

В 1972 году П.К. Булатов с соавт., изучая взаимоотношения хронической бронхиальной обструкции и АГ, показали, что в большинстве случаев (73,6%) первоначально развивается бронхообструктивный процесс. В то же время экспериментальные работы установили, что повышение внутрилегочного давления сопровождается резким падением системного АД.

Л.И. Ольбинская с соавт. [20] изучая суточный профиль АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, отмечала связь подъемов АД с развитием приступов затрудненного дыхания и нормализацию АД после купирования бронхообструкции, что объяснялось уменьшением гипоксии и вазоконстрикторных импульсов из коры головного мозга. То же подтверждает в своих исследованиях и Н.А. Кароли [13], говоря о том что артериальная гипертензия у больных ХОБЛ, прежде всего пульмогенная и отличается от эссенциальной преобладанием патологических типов суточной кривой АД, характеризующихся недостаточной степенью ночного снижения, что связано с гипоксемией во время сна, приводящая к нейрогуморальной активации у этой категории пациентов. В исследованиях опубликованные в 2011 году Г.П. Арутюновым [2], также описана связь гипоксии с ночными подъемами АД по данным суточного мониторинга, на основании которых был сделан вывод о развитии пульмогенной АГ у больных с бронхообструктивным синдромом. В.С. Задионченко с соавт. [11] на основании своих исследований выделяют две фазы пульмогенной АГ: в 1-й фазе АГ носит лабильный характер и появляется в момент острого нарушения бронхиальной проходимости – лабильная, во 2-й АГ становится стабильной.

Несмотря на выше сказанное, В.Ф. Жданов с соавт. [10] выделяют АГ и ХОБЛ как сочетание двух самостоятельных заболеваний. С ними солидарен и Н.Р. Палеев [21], который провел исследование на 80 пациентах в возрасте от 42 до 78 лет (средний возраст –  $59,6 \pm 3,7$  лет), страдающих хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с АГ. В результате не было получено прямой корреляции между степенью бронхообструкции и уровнем АД, в связи с чем он отрицает существование пульмогенной гипертензии, а системную АГ, наблюдающуюся у части больных, предлагал рассматривать как сочетание данных патологий.

Таким образом, взгляды на генез АГ при ХОБЛ не однозначны, но в любом случае, принимая во внимание все точки зрения на существование АГ и ХОБЛ, не вызывает сомнения тот факт, что наличие гипоксии при ХОБЛ усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию уже существующей АГ, либо содействует ее становлению. Наличие у больных ХОБЛ сочетанной патологии в виде АГ существенно увеличивает общий сердечно-сосудистый риск.

При хронических обструктивных заболеваниях легких в наибольшей степени проявляется тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких. В результате проблема из пульмонологической переходит в кардиопульмонологическую.

При проведении эхокардиографии, данной категории больных, не всегда удается хорошо визуализировать полости сердца из-за сопутствующей эмфиземы, но появление современной ультразвуковой методики тканевого доплера позволяет с высокой степенью достоверности определять основные параметры работы правого и левого желудочков на различных стадиях заболевания [29].

По данным И. С. Шпагина с соавт. изменения со стороны сердца у больных ХОБЛ в сочетании с АГ характеризуются увеличением размеров и толщины стенок левого и правого желудочков, увеличением массы миокарда и индекса миокарда левого желудочка с нарушением диастолической функции по первому типу с увеличением времени изоволюметрического расслабления правого и левого желудочков, при этом более выраженные изменения выявлены при АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях легочной гипертензии. Данные процессы, приводящие к ремоделированию, нарушению структуры и функции сосудов и сердца, прогрессируют, что влечет за собой различные осложнения в виде инфарктов, инсультов, тромбоэмболий [27]. Ремоделирование сердца, возникающее в ответ на повреждение, приводящее к изменению его геометрии, нарушению сократимости, в конечном итоге определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких [28]. В связи с этим крайне важно оценивать структурно-функциональное состояние сосудов и кровотока на ранних стадиях заболевания.

ХОБЛ в сочетании с АГ влияет не только на структурно-функциональные изменения со стороны кардиопульмональной системы, но и на физическое состояние индивидуума, а также и на психологию его поведения, эмоциональные реакции [16,18]. В результате в последнее время отмечается повышенный интерес врачей различных специальностей к психическим расстройствам.

В последние годы исследователи обращают пристальное внимание на роль вегетативной нервной системы в патогенезе психосоматического статуса у пациентов с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Полученные в ходе исследования данные показали, что между состоянием соматического здоровья и характером психологического портрета обследуемых существует взаимосвязь, реализующаяся на уровне психофизиологических соответствий и зависящая от характера реакции больных на соматические и социальные стрессоры [14].

В части случаев тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) развиваются вторично как реакция больных на различные соматические заболевания. Однако независимо от того, страдал ли больной ТДР до развития соматического заболевания или они развились вторично, депрессия значительно отягощает клиническое течение данной болезни, затрудняет проведение реабилитации и вторичной профилактики, ухудшает качество жизни больных и отрицательно влияет на прогноз [15].

Наиболее тяжело пациенты ХОБЛ переживают утрату трудоспособности, что сопровождается чувством беспомощности, ненужности обществу и родственникам. Болезнь вызывает отчаяние, ощущение стыда и страха перед будущим [9], а имеющаяся сопутствующая сердечно-сосудистая патология оказывает существенное влияние на качество жизни данных пациентов [24]. Многие ученые отмечают, что больные ХОБЛ подвергаются высокому риску развития депрессии. D.P. Agle и G.L. Baum (1977) зарегистрировали выраженные симптомы депрессии у 74% больных, а H.G. Gordon et al. (1987) — у 42% больных, а еще у 7% больных симптомы депрессии сочетались с другими эмоциональными расстройствами [18]. По данным G.C. Funk [31], тревога и депрессия среди пациентов с ХОБЛ определялись значительно чаще, чем у лиц без респираторного заболевания — в 49 и 52% случаев соответственно.

В исследовании КОМПАС (2003) при ХОБЛ тревожный спектр встречался до 54,7%, а выраженная депрессия — 30,2%, при этом депрессивные расстройства при АГ встречались в 52% случаев [19]. По данным других литературных источников распространенность депрессии среди пациентов с ХОБЛ составляет от 12 до 50%, что значительно выше, чем в общей популяции (не более 5%), также чаще наблюдается тревожный синдром (20-50%, по разным источникам) в сравнении с населением в целом (не более 15%) [32].

По данным E.J. Wagena et al. [36], уровень депрессии у больных ХОБЛ сопоставим с выраженностью депрессивных состояний у амбулаторных психиатрических больных, однако общий психологический дистресс при ХОБЛ был выражен в большей степени. Отмечена существенная коррелятивная связь между состоянием тревоги, депрессии и параметрами качества жизни ( $r = 0,51-0,57, p < 0,01$ ).

В исследовании, выполненном в 2007 году более чем на 1000 пациентах, А.Б. Смулевич с соавт. [23] выявили невротические расстройства у 13,2% и депрессии у 30% больных ХОБЛ, что достоверно выше, чем при других заболеваниях. При этом депрессия тесно связана с постоянным страхом, тревогой, снижением толерантности к физической нагрузке, ухудшением качества жизни, большим стажем курения, более длительной госпитализацией и с повышением смертности, что также подтверждают и ряд других авторов [30,33].

Результаты исследования, проведенного на базе отделения пограничных состояний, на большой выборке клинического материала свидетельствовали, что среди 700 пациентов с невротическими, связанными со стрессом, аффективными и другими психическими расстройствами АГ встречалась в 68,4%. У больных с начальной стадией АГ преимущественно выявлялись расстройства невротического уровня (тревожно-фобические, реакции на тяжелый стресс, расстройства адаптации, соматоформные) с преобладанием тревожной, тревожно-фобической, тревожно-депрессивной симптоматики [7].

Перспективные исследования последних лет, в том числе российского программного изучения депрессии в кардиологической практике «КООРДИНАТА», свидетельствуют, что ТДР являются независимыми факторами риска развития

АГ, а также наиболее серьезных сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда и мозговых инсультов [22].

Несмотря на высокую распространенность и отчетливую прогностическую значимость депрессия в общемедицинской сети, в подавляющем большинстве случаев, не диагностируется и соответственно не лечится [15].

В целом анализ литературных данных дает возможность сделать следующие выводы:

1. Несмотря на противоречивые мнения о генезе АГ при ХОБЛ, не вызывает сомнения тот факт, что наличие гипоксии и гиперкапнии, на фоне хронической вентиляционной недостаточности усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию уже существующей АГ, либо содействует ее становлению.

2. Раннее выявление гемодинамических нарушений у пожилых лиц страдающих ХОБЛ в сочетании с АГ, своевременная диагностика нарушений систолической и диастолической функции сердца у данной группы пациентов будет способствовать снижению темпов прогрессирования заболевания, предотвращению развития хронического легочного сердца и осложнений в виде инфарктов, инсультов, тромбоэмболий, а также улучшать качество жизни и снижать смертность.

3. Своевременная диагностика ТДР на фоне имеющихся хронических соматических заболеваний во многих случаях становится решающим условием для успешной медицинской помощи, выявление и лечение позволяют облегчить симптомы основного заболевания, а также негативное влияние заболевания на общество. Следовательно, исследования подобных показателей являются результативными и для оценки эффективности проводимой базисной терапии и для предупреждения рецидивов основной патологии.

#### Литература

1. Авраменко Л.П., Гурова Н.А., Куимова Ж.В. и др. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких в ассоциации с патологией сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста // Успехи геронтологии. — 2009. — Т. 22, № 4. — С. 667-670.
2. Арутюнов Г.П. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких криминальные партнеры // Сердечная недостаточность. — 2000. — № 2. — С. 82.
3. Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А. и др. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтол. — 2011. — Т. 24, № 4. — С. 612-619.
4. Батыралиев Т.А., Махмудходжаев С.А., Патарая С.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких // Кардиология. — 2006. — № 5. — С. 77-88.
5. Бобров В.А., Фуштейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания // Клиническая медицина. — 1995. — № 3. — С. 24.
6. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Терапевтический архив. — 2007. — № 3. — С. 76-84.

7. Гарганеева Н.П. Концепция факторов риска в оценке прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – Т. 59, № 2. – С. 63-66.
8. Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. и др. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Пульмонология. – 2010. №1. – С. 100-105.
9. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. – М.: «Литтерра», 2005. – 216 с.
10. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией // Актуальные проблемы пульмонологии: сборник научных трудов, Л. – 1991. – С. 89-93.
11. Зодионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. и др. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. – М.: «Анахарсис», 2005. – 172 с.
12. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 13-19.
13. Кароли Н.А., Сергеева Н.А. Суточное мониторирование артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 64-67.
14. Коган Б.М., Дроздов А.З., Дмитриева Т.Б. Механизмы развития соматических и психопатологических расстройств (половые и гендерные механизмы) // Системная психология и социология. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 105-118.
15. Куимов А.Д., Ярохно Н.Н., Шилмурзаев Б.С. Лечение депрессивного синдрома у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология и ревматология. – 2010. – № 1-2. – С. 7-10.
16. Межидов С.А. Качество жизни // Медицина. – 2010. – № 1. – С. 40.
17. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Кардиология. – 1974. – Т. 34, № 12. – С. 55-61.
18. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с.
19. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 38-44.
20. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2000. – Т. 22, № 2. – С. 20-25.
21. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли «пульмоногенная гипертензия»? // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 51-53.
22. Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г. Роль психологических особенностей личности в формировании соматической патологии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 415-418.
23. Смулевич А.Б. Психосоматическая медицина // Психосоматические расстройства в общей медицине. – 2007. – № 1. – С. 4-10.
24. Степашкин К.Н., Петрова М.М., Демко И.В. Влияние коморбидной сердечно-сосудистой патологии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 4. – С. 66-69.
25. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология // Пульмонология. – 2004. – № 1. – С. 7-36.
26. Шабалин А.В., Шпагин И.С., Шпагина Л.А. и др. Монофункциональная характеристика сердца и периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 89-95.
27. Шпагин И.С., Шабалин А.В., Шпагина Л.А. и др. Особенности клинико-функциональных параметров сердца, сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 80-87.
28. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21, № 5. – P. 892-905.
29. Caso P., Galderisi M., Cicala S. et al. Cioppa association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2001. – Vol. 14, № 10. – P. 970-977.
30. Cleland J.A., Lee A.J., Hall S. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients // Fam. Pract. – 2007. – Vol. 24, № 3. – P. 217-223.
31. Funk G.C., Kirchheiner K., Burghuber O.C. et al. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD – a cross-sectional study // Respir. Res. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 1.
32. Hayashi Y., Senjyu H., Iguchi A. et al. Prevalence of depressive symptoms in Japanese male patients with chronic obstructive pulmonary disease // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 82-88.
33. Ng T.P., Niti M., Tan W.C. et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167, № 1. – P. 60-67.
34. Perera P.N., Armstrong E.P., Sherrill D.L. et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality // COPD. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 131-141.
35. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B. et al. Mortality in COPD: role of comorbidities // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28, № 6. – P. 1245-1257.
36. Wagena E.J., Arridell W.A., Wouters E.F.M. et al. Are patients with COPD psychologically distressed? // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 242-248.

## References

1. Avramenko L.P., Gurova N.A., Kuimova Zh.V. et al. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease in association with disorders of the cardiovascular system in the // *Advances of Gerontology*. – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 667-670.
2. Arutyunov G.P. Cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease criminal partners // *SopBPst-MesTssit* (extra issue). – 2011. – P. 16-19.
3. Aryeva G.T., Sovetkina N.V., Ovsyannikova N.A. et al. Comorbid and multimorbid conditions in geriatrics (review) // *Advances of Gerontology*. – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 612-619.
4. Batyralieva T.A., Makhmudkhodzhaev S.A., Pataraya S.A. et al. Pulmonary hypertension and right ventricular failure. Part IV. Chronic lung disease // *Cardiology*. – 2006. – № 5. – P. 77-88.
5. Bobrov V.A., Fushteyin I.M., Bobrova V.I.. Systemic hypertension in chronic obstructive bronchitis: current views and new insights // *Clinical medicine*. – 1995. – № 3. – P. 24.
6. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Geltser B.I. et al. Endothelial dysfunction and respiratory diseases // *Therapeutic Archives* – 2007. – № 3. – P. 76-84.
7. Garganeeva N.P. The concept of risk factors in assessing the prognosis of cardiovascular disease in patients with anxiety and depressive disorders // *Siberian bulletin of psychiatry and narcology*. – 2010. – Vol. 59, № 2. – P. 63-66.
8. Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R. et al. Functional-structural changes of the heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease // *Pulmonology*. – 2010. № 1. – P. 100-105.
9. Dvoretzkiy L.I. Treatment elderly patient with COPD. – M.: «Littera», 2005. – P. 216.
10. Zhdanov V.F. Clinico-statistical characteristics of patients with nonspecific lung diseases with systemic arterial hypertension // *Actual problems of Pulmonology: collected Scientific Papers, L.* – 1991. – P. 89-93.
11. Zodionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Adasheva T.V. et al. Arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. – M.: «Anakharsis», 2005. – P. 172
12. Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease // *Clinician*. – 2007. – № 1. – P. 13-19.
13. Karoli N.A., Sergeeva N.A. Daily blood pressure monitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Saratov Scientific Medical Journal*. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 64-67.
14. Kogan B.M., Drozdov A.Z., Dmitrieva T.B. Mechanisms of development of somatic and psychopathological disorders (sexual and gender mechanisms) // *Systemic psychology and sociology*. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 105-118.
15. Kuimov A.D., Yarokhno N.N., Shilmurzaev B.S. Treatment of depressive symptoms in patients with ischemic heart disease // *Cardiology and Rheumatology*. – 2010. – № 1-2. – P. 7-10.
16. Mezhidov S.A. Quality of life // *Medicine*. – 2010. – № 1. – P. 40.
17. Mukharlyamov N.M., Sattbekov Zh. S., Suchkov V.V. Systemic arterial hypertension in patients with chronic nonspecific lung diseases // *Cardiology*. – 1974. – Vol. 34, № 12. – P. 55-61.
18. Novil A.A., Ionova T.I. Guidelines for research of life quality in medicine. – M.: CJSC «OLMA Media Group», 2007. – P. 320.
19. Oganov R.G., Pogosova G.V., Shalnova S.A. et al. Depressive disorders in general practice according to the study COMPASS: point of view of the cardiologist // *Cardiology*. – 2005. – № 8. – P. 38-44.
20. Olbinskaya L.I., Belov A.A., Opalnikov F.V. Circadian blood pressure profile in chronic obstructive pulmonary disease, and when combined with hypertension // *Russian Journal of Cardiology*. – 2000. – Vol. 22, № 2. – P. 20-25.
21. Paleev N.R., Raspopina N.A., Fyodorova S.I. et al. Is there a "pulmonogennaya hypertension"? // *Cardiology*. – 2002. – № 6. – P. 51-53.
22. Prokhorenko I.O., Zarubina E.G. The role of psychological characteristics of personality in the formation of somatic pathology // *Saratov Scientific Medical Journal*. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 415-418.
23. Smulevich A.B. Psychosomatic Medicine // *Psychosomatic disorders in general medicine - 2007*. – № 1. – P. 4-10.
24. Stepashkin K.N., Petrova M.M., Demko I.V. Influence of comorbid cardiovascular disease on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Siberian medical review*. – 2013. – № 4. – P. 66-69.
25. Chuchalin A.G. The White Book. Pulmonology // *Pulmonology*. – 2004. – № 1. – P. 7-36.
26. Shabalin A.V., Shpagin I.S., Shpagina L.A. et al. Morphofunctional characteristic of the heart and peripheral vessels in hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease // *Bulletin SB RAMS*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 89-95.
27. Shpagin I.S., Shabalin A.V., Shpagina L.A. et al. Features of clinical and functional parameters of the heart, blood vessels and microcirculation in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease // *Bulletin of Siberian*. – 2010. – № 6. – P. 80-87.
28. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, № 5. – P. 892-905.
29. Caso P., Galderisi M., Cicala S. et al. Cioppa association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2001. – Vol. 14, № 10. – P. 970-977.
30. Cleland J.A., Lee A.J., Hall S. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients // *Fam. Pract.* – 2007. – Vol. 24, № 3. – P. 217-223.
31. Funk G.C., Kirchheiner K., Burghuber O.C. et al. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD – a cross-sectional study // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 1.
32. Hayashi Y., Senjyu H., Iguchi A. et al. Prevalence of depressive symptoms in Japanese male patients with

chronic obstructive pulmonary disease // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 82-88.

33. Ng T.P., Niti M., Tan W.C. et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 1. – P. 60-67.

34. Perera P.N., Armstrong E.P., Sherrill D.L. et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality // *COPD.* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 131-141.

35. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B. et al. Mortality in COPD: role of comorbidities // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, № 6. – P. 1245-1257.

36. Wagena E.J., Arridell W.A., Wouters E.F.M. et al. Are patients with COPD psychologically distressed? // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 242-248.

#### Сведения об авторах

Козлов Евгений Вячеславович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 246 93 70; e-mail: kev-pulmonolog@mail.ru.

## Оригинальные исследования



© ИНЖЕВАТКИНЕ В., САВЧЕНКО А. А., СЛЕПОВ Е. В., ХЛЕБОПРОС Р. Г.

УДК 612.017+616-006+577.1

### АКТИВНОСТЬ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ $1 \times 10^4$ КЛЕТОК АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Е. В. Инжеваткин<sup>1</sup>, А. А. Савченко<sup>3</sup>, Е. В. Слепов<sup>3</sup>, Р. Г. Хлебопрос<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; <sup>2</sup> Красноярский научный центр СО РАН, Председатель Президиума – академик РАН В. Ф. Шабанов; <sup>3</sup> ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, и. о. директора – д. м. н., проф. С. В. Смирнова.

**Цель исследования.** Изучить активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ основных метаболических путей лимфоцитов крови у мышей с асцитной карциномой Эрлиха в процессе роста опухоли, после введения в организм мышей  $1 \times 10^4$  опухолевых клеток.

**Материалы и методы.** Мышам внутрибрюшинно инокулировали клетки асцитной карциномы Эрлиха, после чего, через равные промежутки времени, из крови выделяли лимфоциты, в которых определяли активность ряда ключевых НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ. Одновременно оценивали динамику заболеваемости и смертности животных.

**Результаты.** Выявлены различия в активности ферментов у мышей с растущей опухолью и у мышей, у которых после введения клеток опухоли болезнь не развивалась.

**Заключение.** Вероятно, обнаруженные изменения активности изучаемых ферментов в лимфоцитах у мышей обусловлены нарушением механизмов регуляции метаболизма у погибших животных.

**Ключевые слова:** асцитная карцинома Эрлиха, лимфоциты, метаболизм.

### ACTIVITY NAD (P)-DEPENDENT DEHYDROGENASES OF MICE LYMPHOCYTES AFTER INJECT WITH $1 \times 10^4$ EHRlich ASCITES TUMOR CELLS

E. V. Inzhevatkin<sup>1</sup>, A. A. Savchenko<sup>3</sup>, E. V. Slepov<sup>3</sup>, R. G. Khlebopros<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University; <sup>2</sup> Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; <sup>3</sup> Scientific research institute of medical problems of the North Siberian branch under the Russian Academy of Medical Sciences

**The purpose of the study.** To study the activity of NAD (P)-dependent dehydrogenases of main metabolic pathways of blood lymphocytes of mice with Ehrlich ascites carcinoma in the process of tumor growth after injecting into the mice  $1 \times 10^4$  tumor cells.

**Materials and Methods.** The mice are intraperitoneally inoculated with Ehrlich ascites tumor cells, and then, at regular intervals, lymphocytes were extracted from blood, in which was determined the activity of several key NAD (P)-dependent dehydrogenases. Simultaneously was evaluated the dynamics of morbidity and mortality of animals.

**Results.** Were identified the differences in enzyme activity in mice with growing tumors and in mice in which tumor cells after injection were not developed.

**Conclusion.** Probably, the changes in the activity of the studied enzymes in mice lymphocytes are caused by a violation the mechanisms of damage the metabolism in dead animals.

**Key words:** Ehrlich ascites carcinoma, lymphocytes, metabolism.

### Введение

Ключевую роль в защите организма от злокачественных новообразований играет иммунная система, в связи с чем функциональное состояние клеток иммунной системы имеет для организма важнейшее значение. Между тем, возможность эффективной реализации клеткой своих функций зависит от ее метаболизма, поскольку именно биохимические процессы обеспечивают клетку необходимой энергией и субстратами [9, 12]. Изучив, каким образом изменяется интенсивность метаболических реакций лимфоцитов при онкологическом заболевании, можно получить принципиальную возможность для разработки способов коррекции клеточного метаболизма и оптимизации методов терапии злокачественных новообразований.

В то же время экспериментальные исследования в области онкологии сопряжены с рядом трудностей, одной из которых является подбор адекватной модели опухолевого роста *in vivo*. В классической экспериментальной модели в случае перевиваемых опухолей в организм животных вводится значительное количество ( $1 \times 10^6$  и более) клеток опухоли. При этом уровень заболеваемости и смертности составляет 100%, а опухолевый рост характеризуется большой скоростью. В случае использования такой модели невозможно получить адекватного представления о ранних стадиях опухолевого роста, поскольку в организме сразу оказывается большое количество опухолевых клеток, что не происходит в реальных условиях спонтанного возникновения опухоли.

В данной работе мы вводили в организм животного меньшее количество,  $1 \times 10^4$  клеток опухоли. При этом уровень заболеваемости и смертность оказываются ниже ста процентов, а продолжительность жизни заболевших животных значительно больше, чем в классической модели. Это позволило приблизить условия эксперимента к условиям, сопутствующим спонтанному возникновению опухоли в организме [1].

Таким образом, целью данной работы стало исследование НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ основных метаболических путей лимфоцитов крови у мышей с асцитной карциномой Эрлиха в процессе роста опухоли после введения в организм мышей  $1 \times 10^4$  опухолевых клеток.

### Материалы и методы

В работе использовались мыши ICR в количестве 60 особей в равном соотношении полов с массой тела 20-23 г, в возрасте около 2,5 мес., полученные в питомнике Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.). Клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) инокулировали в брюшную полость животных в количестве  $1 \times 10^4$  клеток на одно животное в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Перед инокуляцией клетки трижды отмывались в физиологическом растворе от асцитной жидкости животного-донора путем чередования циклов центрифугирования – ресуспендирования.

Кровь у мышей брали из хвостовой вены в объеме 200 мкл. Лимфоциты выделяли из крови мышей в градиенте фиколл-урографина ( $\rho = 1,083$  г/мл) и отмывали от плазмы крови в охлажденном физиологическом растворе путем трехкратного чередования циклов центрифугирования и последующего ресуспендирования. Гомогенизирование клеток осуществляли, как это описано в работе Г.А. Кочетова [2].

С помощью биолюминесцентного метода в полученном экстракте определяли активность НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ соответственно), малатдегидрогеназы (МДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), глутатионредуктазы (ГР), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ и НАДФГДГ соответственно). Активность МДГ, ЛДГ, НАДГДГ и НАДФГДГ определялась как для прямых, так и для обратных реакций (соответственно, Обр. МДГ, Обр. ЛДГ, Обр. НАДГДГ, Обр. НАДФГДГ). Активность ферментов выражали в ферментативных единицах ( $1E = 1$  мкмоль/мин) на  $1 \times 10^4$  клеток [4, 5].

Для полученных данных определяли медиану и перцентили (25; 75). Проверку гипотезы о статистической достоверности различия выборок проводили с помощью критерия Манна – Уитни [3].

### Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены данные по кинетике смертности животных при введении  $1 \times 10^4$  клеток АКЭ. Смертность животных с признаками опухоли в данном опыте составила 43%, а период наибольшей смертности наблюдался с 45-х по 70-е сут после прививки опухоли. В дальнейшем, по истечении 100 сут после прививки опухоли, оставшиеся животные выводились из эксперимента путем дислокации шейных позвонков, после чего проводилось их вскрытие для исследования на наличие опухоли в организме. У всех животных, доживших до 100 сут, опухоль отсутствовала.

На рис. 2 представлены данные по активности исследованных ферментов в лимфоцитах мышей, доживших до 100-х сут после введения опухолевых клеток. Как следует из представленных данных, в активности НАДИЦДГ, одного из ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), выявлены незначительные колебания на протяжении всех сут эксперимента за исключением 45-х сут, когда наблюдается значительное повышение уровня активности. Реакция, катализируемая данным ферментом, наряду с цитратсинтазной реакцией, является одной из наиболее медленных в ЦТК и может лимитировать общую скорость потока метаболитов через цикл [6]. Следовательно, в результате пусть даже небольшого изменения активности НАДИЦДГ может меняться скорость прохождения субстратов через ЦТК, по крайней мере, на данном участке, что, в свою очередь, способно оказывать значительное влияние на энергетическую обеспеченность клетки.

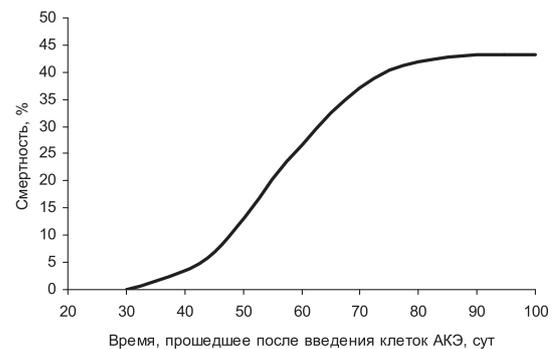


Рис. 1. Кинетическая кривая смертности мышей при введении  $1 \times 10^4$  клеток АКЭ.

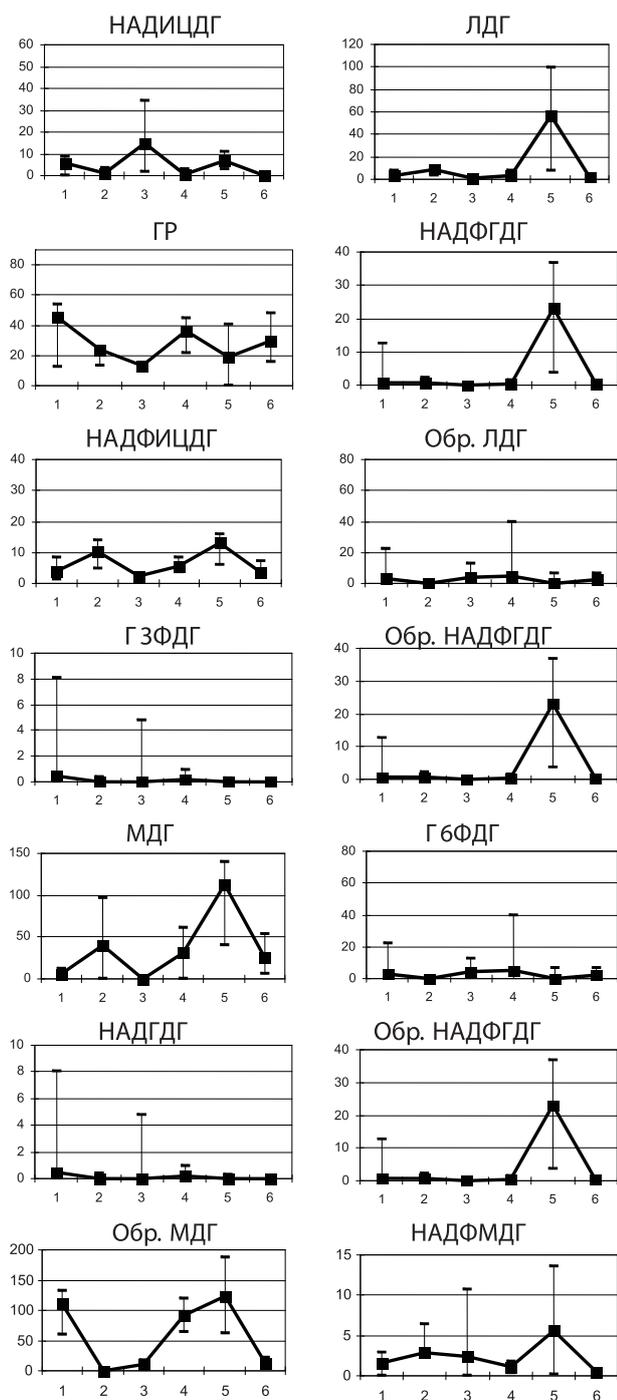


Рис. 2. Активность ферментов мышей с асцитной карциномой Эрлиха в динамике роста опухоли. Доза вводимой опухоли –  $1 \times 10^4$  клеток. Все мыши выжили в ходе эксперимента.

Примечание:

По оси абсцисс – время после инокуляции (1 – до инокуляции, 2 – 30 дней после инокуляции, 3 – через 45 дней, 4 – через 60 дней, 5 – через 70 дней, 6 – через 100 дней).

По оси ординат – активность ферментов, у.е./  $1 \times 10^4$  клеток.

Активность НАДФИЦДГ подвержена постоянным колебаниям, повышаясь на 30-е и 70-е сут, достигая к 70-м сут максимальных значений, и снижаясь на 45-е и 100-е сут. В силу своей преимущественно внемитохондриальной локализации этот фермент обычно не принимает участия в работе ЦТК. Считается, что в норме его физиологическая

роль состоит в регенерации НАДФН. Однако при снижении интенсивности субстратного потока и недостатке водорода в митохондриях, НАДФИЦДГ может включаться в ЦТК в качестве вспомогательного фермента, катализирующего образование  $\alpha$ -кетоглутарата [13].

Подобные изменения характерны и для МДГ, которая, как известно, является одним из важнейших ферментов ЦТК и участвует в регуляции субстратного потока по циклу. Причем амплитуда колебаний активности МДГ в несколько раз больше чем у НАДФИЦДГ. Так, на 70-е сут эксперимента детектируется максимальное значение, в 20 раз превышающее исходный уровень. Активность МДГ для обратной реакции с 30-х по 70-е сут эксперимента повышается, но к 100-м сут снижается. Можно предположить, что эти данные отражают периодическое возникновение в клетках предпосылок к повышению интенсивности аэробных энергетических процессов.

Активность ЛДГ повышается на 70-е сут, но к 100-м сут возвращается к исходному уровню. Активность ЛДГ для обратной реакции испытывает незначительные колебания, для которых в целом характерна противоположная картина по сравнению с колебаниями активности ЛДГ. Это отражает согласованность процессов аэробного и анаэробного гликолиза, что, несомненно, должно иметь благоприятное значение для энергетического обмена в целом.

Через 30 сут после введения клеток опухоли активность Г6ФДГ снижается. Однако к 45-м сут она восстанавливается до исходных значений. После этого наблюдается снижение активности фермента до минимума, фиксируемого в эксперименте на 70-е сут, с последующим незначительным повышением к 100-м сут.

Г6ФДГ является иницирующим ферментом пентозофосфатного пути (ПФП) и фактически участвует в перераспределении части глюкозы с энергетических нужд клетки на пластические процессы. В результате деятельности ферментов ПФП, в том числе Г6ФДГ, в больших количествах образуется НАДФН, необходимый для регенерации восстановленного глутатиона – важного эндогенного антиоксиданта [8, 15]. Кроме того, одним из продуктов ПФП является рибозо-5-фосфат. Следовательно, замедление работы ПФП может уменьшать способность клетки к синтезу нуклеотидов. В то же время снижение интенсивности работы ПФП, несомненно, будет способствовать увеличению в клетке количества глюкозы, доступной для использования в реакциях энергетического обмена.

Сходную с Г6ФДГ роль поставщика НАДФН выполняет и другой цитоплазматический фермент – НАДФМДГ [6]. Как следует из данных, представленных на рис. 2, у выживших животных активность НАДФМДГ через 30 сут после инокуляции опухоли незначительно повышается с возвращением к 45-м сут до начального уровня. К 70-м сут после инокуляции АКЭ наблюдается значительное повышение активности данного фермента с последующим возвращением к первоначальному уровню. Если справедливо предположение о возникновении в это время предпосылок для активизации ЦТК, то часть малата может быть использована для воспроизводства НАДФН.

Активность ГР – фермента антиоксидантной системы, подвержена колебаниям в течение всего исследуемого

периода. Сначала, к 45-м сут после введения клеток опухоли, активность фермента снижается, затем, к 60-м сут, восстанавливается до первоначального уровня. Как известно, ГР катализирует регенерацию восстановленного глутатиона – важного эндогенного антиоксиданта [7, 11, 14]. Очевидно, что снижение активности этого фермента снижает способность клетки противостоять процессам свободнорадикального окисления биомакромолекул.

Активность ГЗФДГ в течение исследуемого периода существенно не менялась. Этот фермент катализирует превращение глицерол-3-фосфата, предшественника триацилглицеролов, в диоксиацетонфосфат, тем самым вовлекая его в гликолиз. Поэтому данные по активности этого фермента позволяют определить характер взаимоотношений между липидным и энергетическим обменом. Кроме того, ГЗФДГ является ферментом глицерофосфатного челночного механизма [10]. Необходимость в работе этого механизма определяется тем, что НАДН, образующийся в цитоплазме, самостоятельно не может проникать в митохондрии. Функция глицерофосфатного челночного механизма заключается в переносе водорода с образованного в цитоплазме НАДН на флавиновый кофермент, который, в свою очередь, на уровне коэнзима Q вводит приобретенные им вместе с водородом электроны в дыхательную цепь. Сохранение на постоянном уровне активности этого фермента свидетельствует о стабильности названных процессов что, по-видимому, отражает достаточность функционирования энергетических систем клетки.

На стыке между энергетическим и пластическим направлениями обмена находятся также ферменты НАДГДГ и НАДФГДГ, обеспечивающие поступление в ЦТК субстратов аминокислотного обмена. В ходе обратных реакций, катализируемых этими дегидрогеназами, из аммония и глутарата синтезируется глутаминовая кислота. Таким образом, измеряя активность данных ферментов для прямой и обратной реакции, можно оценить интенсивность субстратного потока с ЦТК на аминокислотный обмен и обратно. Как видно из представленных данных, активность НАДГДГ постепенно снижается, достигая к 45-м сут минимальных значений, после чего возрастает до начальных значений на 70-е сут и затем снижается к 100-м сут. Изменения активности НАДГДГ для обратной реакции имеют противоположный характер: через 30 сут после инокуляции опухоли активность фермента понижается с дальнейшим трехкратным повышением к 70-м сут эксперимента. После этого наблюдается значительное снижение активности. Активность НАДФГДГ и Обр. НАДФГДГ изменяется схожим, с НАДГДГ и Обр. НАДГДГ, образом. По-видимому, для лимфоцитов через 70 сут после введения АКЭ характерно усиление обмена субстратами между реакциями энергетического и пластического белкового обмена.

Таким образом, в лимфоцитах тех животных, которым вводилось  $1 \times 10^4$  клеток опухоли, но у которых опухоль не сформировалась, активность большинства из исследованных ферментов, изменяясь после введения в организм опухолевых клеток, к окончанию исследованного периода возвращается, или, по крайней мере, приближается к первоначальным значениям, которые были зафиксированы до введения опухоли.

Результаты исследования активности ферментов лимфоцитов животных, погибших в интервале от 70-х до 100-х суток после прививки опухоли, представлены на рис. 3.

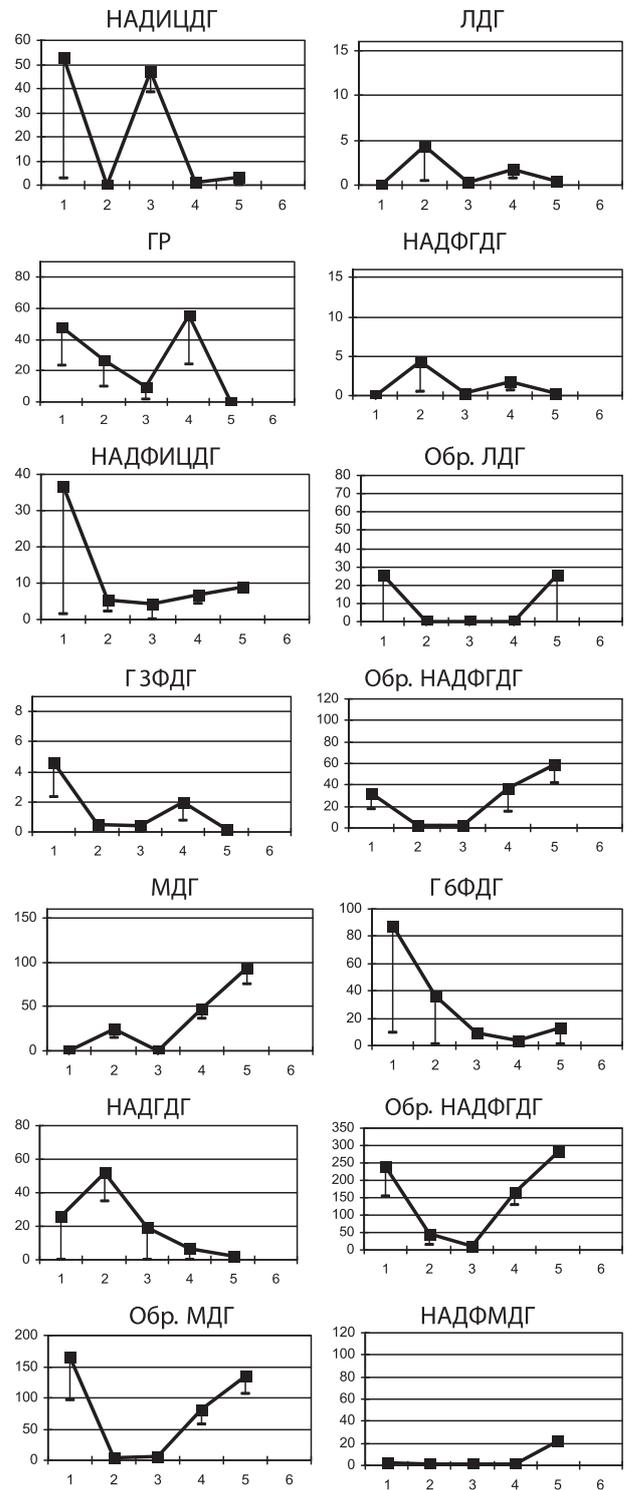


Рис. 3. Активность ферментов мышей с асцитной карциномой Эрлиха в динамике роста опухоли. Доза вводимой опухоли –  $1 \times 10^4$  клеток. Все мыши погибли в интервале от 70 до 100 суток.

Примечание:

По оси абсцисс – время после инокуляции (1 – до инокуляции, 2 – 30 дней после инокуляции, 3 – через 45 дней, 4 – через 60 дней, 5 – через 70 дней, 6 – через 100 дней).

По оси ординат – активность ферментов, у.е./  $1 \times 10^4$  клеток.

Как следует из этих данных, резкие изменения испытывает активность НАДИЦДГ. Через 30 сут после прививки опухоли активность фермента резко падает. Однако уже через 15 сут активность восстанавливается до исходного уровня. Еще через 14 сут активность фермента снова падает до крайне низкого уровня, на котором и остается до конца жизни животного.

Для Обр. МДГ и Обр. НАДГДГ, а также НАДФИЦДГ после достижения минимальных показателей к 30-м сут характерен рост активности. Активность Обр. МДГ повышается до уровня, фиксируемого до начала эксперимента, активность Обр. НАДГДГ превышает начальный уровень в 2 раза. Активность НАДФИЦДГ в 2 раза превышает минимальные значения. Активность НАДФГДГ и Обр. НАДФГДГ снижается к 45-м сут после введения опухоли, после чего наблюдается рост активности.

Для активности ЛДГ характерны колебания на протяжении всего периода жизни мыши после инокуляции клеток АКЭ. Так, повышение активности на 30-е сут. после введения опухоли, сменяется снижением до нормального уровня к 45-м сут. Еще через 15 сут. снова наблюдается рост активности с последующим новым понижением. Минимальный уровень активности Обр. ЛДГ, достигаемый на 30-е сут. эксперимента, сохраняется в течение мес. и только к 70-м сут. повышается до исходного уровня.

На 30-е сут. после введения клеток опухоли повышается активность НАДГДГ и МДГ. К 45-м сут. активность этих ферментов приходит к начальному уровню. В дальнейшем наблюдается значительное повышение активности МДГ, продолжающееся вплоть до 70-х сут., а активность НАДГДГ постепенно снижается практически до нулевых значений. Активность НАДФМДГ в данной группе мышей сохраняется на одном уровне в течение 2 мес эксперимента, повышаясь к 70-м сут.

Минимум активности Г6ФДГ приходится на 60-е сут. эксперимента. В целом, к моменту смерти мышей активность данного фермента падает в 9 раз по отношению к начальному уровню. На протяжении полутора месяцев после прививки опухоли снижается активность ГР. После этого, к 60-м сут., исходные показатели восстанавливаются. Активность фермента резко падает к моменту смерти мыши.

Активность ГЗФДГ снижается с момента прививки опухоли, сохраняется низкой до 45-х сут., и в дальнейшем повышается к 60-м сут. К 70-м сут. эксперимента активность фермента снижается до очень низких значений.

### Заключение

Рассматривая полученные результаты в целом, можно сделать вывод, что активность ряда ферментов, а именно: МДГ, НАДФГДГ как в прямой, так и в обратной реакциях, НАДФМДГ, НАДИЦДГ, Обр. НАДГДГ и ГР у погибших и выживших животных изменялась в течение исследованного периода сходным образом. Нужно только отметить существенную разницу в амплитудах изменений для НАДИЦДГ и ГР – амплитуды колебаний активности которых были выше у впоследствии погибших животных. Активность других ферментов – ЛДГ для прямой и обратной реакций, ГЗФДГ, НАДФИЦДГ, НАДГДГ и Г6ФДГ в лимфоцитах выживших и погибших мышей изменялась различным образом. При этом амплитуды колебаний активности ферментов в лимфоцитах погибших мышей также были, как правило, значительно выше

амплитуд колебаний активности ферментов лимфоцитов выживших животных. По-видимому, это объясняется нарушением механизмов регуляции метаболизма у погибших животных.

### Литература

- Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме // Проблемы управления. – 2008. – № 5. – С. 73-79.
- Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. – М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 351 с.
- Савченко А.А. Биолюминесцентное определение активности НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ лимфоцитов // Лабораторное дело. – 1991. – № 11. – С. 22-25.
- Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ человека биолюминесцентным методом // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 23-25.
- Северин Е.С. Биохимия / Под ред. Е.С. Северин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 768 с.
- Ballatori N., Krance S. M., Notenboom S., Shi S., Tieu K., Hammond C. L. // Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases // Biol. Chem. – 2009. – Vol. 390, № 3. – P. 191-214.
- Cappai, G., Songini, M., Doria, A., Cavallerano, J. D., Lorenzi, M. Increased prevalence of proliferative retinopathy in patients with type 1 diabetes who are deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1539-1542.
- DeBerardinis R. J., Thompson C.B. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? // Cell. – 2012. – Vol. 148, № 6. – P. 1132-1144.
- Kelly T.J., Souza A.L., Clish C.B., Puigserver P. A hypoxia-induced positive feedback loop promotes hypoxia-inducible factor 1 stability through miR-210 suppression of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like // Molecular and cellular biology. – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 2696-2706.
- Kilburn L., Okcu M.F., Wang T., Cao Y., Renfro-Spelman A., Aldape K.D., Gilbert M.R., Bondy M. Glutathione s-transferase polymorphisms are associated with survival in anaplastic glioma patients // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 9. – P. 2242-2249.
- Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells // Ann. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 267-296.
- Reitman Z. J., Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism // Journal of the National Cancer Institute. – 2010. – Vol. 102, № 13. – P. 932-941.
- Sánchez-Valle V., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review // Cur. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, № 28. – P. 4850-4860.
- Stanton R.C. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival // IUBMB Life. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 362-369.

### References

- Inzhevatkin E.V., Negovorova V. A., Savchenko A.A., Slepков V.A., Slepov V.A., Sukhovolskiy V.G., Khlebopros R.G. Threshold effects in the control of population dynamics of cancer cells

in the body // The Problems of Control. – 2008. – № 5. P. 73-79.

2. Kochetov G.A. A practical guide to enzymology. – M.: High School, 1980. – P. 272

3. Lakin G.F. Biometry. – M.: High School, 1990. – P. 51

4. Savchenko A. A. Bioluminescent determination of the activity of NAD- and NADP-dependent glutamate dehydrogenase lymphocytes // Laboratory work. – 1991. – № 11. – P. 22-25.

5. Savchenko A.A., Suntsova L.N. Highly sensitive determination of the dehydrogenases activity of human by bioluminescent method // Laboratory work. – 1989. – № 11. – P. 23-25.

6. Severin E.S. Biochemistry / Ed. E.S. Severin. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – P. 768

7. Ballatori N., Krance S. M., Notenboom S., Shi S., Tieu K., Hammond C. L. // Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases // Biol. Chem. – 2009. – Vol. 390, № 3. – P. 191-214.

8. Cappai, G., Songini, M., Doria, A., Cavallerano, J. D., Lorenzi, M. Increased prevalence of proliferative retinopathy in patients with type 1 diabetes who are deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1539-1542.

9. DeBerardinis R. J., Thompson C.D. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? // Cell. – 2012. – Vol. 148, № 6. – P. 1132-1144.

10. Kelly T.J., Souza A.L., Clish C.B., Puigserver P. A hypoxia-induced positive feedback loop promotes hypoxia-inducible factor 1 stability through miR-210 suppression of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like // Molecular and cellular biology. – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 2696-2706.

11. Kilburn L., Okcu M.F., Wang T., Cao Y., Renfro-Spelman A., Aldape K.D., Gilbert M.R., Bondy M. Glutathione S-transferase polymorphisms are associated with survival in anaplastic glioma patients // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 9. – P. 2242-2249.

12. Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M.

Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells // Ann. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 267-296.

13. Reitman Z. J., Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism // Journal of the National Cancer Institute. – 2010. – Vol. 102, № 13. – P. 932-941.

14. Sánchez-Valle V., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review // Cur. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, № 28. – P. 4850-4860.

15. Stanton R.C. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival // IUBMB Life. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 362-369.

### Сведения об авторах

Инжеваткин Евгений Владимирович – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: inscience@mail.ru.

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3 г; тел. 8(391) 2280683; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Слепов Евгений Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3 г; тел. 8(391) 2280683; e-mail: slepov99@mail.ru

Хлебоброс Рем Григорьевич – доктор физико-математических наук, профессор, исполнительный директор Международного научного центра исследований экстремальных состояний организма при Президиуме Красноярского научного центра СО РАН.

Адрес: 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел. 8(391)2431448; e-mail: olikru@yandex.ru.

© КИТ О. И., ФРАНЦИЯНЦ Е. М., НИКИПЕЛОВА Е. А., КОМАРОВА Е. Ф.

УДК 616.345-006.6-021.3-031.14:612.015

## СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Е. А. Никипелова, Е. Ф. Комарова

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт  
Министерства здравоохранения РФ, директор – д. м. н., проф. О. И. Кит.

**Цель исследования.** Изучение некоторых показателей системы ПОЛ-АО в ткани рака прямой и сигмовидной кишки.

**Материалы и методы.** В образцах тканей опухоли, перифокальной зоны и линии резекции, полученных от 73 больных (43 женщин и 30 мужчин) с первичными аденокарциномами (st III) сигмовидного и прямого отделов толстой кишки методом иммуноферментного анализа изучали уровень малонового диальдегида (МДА), активность глутатионпероксидазы (ГПО) и супероксиддисмутазы (СОД), активность каталазы, содержание диеновых конъюгатов (ДК), витаминов Е и А.

**Результаты.** В тканях опухолей обнаружена репрессия свободнорадикального окисления, выражающаяся в снижении содержания первичных и вторичных продуктов липопероокисления, и разнонаправленность изменений ферментов антиокислительной защиты в прямой и сигмовидной кишке. В перифокальной зоне опухоли различных отделов толстой кишки отмечено нарушение соотношения в системе ПОЛ – антиоксиданты, отражающие по некоторым показателям изменения в самой злокачественной опухоли, т.е. по протеканию свободнорадикальных процессов она занимает как бы промежуточное положение между опухолью толстой кишки и тканью по линии резекции.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают патогенетическую значимость изменения активности процессов свободнорадикального окисления для роста и развития злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** рак прямой и сигмовидной кишки, свободнорадикальные процессы.

## CONDITION OF FREE RADICAL PROCESSES IN THE TISSUE OF A MALIGNANT TUMOR OF THE COLON

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, E. A. Nikipelova, E. F. Komarova  
Rostov scientific and research institute of oncology

**The purpose of the study.** An examination of some indicators of the systems POL-AO in cancer tissue of rectum and sigmoid.

**Materials and Methods.** In samples of tumor tissue, perifocal zone and resection line obtained from 73 patients (43 women and 30 men) with primary adenocarcinoma (st III) of sigmoid and rectal parts of large intestine by enzyme immunoassay studied the levels of malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GAP) and superoxide dismutase (SOD), catalase activity, the content of diene conjugates (DC), vitamins E and A.

**Results.** In tumor tissues was detected repression of free radical oxidation, expressed in reducing the amount of primary and secondary products of lipid peroxidation and antioxidant enzymes opposite changes in the protection of rectum and sigmoid colon. In perifocal zone tumors of various parts of the colon, with the violation ratio LPO - antioxidants, reflecting changes in some indicators in the most malignant tumors, i.e. on the flow of free radical processes it occupies an intermediate position between the tumor tissue and the colon by resection line.

**Conclusion.** These results confirm the pathogenetic significance of changes in the activity of free radical oxidation for the growth and development of malignancies.

**Key words:** cancer of rectum and sigmoid, free radical processes.

### Введение

На сегодняшний день окислительный стресс, протекающий на организменном уровне, считают ключевым процессом изменения программ дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток, и называют одной из причин возникновения рака. Это связано со «срывом» систем адаптации, сдвигом динамического равновесия между процессами свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты влево и повреждением активными формами кислорода митохондриальной ДНК, что вызывает, в свою очередь накопление в ней «кислородных» повреждений и обуславливает развитие биоэнергетического кризиса и высвобождение в цитоплазму апоптотических факторов, активирующих протеазы [11,14]. Свободные радикалы участвуют во всех стадиях «существования» опухоли, начиная с момента малигнизации клеток, поддерживая рост опухоли, ее инвазивность и метастатический потенциал и запуская каскад реакций, приводящих к необратимым для клетки последствиям. К факторам риска возникновения злокачественной опухоли относят и системные нарушения антиоксидантной защиты, включая ферментативные и не ферментативные факторы, которые во многом обуславливают метаболическую активность опухоли [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей системы ПОЛ-АО в ткани рака прямой и сигмовидной кишки.

### Материалы и методы

Исследовали послеоперационный материал, полученный от 73 больных (43 женщины и 30 мужчин) с первичными аденокарциномами (st III) сигмовидного и прямого отделов толстой кишки. Возраст больных составил от 38 до 74 лет. Верификация характера процесса проводилась в патоморфологической лаборатории Ростовского научно-исследовательского

онкологического института. В ходе оперативных вмешательств производилось удаление аденокарциномы с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли, ткани, непосредственно прилегающей к опухолевому очагу (перифокальная зона), а также визуально неизмененных участков кишки, отступая 10 см (линия резекции) от края опухолевой ткани.

В образцах тканей методом иммуноферментного анализа изучали уровень малонового диальдегида (МДА) (Biomedica Gruppe, Австрия), активность глутатионпероксидазы (ГПО) (Bio Vendor, Чехия) и супероксиддисмутазы (СОД) (Cayman Chemical, США). Также определяли активность каталазы [5], коэффициенты СОД/ГПО, СОД/каталаза, содержание диеновых конъюгатов – ДК [4], витаминов Е и А [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6,0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t- критерия Стьюдента.

Таблица 1

**Показатели свободнорадикальных процессов  
в ткани рака различных отделов толстой кишки**

Показатели	Прямая кишка		Сигмовидная кишка	
	опухоль	линия резекции	опухоль	линия резекции
Витамин А (усл.ед)	1,8±0,2 <sup>1</sup>	2,4±0,25	2,3±0,3 <sup>1</sup>	3,5±0,3 <sup>2</sup>
Витамин Е (усл.ед)	1,1±0,2 <sup>1</sup>	2,5±0,2	0,8±0,1 <sup>1</sup>	1,8±0,2 <sup>2</sup>
Коэффициент Е/А	0,6±0,05 <sup>1</sup>	1,0±0,09	0,3±0,02 <sup>1,2</sup>	0,5±0,04 <sup>2</sup>
СОД общ. (усл.ед.)	93,1±5,8 <sup>1</sup>	116,3±6,4	110,1±13,2	107,7±6,3
Каталаза (усл.ед.)	1513,9±47,6 <sup>1</sup>	1217±45,3	911,3±29,6 <sup>1,2</sup>	1179,3±46,1
ГПО (усл.ед.)	6,7±0,8 <sup>1</sup>	3,0±0,2	1,5±0,3 <sup>1,2</sup>	3,9±0,25 <sup>2</sup>
коэффициент СОД / каталаза	6,2±0,5 <sup>1</sup>	9,8±0,7	12,1±1,0 <sup>1,2</sup>	9,1±0,8
коэффициент СОД / ГПО	13,9±1,1 <sup>1</sup>	38,8±2,9	73,4±6,9 <sup>1,2</sup>	27,6±2,5 <sup>2</sup>
ДК (нМ/г тк)	7,9±0,8 <sup>1</sup>	26,8±4,5	13,5±4,1 <sup>1,2</sup>	44,2±4,0 <sup>2</sup>
МДА (нМ/г тк)	2,9±0,3 <sup>1</sup>	30,1±3,8	3,3±0,4 <sup>1</sup>	12,2±2,6 <sup>2</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – статистически значимо относительно показателя соответствующей линии резекции (p≤0,01), <sup>2</sup> – статистически значимо относительно показателя в ткани опухоли прямой кишки (p≤0,01).

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования мы обнаружили достоверные отличия в значениях некоторых показателей свободнорадикальных процессов в ткани по линии резекции прямой и сигмовидной кишки. Результаты исследования представлены в табл. 1. Прежде всего, это касалось продуктов ПОЛ — ДК и МДА. Найдено, что содержание одного из начальных продуктов ПОЛ — ДК в ткани прямой кишки было ниже в 1,6 раза, чем по линии резекции сигмовидной кишки, а одного из конечных продуктов липоперекисления (МДА), напротив, в 2,5 раза выше относительно показателей по линии резекции сигмовидной кишки. Различным было и содержание витаминов А и Е. Так в слизистой прямой кишки уровень витамина А был ниже относительно величин в ткани сигмовидной кишки в 1,4 раза, а уровень витамина Е, напротив, был в 1,4 раза выше. При этом отмечено достоверное изменение коэффициента соотношения Е/А: в ткани прямой кишки он был практически в 2 раза больше, чем по линии резекции сигмовидной кишки. Не найдено значимых различий в активности антиокислительных ферментов — СОД, ГПО и каталазы в сравниваемых образцах тканей по линии резекции.

В ткани рака различных отделов толстой кишки обнаружена репрессия процессов ПОЛ, выражающаяся в снижении содержания первичных и вторичных продуктов липоперекисления. Так уровень ДК снижался: в ткани опухоли прямой кишки — в 3,4 раза, в ткани опухоли сигмовидной кишки — в 3,2 раза, а МДА — в 10,4 раза и 3,7 раза соответственно (табл. 1). Однонаправленными были и изменения содержания витаминов-антиоксидантов в ткани рака различных отделов толстой кишки: уровень витамина А падал в среднем в 1,4 раза, а витамина Е — в среднем в 2,3 раза.

В целом можно отметить, что в ткани злокачественных опухолей толстой кишки свободнорадикальные процессы были репрессированы. Вместе с тем активность ферментов антиокислительной защиты ткани злокачественной опухоли была разнонаправленной в разных отделах толстой кишки. Так в ткани рака прямой кишки отмечено снижение общей активности СОД на 19,9% при повышении активности каталазы и ГПО на 24,4% и в 2,2 раза соответственно. В этой связи произошло нарушение в работе физиологических каскадов антиокислительных ферментов: показатели СОД/каталаза и СОД/ГПО снизились в 1,6 раза и 2,8 раза соответственно (табл. 1). Иная ситуация отмечена в ткани рака сигмовидной кишки. Активность СОД в указанных образцах не имела достоверных отличий от показателей в ткани по линии резекции сигмовидной кишки, а активность каталазы и ГПО была снижена в 1,3 раза и 2,7 раза. Уровень коэффициентов СОД/каталаза и СОД/ГПО в ткани рака сигмовидной кишки, в отличие от аналогичных показателей в ткани рака прямой кишки, был повышен в 1,9 раза и 5,2 раза соответственно.

Известно, что метаболизм опухолевой ткани характеризуется устойчивостью к инициаторам перекисного стресса и, как следствие этого, недостаточный уровень продуктов ПОЛ, ответственных за фрагментацию молекулы ДНК опухоли, а также извращенным энергетическим метаболизмом. Причинами этого считают модификацию функционирования ферментативных систем, регулирующих ПОЛ, изменение характера работы системы, поддерживающей

стационарный уровень природных антиоксидантов [13], что подтверждают результаты настоящего исследования.

Установлено, что по мере возрастания митотической активности злокачественных опухолей, увеличивается продукция супероксидного радикала, участвующего в окислительной модификации ДНК и, тем самым, способствующего прогрессии опухоли [8,15]. Такой характер функционирования каскада антиокислительных ферментов отмечен нами в ткани рака прямой, но не сигмовидной кишки. Возможно, механизм изменения активности ферментов следует искать в активации протеолитических ферментов, способствующих их расщеплению, так как известно, что активность СОД регулируется при протеолитическом процессинге.

Результаты реципрокного изменения активности антиокислительных ферментов полностью согласуются с данными И.В. Кондаковой [3]. Автор в эксперименте показала, что в стационарной фазе роста опухоли активность СОД возрастает относительно логарифмической фазы роста, а активность каталазы, напротив, снижается. Именно этому механизму автор придает большое значение, отмечая, что СОД, контролируя в ткани уровень супероксид-анион радикала, опосредованно участвует в регуляции пролиферативной активности.

Считается также, что на ранних стадиях развития злокачественная опухоль имеет повышенный уровень напряжения антиоксидантной системы, способствующих защите ее клеток от гибели [1]. Затем по мере роста опухоли отмечается снижение активности всех антиоксидантов и уровня продуктов ПОЛ за счет увеличения доли насыщенных жирных кислот в мембранах клеток. Последние становятся ригидными и мало воспринимающими регуляторные сигналы центральных органов управления, однако это не угнетает их жизнедеятельность [7].

Учитывая эти данные и полученные нами результаты изучения свободнорадикальных процессов, можно отметить, что опухоль из ткани толстой кишки имела более агрессивный пролиферативный характер, находясь в логарифмической фазе роста.

Далее мы сочли целесообразным изучить состояние свободнорадикальных процессов в перифокальной зоне опухоли различных отделов толстой кишки. Основанием для такого исследования явилась попытка выявления причин нарушения тканевой системы регуляции, способствующей злокачественному росту, как фактору нарушения механизма устойчивости гомеостатических систем [9].

Установлено, что в ткани перифокальной зоны рака прямой кишки содержание одного из первичных продуктов ПОЛ — ДК оказалось сниженным относительно величин по линии резекции в 1,6 раза, а одного из конечных продуктов — МДА было снижено в 2,4 раза, однако относительно ткани опухоли уровень ДК и МДА был выше в 2,1 раза и 4,3 раза соответственно.

Аналогичная ситуация обнаружена и в ткани перифокальной зоны сигмовидной кишки. Уровень ДК и МДА в этом образце был ниже, чем по линии резекции в 2,8 раза и 1,8 раза, но оставался выше, чем в ткани опухоли в 1,7 раза и 2,2 раза соответственно (табл. 2).

Уровень содержания витамина А в перифокальной зоне опухоли прямой и сигмовидной кишки был в 2,4 раза и 2,7 раза ниже, чем в соответствующих тканях по линии резекции

**Показатели свободнорадикальных процессов в перифокальной зоне рака прямой и сигмовидной кишки**

Таблица 2

Показатели	Прямая кишка		Сигмовидная кишка	
	перифокальная зона опухоли	линия резекции	перифокальная зона опухоли	линия резекции
Витамин А (усл.ед)	1,0±0,1 <sup>1</sup>	2,4±0,25	1,3±0,2 <sup>1</sup>	3,5±0,3
Витамин Е (усл.ед)	2,6±0,3	2,5±0,2	3,1±0,3 <sup>1</sup>	1,8±0,2
Коэффициент Е/А	2,6±0,2 <sup>1</sup>	1,0±0,08	2,4±0,2 <sup>1</sup>	0,5±0,03
СОД общ. (усл.ед.)	118,6±8,3	116,3±6,4	123,1±9,6	107,7±6,3
Каталаза (усл.ед.)	1171,1±84,7	1217±45,3	989,3±21,8	1179,3±46,1
ГПО (усл.ед.)	4,7±0,6 <sup>1</sup>	3,0±0,2	2,9±0,3 <sup>1</sup>	3,9±0,25
коэффициент СОД / каталаза	10,1±0,8	9,8±0,7	12,4±1,0 <sup>1</sup>	8,5±0,6
коэффициент СОД / ГПО	25,2±2,1 <sup>1</sup>	38,8±3,5	42,4±3,5 <sup>1</sup>	25,7±1,9
ДК (нМ/г тк)	16,4±1,5 <sup>1</sup>	26,8±4,5	23,0±2,1 <sup>1</sup>	44,2±4,0
МДА (нМ/г тк)	12,6±1,4 <sup>1</sup>	30,1±3,8	7,1±0,6 <sup>1</sup>	12,2±2,6

Примечание: <sup>1</sup> – статистически значимо относительно показателя соответствующей линии резекции ( $p < 0,01$ ).

и в среднем в 1,7 раза ниже, чем в ткани рака соответствующей локализации. Содержание витамина Е в ткани перифокальной зоны прямой кишки не отличалось от значений по линии резекции, а в перифокальной зоне сигмовидной кишки было в 1,7 раза выше чем в ткани по линии резекции и в 3,9 раза выше чем в ткани злокачественной опухоли (табл. 1). В этой связи коэффициент соотношения витаминов Е/А в ткани перифокальной зоны различных отделов толстой кишки отличался и от показателей в ткани по линии резекции, и от значений в ткани опухоли, превосходя их: для ткани прямой кишки – в 2,6 раза и 4,3 раз соответственно, для ткани сигмовидной кишки – в 4,8 раза и 8 раз.

Общая активность СОД в перифокальной зоне как прямой, так и сигмовидной кишки достоверно не отличалась от показателя в ткани по линии резекции, однако была повышена относительно ткани неоплазмы в 1,2 раза в случае сигмовидной кишки. Относительно ткани по линии резекции активность каталазы в перифокальной зоне опухоли была ниже в исследуемых отделах толстой кишки. Активность ГПО в перифокальной зоне по сравнению с показателем в ткани по линии резекции была разнонаправленной: в ткани прямой кишки – была повышена в 1,6 раза, а в ткани сигмовидной кишки – напротив, снижалась в 1,3 раза. Активность каталазы и ГПО в перифокальной зоне сигмовидной и прямой отделов кишки также имела разную направленность. Так, в ткани перифокальной зоны прямой кишки активность каталазы и ГПО была снижена относительно ткани опухоли в 1,3 и 1,4 раза соответственно. В перифокальной зоне опухоли сигмовидной кишки активность ГПО была, напротив, повышена в 1,9 раза, а активность каталазы достоверно не изменялась.

Коэффициенты СОД/каталаза и СОД/ГПО в ткани перифокальной зоны рака прямой кишки были выше в сравнении с опухолевой тканью – в среднем в 1,7 раза. При этом относительно ткани по линии резекции достоверно изменялся только коэффициент СОД/ГПО – он снижался в 1,5 раза. В ткани перифокальной зоны рака сигмовидной кишки относительно ткани опухоли коэффициент СОД/ГПО был снижен в 1,7 раза, однако относительно ткани по линии резекции он был повышен в 1,6 раза. Коэффициент СОД/каталаза в перифокальной зоне рака сигмовидной кишки был выше только относительно ткани по линии резекции в 1,5 раза, однако, относительно ткани опухоли значимых различий не имел.

В целом, в перифокальной зоне опухоли различных отделов толстой кишки отмечено нарушение соотношения в системе ПОЛ – антиоксиданты, отражающие по некоторым показателям изменения в самой злокачественной опухоли.

#### Заключение

Наши результаты укладываются в известную концепцию так называемого «опухолёвого поля», сформулированную В.Т. Ивашкиным с соавт. [2]. Термин «опухолёвое поле» обозначен как «тканевой регион, пространственно окружающий злокачественную опухоль, не имеющий морфологических признаков злокачественной перестройки, но обладающий определенными биохимическими признаками, присущими и самой опухоли». Считается, что изменения показателей метаболизма в этом регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Этому способствует комплекс неслучайных обстоятельств и, прежде всего, опухолевый ангиогенез, как необходимое условие для поддержания в периферийных клетках опухоли прооксидантного состояния, ее развития вдоль заранее подготовленных сосудистых путей, метастазирования отдельных опухолевых клеток. Опухолёвое поле отражает природу самих клеток, формирующих это поле и ставших таковыми под воздействием продуктов новообразования. Более того, опухолевое поле как своеобразное предопухолёвое состояние с несомненными биохимическими признаками неопластического процесса предлагается именовать онкогенным, вызывающим опухоли. Считается, что соседствующие с опухолью ткани первыми обедняются антиоксидантами, транспортируемыми из нормальных тканей в неоплазму, и первыми же воспринимают воздействие секретируемых ее продуктов, в том числе способствующих трансформации клеток [6].

Полученные результаты еще раз подтверждают мнение о патогенетической значимости для роста и развития злокачественных новообразований изменения активности процессов свободнорадикального окисления, обуславливающих развитие всего симптомокомплекса опухолёвой болезни.

#### Литература

1. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Коркотошвили Л.В., Терентьев И.Г. Влияние противоопухолёвого лечения и озонотерапии на показатели перекисного окисления

липидов и концентрации некоторых микроэлементов в плазме крови больных раком молочной железы // *Современные технологии в медицине*. — 2009. — № 1. — С. 21-27

2. Ивашкин В.Т. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей. — Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1987. — 272 с.

3. Кондакова И.В. Регуляция пролиферации и апоптоза опухолевых клеток свободными радикалами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2005. — 51 с.

4. Копылова Т.Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови // *Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени*. — Рига, 1982. — С. 135.

5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело*. — 1988. — № 1. — С. 16-18.

6. Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). — Алматы, 2003. — 706 с.

7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.

8. Смирнова Л.П., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. Изменение активности антиоксидантных ферментов в зависимости от пролиферативной активности новообразований молочной железы // *III съезд онкологов и радиологов СНГ: сборник научных трудов* — Минск, 2004. — Ч. 1. — С. 74.

9. Черезов А.Е. Общая теория рака: тканевый подход. — М.: Изд-во МГУ, 1997. — 252 с.

10. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // *Лабораторное дело*. — 1984. — № 6. — С. 362-365.

11. Albantova A.A., Fatkullina L.D., Burlakova E.B. Effect of smoking and tumor progress on the contents of key proteins of apoptosis and activity of antioxidant enzymes in blood // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* — 2012. — Vol. 1. — P. 19-26.

12. Dayem A.A., Choi H.Y., Kim J.H., Cho S.G. Role of oxidative stress in stem, cancers and cancer stem cells // *Cancers*. — 2010. — Vol. 2. — P. 859-884.

13. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view // *Nutr. Rev.* — 2012. — Vol. 70, № 5. — P. 257-265.

14. Sesti F, Tsitsilonis OE, Kotsinas A, Trougakos IP Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis // *In vivo*. — 2012. — Vol. 26, № 3. — P. 395-402/

15. Sotgia F, Martinez-Outschoorn U.E., Lisanti M.P. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis // *BMC Medicine*. — 2011/ — Vol. 9. — P 62.

#### References

1. Alyasova A.V., Kontorschikova K.N., Korkotoshvily L.V., Terentyev I.G. Effect of antineoplastic therapy and ozone therapy on lipid peroxidation and the concentration of certain trace elements in the blood plasma of patients with breast cancer // *Modern Technologies in Medicine*. — 2009. — № 1. — P. 21-27.

2. Ivashkin V.T. Levels of regulation of the functional activity of organs and tissues. — L: Nauka, Leningrad Branch, 1987. — P. 272.

3. Kondakova I.V.. Regulation of proliferation and apoptosis of tumor cells by free radicals: Abstract. — Tomsk, 2005. — P. 51.

4. Kopylova T.N. A new method of conjugated dienes in serum // *Cellular and subcellular experimental liver disease*. — Riga, 1982. — P. 135.

5. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determination of catalase activity // *Laboratory work*. — 1988. — № 1. — P. 16-18.

6. Lyu B.N. Aging, age-related pathologies and carcinogenesis (oxygen-peroxide concept). — Almaty, 2003. — P. 706.

7. Men'schikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. — Novosibirsk: ARTA, 2008. — P. 284.

8. Smirnova L.P., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M. Changes in the activity of antioxidant enzymes depending on the proliferative activity of breast neoplasms // *III congress of oncologists and radiologists CIS: collection of scientific papers*. — Minsk, 2004. — Ч. 1. — P. 74.

9. Cherezov A.E. The general theory of cancer: tissue approach. — M.: Ed of MSU, 1997. — P. 252.

10. Chernyauskene R.Ch., Varshkyavichene Z.Z., Gribauskas P.S. Simultaneous fluorimetric determination of the concentration of vitamins E and A in serum // *Laboratory work*. — 1984. — № 6. — P. 362-365.

11. Albantova A.A., Fatkullina L.D., Burlakova E.B. Effect of smoking and tumor progress on the contents of key proteins of apoptosis and activity of antioxidant enzymes in blood // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* — 2012. — Vol. 1. — P. 19-26.

12. Dayem A.A., Choi H.Y., Kim J.H., Cho S.G. Role of oxidative stress in stem, cancers and cancer stem cells // *Cancers*. — 2010. — Vol. 2. — P. 859-884.

13. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view // *Nutr. Rev.* — 2012. — Vol. 70, № 5. — P. 257-265.

14. Sesti F., Tsitsilonis O.E., Kotsinas A., Trougakos I.P. Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis// *In vivo*. — 2012. — Vol. 26, № 3. — P. 395-402.

15. Sotgia F, Martinez-Outschoorn U.E., Lisanti M.P. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis// *BMC Medicine*. — 2011. — Vol. 9. — P. 62.

#### Сведения об авторах

*Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ.*

*Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, тел. (863)3003036; e-mail: super.gormon@yandex.ru.*

*Францияц Елена Михайловна — доктор биологических наук, профессор, руководитель гормональной лаборатории, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ.*

*Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, тел. (863)3003036; e-mail: super.gormon@yandex.ru.*

*Никипелова Елена Алексеевна — кандидат биологических наук, доцент, ученый секретарь, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ.*

*Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, тел. (863)3003036; e-mail: super.gormon@yandex.ru.*

*Комарова Екатерина Федоровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник гормональной лаборатории, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ.*

*Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, тел. (863)3003036; e-mail: super.gormon@yandex.ru.*

© ГРИНШТЕЙН Ю. И., АНДИНА Л. А., КОВАЛЕВ А. В., СУХОВОЛЬСКИЙ В. Г., ГРИНШТЕЙН И. Ю.

УДК 612.111.15:616.12-009.72

## ДИНАМИКА ДИЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Ю. И. Гринштейн<sup>1</sup>, Л. А. Андина<sup>1</sup>, А. В. Ковалев<sup>2</sup>, В. Г. Суховольский<sup>2</sup>, И. Ю. Гринштейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н. проф. И. П. Артюхов; кафедра терапии ИПО, зав. – д. м. н., проф. Ю. И. Гринштейн; <sup>2</sup> ФГБУН Красноярский научный центр СО РАМН, председатель – академик РАН В. Ф. Шабанов.

**Цель исследования.** Изучение характера динамики диэлектрических параметров крови методом Фурье-спектроскопии у больных с нестабильной стенокардией.

**Материалы и методы.** Обследованы 40 пациентов с нестабильной стенокардией, из них 16 мужчин и 24 женщины с косонисходящей депрессией сегмента ST на ЭКГ ниже изолинии > 1-2 мм. Тропонин T у всех был отрицательным. Контроль 30 доноров. Острую ишемию миокарда диагностировали по диэлектрическим характеристикам образца крови пациентов на Фурье-спектрометре.

**Результаты.** В 74-76 % случаев изменения диэлектрических параметров крови коррелировали с клинической картиной и изменениями ЭКГ, причем у 1/2 больных диэлектрическая активность крови достигала нормы позже восстановления сегмента ST на изолинии.

**Заключение.** Диэлектрические параметры крови отражают обратное развитие острой ишемии миокарда на фоне проводимой терапии и в то же время являются более чувствительным маркером ишемии миокарда, чем традиционная ЭКГ-диагностика, основанная на изменении конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T).

**Ключевые слова:** острая ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, кровь, диэлектрическая Фурье-спектроскопия.

## DYNAMICS OF BLOOD DIELECTRIC PARAMETERS IN PATIENT WITH UNSTABLE STENOCARDIA

Yu. I. Grinshtein<sup>1</sup>, L. A. Andina<sup>1</sup>, A. V. Kovalev<sup>2</sup>, V. G. Suhovolskiy<sup>2</sup>, I. Yu. Grinshtein<sup>1</sup>

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voino-Yasenetsky

**The purpose of the study.** Study of the nature of dynamics the blood dielectric parameters by Fourier spectroscopy in patients with unstable stenocardia .

**Materials and Methods.** The study included 40 patients with unstable stenocardia , including 16 males and 24 females with obliquely descending with ST-segment depression on ECG below contours > 1- 2 mm. Troponin T was negative at all patuents. Control group consisted of 30 donors. Acute myocardial ischemia was diagnosed on the dielectric characteristics of the blood sample in patients on Fourier spectrometer.

**Results.** In 74-76 % of cases, changes in the dielectric properties of blood were correlated with clinic and ECG changes , and in 1/2 patients dielectric activity of blood reached norm later than recovery ST segment on contours .

**Conclusion.** Dielectric blood parameters reflects regression of acute myocardial ischemia on the background of the therapy and at the same time are more sensitive marker of myocardial ischemia than traditional ECG diagnostics, based on the change in the final part of the ventricular complex ( segment depression ST, wave inversion T).

**Key words:** acute myocardial ischemia , unstable stenocardia , blood, dielectric Fourier spectroscopy.

### Введение

Одной из главных причин сердечно-сосудистой смертности является острый коронарный синдром (ОКС) [8,10,12]. Данные за 2010 год показывают, что ОКС является причиной, приблизительно, 32,8 % всех случаев смерти [11,13,14]. Новые методы диагностики и лечения ОКС, разработанные за последние несколько лет сократили связанный с ним процент смертности [9,13]. Вместе с тем до сих пор серьезной остается проблема экспресс – диагностики острой ишемии миокарда. Хорошо известно, что кровь выполняет в организме человека целый ряд жизненно-

важных функций. Изменение реологических свойств эритроцитов является одним из важных патогенетических факторов в формировании многих тяжелых заболеваний [5]. Нарушение агрегационной способности красных клеток крови сопровождает заболевания сердечно-сосудистой системы [3]. У больных стенокардией выявлено достоверное увеличение способности клеток к образованию между собой комплексов с одновременным увеличением, как вязкости цитоплазмы эритроцитов, так и вязкости крови в целом [2]. Учитывая, что адаптационные механизмы и их нарушения в организме сопровождаются биохимическими,

а так же биофизическими сдвигами, следует предположить, что это отразится и на электрических свойствах исследуемого объекта. Выяснилось, что при агрегации эритроцитов заметно изменяется диэлектрический спектр цельной крови [7]. Поэтому представляет важный практический интерес изучение влияния ишемии на диэлектрические свойства крови.

Диагностическая ценность метода Фурье-спектроскопии как маркера острой ишемии миокарда была запатентована нами в РФ [1,6]. Весьма актуальным остается не только поиск новых высокочувствительных маркеров ишемии миокарда, но и оценка выраженности обратного развития острой ишемии миокарда на фоне проводимой терапии при ОКС с помощью метода Фурье-спектроскопии.

Цель исследования. Изучение характера динамических изменений диэлектрических параметров крови методом диэлектрической Фурье-спектроскопии у больных с нестабильной стенокардией.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 40 пациентов на стационарном лечении при поступлении с диагнозом ОКС (коснисходящая депрессия сегмента ST на ЭКГ ниже изолинии > 1-2 мм) (средний возраст  $70,55 \pm 9,26$ ) из них 16 мужчин (40%) и 24 женщин (60%). У всех пациентов тропонин Т был отрицательным при неоднократном определении. Контрольная группа состояла из 30 здоровых доноров. Все пациенты и доноры подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Острую ишемию миокарда диагностировали по диэлектрическим характеристикам образца крови пациентов. У пациентов забирали кровь из кубитальной вены в объеме 1,0 мл, добавляли в качестве антикоагулянта 0,1 мл гепарина, пропускали через образец крови короткий (порядка 10-5 с) импульс тока с последующей регистрацией функции спада поляризации образца, а затем выполняли Фурье – преобразование этой функции и рассчитывали параметры импеданс-годографов. Диэлектрические характеристики крови были описаны с помощью трех, так называемых, «коуловских» параметров ( $\tau_0$ ,  $x_0$ ,  $y_0$ ). [4]. Процесс измерения и обработки был полностью автоматизирован и занимал не более 1 с. Так как значения проводимости и емкости суспензии крови нелинейно зависят от геометрических характеристик кюветы, то пересчет в абсолютные значения составляющих импеданса не производился и характеристики оценивались в условных единицах (у. е.). Характеристики диэлектрического спектра использовались в качестве диагностических показателей ишемии миокарда. Ишемия миокарда диагностировалась, если значения хотя бы одного из параметров  $\tau_0$ ,  $x_0$ ,  $y_0$  импеданс-годографа образца крови выходили за пределы нормы. Статистические расчеты – сравнение средних, оценка доверительных интервалов, вычисление ошибок первого и второго рода, сравнение теоретической и эмпирической функций плотности распределения, вычисление параметров нелинейных регрессионных уравнений производились стандартными методами с использованием пакета Statistica v. 6,0.

### Результаты и обсуждение

Изучая характеристики импеданс-годографа для контрольной группы выяснилось, что в норме значения  $\tau_0$  колеблются в пределах  $\pm 1,5\%$  от среднего значения 4,315 у. е.; для  $x_0$  в норме колеблются в пределах  $\pm 1,3\%$  от среднего значения 0,876 у. е., для  $y_0$  – в пределах  $\pm 4,1\%$  от среднего значения 0,048 у. е. Видно, что в норме диэлектрические характеристики суспензии крови изменяются в небольшом диапазоне значений.

На рис. 1 приведены результаты определения диэлектрического спектра крови пациентов с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, имеющие на ЭКГ коснисходящую депрессию сегмента ST в первые 3 часа от начала болевого синдрома ( $n = 40$ ), и представлены аналогичные характеристики для крови здоровых людей ( $n = 30$ ). Если полагать, что у пациента можно диагностировать ишемию миокарда в случае, если хотя бы одна из трех интегральных характеристик импеданс-годографа выходит за пределы нормы, то как видно из рис. 1, у 33 из 40 больных диэлектрические характеристики крови были повышены по сравнению с контролем в первые часы приступа стенокардии, что подтверждало ишемический характер депрессии сегмента ST. Данный результат, подтверждающий острую ишемию миокарда, имеет важное прогностическое значение, так как известно, что длительность ишемии, способной привести к некрозу составляет 2-4 часа. Это зависит от наличия коллатералей в ишемизированной зоне, стойкой или интермиттирующей окклюзии коронарной артерии, чувствительности клеток миокарда к ишемии, феномена ишемического прекодиционирования, индивидуальной потребности в кислороде и нутриентах [15].

Из 33 больных нестабильной стенокардией, отличающихся от нормы по диэлектрическим показателям, у 17 (42,5%) была проведена коронароангиография (КАГ), по результатам которой у всех пациентов были выявлены гемодинамически значимые изменения коронарных артерий. Это убедительно подтвердило высокую значимость показателей диэлектрической активности крови, как маркера острой ишемии миокарда.

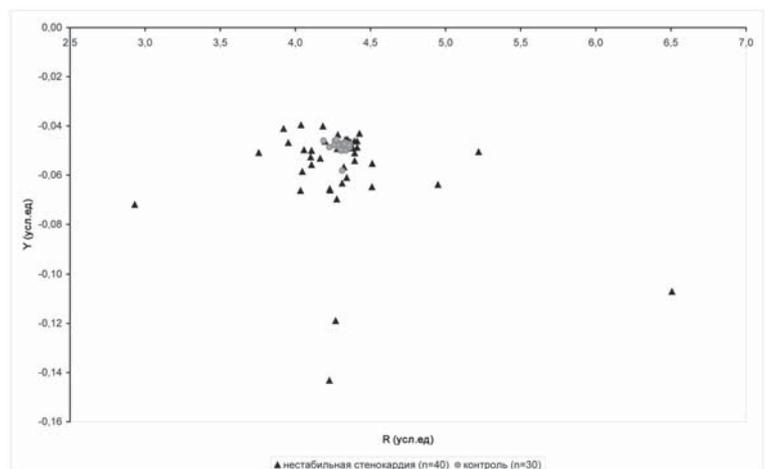


Рис. 1. Диэлектрические показатели крови пациентов с нестабильной стенокардией и депрессией сегмента ST на ЭКГ ( $n=40$ ) в сравнении с нормой ( $n=30$ ).

Важным представлялось оценить динамику изменений диэлектрических показателей крови у больных с нестабильной стенокардией на фоне проводимой терапии. Из 33 пациентов, отличающихся от нормы по диэлектрическим показателям, у 13 (39%) удалось зарегистрировать динамику диэлектрических показателей крови в первые 3 часа при поступлении, а также через 24, 36, 48, 72 часа и через 5-7 дней на фоне терапии. У 23 (69%) пациентов изучена динамика диэлектрических показателей крови в день поступления и через 5-8 дней на фоне терапии. При исследовании динамики изменений диэлектрических свойств крови на фоне проводимой терапии нестабильной стенокардии было установлено, что из 13 пациентов у 7 (54%) пациентов диэлектрические показатели нормализовались в первые 4 суток, причем, у 2 (15%) через 24 часа, еще у 2 (15%) через 36 часов, у 2 (15%) пациентов через 48 часов и у 1 (7%) больного через 72 часа. У остальных 6 (46%) наблюдались изменения диэлектрических показателей крови в течение 7 суток свидетельствующие о сохраняющейся ишемии миокарда, несмотря на проводимую терапию низкомолекулярным гепарином, антитромбоцитарными препаратами (аспирин + клопидогрел), пролонгированными нитратами, бета-блокаторами. В 76% случаев изменения диэлектрической активности крови коррелировали с клинической картиной и изменениями ЭКГ (рис. 2).

При исследовании динамики изменений диэлектрических свойств крови на 5-8 сутки, выяснилось, что изменения диэлектрических показателей сохранялись к 7-8 суткам у 11 пациентов (47%), у 4 (17%) показатели нормализовались на 5 сутки и у 7 (30%) на 7-8 сутки. В 74% случаев изменения диэлектрической активности крови коррелировали с клинической картиной и изменениями ЭКГ, причем у 1/2 больных диэлектрическая активность крови достигала нормы позже восстановления сегмента ST на изолинии (рис. 3).

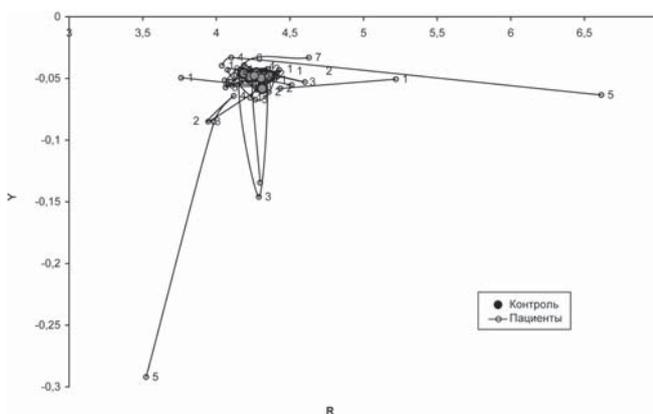


Рис. 2. Траектории динамики изменения параметров R и Y импеданс-годографов (усл.ед.) пациентов с нестабильной стенокардией и депрессией сегмента ST на ЭКГ при поступлении, через 24, 36, 48, 72 часов, а также через 5-7 дней на фоне лечения (n=13).

Примечание: R – радиус импеданс-годографа на плоскости; Y – координата центра импеданс-годографа на плоскости; 1 – день поступления; 2 – через 24 часа; 3 – через 36 часов; 4 – через 48 часов; 5 – через 72 часа; 6 – пятые сутки; 7 – шестые сутки.

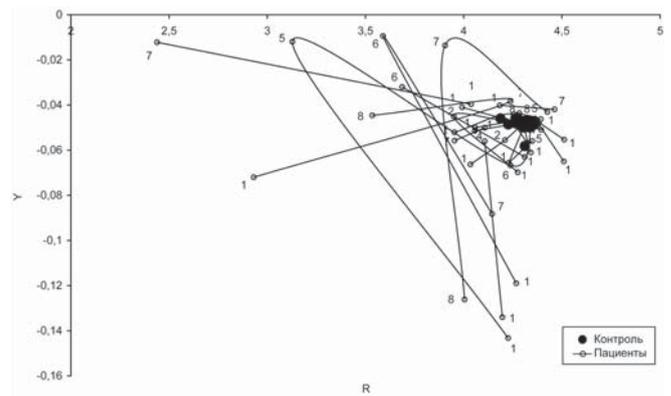


Рис. 3. Траектории динамики изменения параметров R и Y импеданс-годографов (усл.ед.) у пациентов с нестабильной стенокардией и депрессией сегмента ST на ЭКГ на фоне лечения через 5-8 дней (n=23).

Примечание: 1 – при поступлении; 5 – пятые сутки; 6 – шестые сутки; 7 – седьмые сутки; 8 – восьмые сутки.

Анализ полученных результатов показывает, что диэлектрическая активность крови отражает обратное развитие острой ишемии миокарда на фоне проводимой терапии и в то же время является более чувствительным маркером ишемии миокарда, чем традиционная ЭКГ-диагностика, основанная на изменении конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T). У части больных в пользу этого свидетельствует более медленная нормализация диэлектрических показателей крови по сравнению с динамикой восстановления сегмента ST на изолинии. Медленное обратное развитие ишемии миокарда на фоне оптимальной антиангинальной терапии является дополнительным критерием высокого риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. Поэтому длительно сохраняющиеся, на фоне оптимальной терапии, измененные диэлектрические показатели крови могут быть маркерами неблагоприятного прогноза у больных с нестабильной стенокардией. Данные больные являются кандидатами для направления на коронароангиографию и стентирование либо коронарное шунтирование коронарных артерий имеющих гемодинамически значимые стенозы.

### Заключение

Таким образом, изучение характера динамических изменений диэлектрических параметров крови позволяет оценить выраженность обратного развития ишемии миокарда, на фоне проводимой антиангинальной терапии, выявить больных с вероятным неблагоприятным прогнозом, интенсифицировать терапию либо направить больных с нестабильной стенокардией на реваскуляризацию коронарных артерий.

### Литература

- Андина Л.А., Ковалев А.В., Гринштейн Ю.И., Суховольский В.Г. Диэлектрическая Фурье-спектроскопия в экспресс-диагностике острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ при отрицательном тропониновом тесте // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – Т. 79, № 1. – С. 32-36.

2. Ганелина И.Е., Денисенко А. Д., Катюхин Л. Н. Липиды плазмы крови и реологические свойства эритроцитов у больных со стабильной стенокардией // Кардиология. – 2010. – Т. 40, № 8. – С. 62-63.

3. Колесникова И. В., Некрасов В. М., Шерстова, Т. Н. Цветовская Г. А., Чикова Е. Д., Мальцев В. П., Чернышев А. В. Определение динамических характеристик тромбоцитов по начальной стадии их агрегации // Вестник НГУ. Физика. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 69-77.

4. Коул К.С. Теоретическая и математическая биология. – М.: Мир, 1968. – С. 154-193.

5. Малахов М.В. Параметры биоимпедансной спектроскопии отмытых и обработанных трипсином эритроцитов // Вестник Удмуртского университета. – 2010. – Вып. 3. – С. 29-32.

6. Патент № 2482488 Российская Федерация. Способ диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ / Ю.И. Гринштейн, Л.А. Андина, В.Г. Суховольский, А.В. Ковалев; Опубл.20.05.2013, Бюл. № 14.

7. Asami K., Sekine K. Dielectric modelling of erythrocyte aggregation in blood // J. Phys. D: Appl. Phys. – 2007. – Vol. 40. – P. 2197-2204.

8. Braunwald E. Heart Diseases // Developed by Current Medicine, LLC. Philadelphia. – 2005. – P. 47-80.

9. Cardiovascular disease. WHO Fact Sheet. January 2011; Fact sheet N 317. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.

10. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // EHJ. – 2011. – Vol. 32. – P. 3004-3006.

11. Ezekowitz J.A., Kaul P, Bakal J.A. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction // J. Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 13-20.

12. Hayashi Y., Oshige I., Katsumoto Y., Omori S., Yasuda A. and Asami K. Dielectric inspection of erythrocyte morphology Phys // Med. Biol. – 2008. – Vol. 53. – P. 2553-2564.

13. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 574-651.

14. Sidney C., Smith SC Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 2458-73.

15. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 2173-2195.

#### References

1. Andina L.A., Kovalyov A.V., Grinshtein Yu.I, Sukhovolsky V.G. Dielectric Fourier spectroscopy in rapid diagnosis

of acute coronary syndrome without ST segment elevation on the electrocardiogram with negative troponin test // Siberian medical review. – 2013. – Vol. 79, № 1. – P. 32-36.

2. Ganelina I.E., Denisenko A. D., Katyukhin L N. Plasma lipids and rheological properties of erythrocytes in patients with stable stenocardia // Cardiology. – 2010. – Vol. 40, № 8. – P. 62-63.

3. Kolesnikov I.V., Nekrasov V.M., Sherstova T.N., Tsvetovskaya G.A., Chikova E.D., Mal'tsev V.P. , Chernyshev A.V. Determination of thrombocytes dynamic characteristics by the initial stage of their aggregation // Bulletin of the NSU. Physics. – 2009. – Vol. 4, No. 2. – P. 69-77.

4. Cole K.S. Theoretical and mathematical biology. – M. Mir, 1968. – P. 154-193/

5. Malakhov M.V. Bioimpedance spectroscopy parameters of washed and treated with trypsin erythrocytes // Bulletin of Udmurt University. – 2010 – Issue 3. – P. 29-32

6. Patent number 2482488 of Rus. Federation. Method of the diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment raising at ECG / Yu.I. Greenshtein, L.A. Andina, V.G. Sukhovolskiy, A.V. Kovalev; Publ. 20.05.2013, Bull. № 14.

7. Asami K., Sekine K. Dielectric modelling of erythrocyte aggregation in blood // J. Phys. D: Appl. Phys. – 2007. – Vol. 40. – P. 2197-2204.

8. Braunwald E. Heart Diseases // Developed by Current Medicine, LLC. Philadelphia. – 2005. – P. 47-80.

9. Cardiovascular disease. WHO Fact Sheet. January 2011; Fact sheet N 317. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.

10. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // EHJ. – 2011. – Vol. 32. – P. 3004-3006.

11. Ezekowitz J.A., Kaul P, Bakal J.A. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction // J. Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 13-20.

12. Hayashi Y., Oshige I., Katsumoto Y., Omori S., Yasuda A. and Asami K. Dielectric inspection of erythrocyte morphology Phys // Med. Biol. – 2008. – Vol. 53. – P. 2553-2564.

13. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 574-651.

14. Sidney C., Smith SC Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 2458-73.

15. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 2173-2195.

**Сведения об авторах**

Гринштейн Юрий Исаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2424664; e-mail: grinstein.yi@mail.ru.

Андина Лилия Александровна – аспирант кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2424664; e-mail: liliya-andina@yandex.ru.

Ковалев Антон Владимирович – кандидат технических наук, старший научный сотрудник, МНЦИЭСО, Красноярский научный центр СО РАН.

Адрес: 660036, г. Красноярск, Академгородок; тел. 8(391)2217472; e-mail: sunhi@nm.ru.

Суховольский Владислав Григорьевич – доктор биологических наук, профессор, МНЦИЭСО, Красноярский научный центр СО РАН.

Адрес: 660036, г. Красноярск, Академгородок; тел. 8(391) 2217472; e-mail: soukhovolsky@nm.ru.

Гринштейн Игорь Юрьевич – кандидат медицинских наук, докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2424664; e-mail: grinst@rambler.ru.

© САЛМИН В. В., СКОМОРОХА Д. П., РЕУШЕВ М. Ю., ФРОЛОВА О. В., ПИГАРЕВА Ю. Н., КОЖЕВНИКОВА Т. А.  
УДК: 57.047; 535-31;

## ОЦЕНКА ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ИМПУЛЬСНОГО УФА-ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ БИОПСИИ

В. В. Салмин<sup>1</sup>, Д. П. Скомороха<sup>1</sup>, М. Ю. Реушев<sup>1</sup>, О. В. Фролова<sup>1</sup>, Ю. Н. Пигарева<sup>1</sup>, Т. А. Кожевникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н. проф. И. П. Артюхов; кафедра медицинской и биологической физики, зав. – д. ф.-м. н. В. В. Салмин; кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина; НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель – д. м. н., проф. А. Б. Салмина; <sup>2</sup> ФГБОУ ВПО Красноярский государственный педагогический университет имени В. П. Астафьева Министерства образования и науки РФ, ректор – д. ф. н., проф. О. А. Карлова; кафедра специальной психологии, зав. – д. м. н., проф. С. Н. Шилов.

**Цель исследования.** Оценка генотоксического действия УФА-излучения азотного лазера при высокой интенсивности.

**Материалы и методы.** Облучение образцов человеческой цельной крови при различных значениях импульсной интенсивности и при различных дозах. Оценка генотоксичности методом стандартного микроядерного теста.

**Результаты.** Выявлено генотоксическое действие излучения импульсного УФА-лазерного излучения. Наблюдалось увеличение генотоксического эффекта с увеличением поглощенной дозы излучения. Обнаружено различие доз излучения, соответствующих эффекту ED50 модельного генотоксического ксенобиотика, для разных интенсивностей облучения. По параметрам кривой «доза-эффект» обнаружено различие параметра Хилла при различных интенсивностях облучения.

**Заключение.** Импульсное УФА излучение наносекундной длительности при равных экспозиционных дозах оказывает более выраженное генотоксическое действие при облучении с высокой интенсивностью (через световод), чем при облучении широким пучком, что должно быть учтено при проведении оптической биопсии тканей.

**Ключевые слова:** генотоксичность, ультрафиолетовое лазерное излучение, микроядерный тест.

## EVALUATION OF GENOTOXICITY OF PULSED UVA-LASER RADIATION AT AUTOFLUORESCENCE OPTICAL BIOPSY

V. V. Salmin<sup>1</sup>, D. P. Skomorokha<sup>1</sup>, M. Yu. Reushev<sup>1</sup>, O. V. Frolova<sup>1</sup>, Yu. N. Pigareva<sup>1</sup>, T. A. Kozhevnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky;

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V. P. Astafiev

**The purpose of the study.** The evaluation of genotoxic effect of UVA radiation from a nitrogen laser at high intensity.

**Materials and Methods.** Irradiation of human whole blood samples at different values of pulse intensity and at different doses. The evaluation of genotoxicity by standard micronucleus test.

**Results.** Revealed genotoxic effect of irradiation from a pulsed UVA-laser radiation. Was observed the increase of the genotoxic effect with increasing of absorbed dose of radiation. Was found a difference in radiation doses corresponding to the effect ED50 model genotoxic xenobiotic for different irradiation intensities. On parameters of the line "dose-effect" was found difference in Hill parameter at different radiation intensities.

**Conclusion.** Impulse UVA radiation of nanosecond duration at equal doses has a stronger genotoxic effect when irradiated with high intensity (through the lightguide) than wide beam irradiation, which should be taken into account during optical biopsy of tissues.

**Key words:** genotoxicity, ultraviolet laser radiation, micronucleus test.

## Введение

В современной медицинской диагностике широкое распространение получили оптические методы исследования живых тканей *in situ*, получившие название «оптическая биопсия» [5]. Среди методов оптической биопсии особое место занимает флуоресценция живых тканей. Использование собственной флуоресценции для прижизненной диагностики тканей является наиболее привлекательным, поскольку практически не меняются условия протекания в них основных биохимических процессов. Собственная флуоресценция тканей исследуется достаточно давно. Накоплен значительный экспериментальный клинический материал по использованию этого метода в диагностических целях в различных областях медицины [3]. Особый интерес представляет УФА-индуцированная собственная флуоресценция биологических тканей, поскольку при этом возбуждаются практически все тканевые флуорофоры [11].

Несмотря на обширный накопленный экспериментальный опыт [1, 13, 15], широкого распространения этот подход в медицинской диагностической практике до сих пор не получил. Связано это с рядом причин, одной из которых является малая изученность побочных эффектов УФА лазерного излучения на живые биологические ткани.

Так, данные по спектру действия УФ-излучения, индуцирующего катаракту, указывают на снижение порога эффективной дозы с 48 Дж/см<sup>2</sup> для 340 нм до 0,095 Дж/см<sup>2</sup> для 305 нм [7]. Данные по относительной биологической чувствительности на поглощенный квант повреждения ДНК, приведенные в [14], также указывают на существенный рост от  $5 \cdot 10^{-6}$  для 340 нм до  $10^{-3}$  для 310 нм. Аналогичные результаты получены и для относительной спектральной чувствительности по канцерогенности и провоспалительной активности УФА излучения [4]. Указанные факторы свидетельствуют о существенном снижении фототоксического действия УФА излучения по мере увеличения длины волны. Однако продвижение в видимую область «выключит» ряд эндогенных флуорофоров, что понизит информативность метода оптической биопсии [6]. Исследования ряда авторов указывают на предпочтительность выбора в качестве источника возбуждения аутофлуоресценции тканей излучения азотного лазера ( $\lambda = 337,1$  нм) [11]. Необходимо также отметить, что в большинстве работ по прижизненному исследованию аутофлуоресценции биологических тканей используется именно этот лазер.

Излучение указанного лазера характеризуется наносекундной длительностью и высокой импульсной мощностью 10-100 кВт [10] в сочетании с волоконно-оптическим способом доставки, позволяющим локализовать излучение в пятне диаметром менее 0,1 мм, что приводит к высокой интенсивности на объекте  $1 \cdot 10^{10}$  кВт/м<sup>2</sup>, (для сравнения: величина солнечной постоянной составляет всего 1,3 кВт/м<sup>2</sup>). В указанных условиях возможны существенные нелинейно-оптические эффекты. При малой средней мощности импульсно-периодического лазера средняя интенсивность

может оказаться существенно меньше солнечной постоянной и не будет приводить к значимым фотохимическим превращениям либо тепловым эффектам при малой экспозиции. Информация о значимых фотобиологических эффектах в условиях высокой интенсивности импульсного излучения и малой средней интенсивности УФА импульсного лазерного излучения весьма ограничена. Нами ранее был продемонстрирован иммунномодулирующий эффект УФА лазерного излучения [9; 12].

Цель исследования: оценка генотоксического действия УФА-излучения азотного лазера при высокой интенсивности, изучение дозо-зависимых и интенсивность-зависимых эффектов для получения представления о степени биобезопасности тестируемого излучения.

## Материалы и методы

В исследование были включены 6 здоровых доноров в возрасте от 22 до 40 лет, не подвергавшихся ни одному из факторов, влияющих на уровень микроядер в клетках. Полученная от каждого донора кровь разносилась в 7 пробирок по 0,5 мл с добавлением гепарина из расчета 50-100 ед. на 1 мл крови. 5 пробирок облучали лазерным светом, 2 использовали в качестве контроля, один из которых являлся отрицательным (К<sup>-</sup>), другой – положительным (К<sup>+</sup>), то есть с добавлением стандартного генотоксического ксенобиотика циклофосфида. Для облучения крови использовался малогабаритный азотный лазер автоматизированного спектрофлуориметра [8].

Облучение клеток осуществлялось в двух режимах: через кварцевый световод диаметром 500 мкм и без световода. Параметры излучения на выходе световода, при которых осуществлялось облучение, были следующими: средняя мощность на частоте  $\nu = 200$  Гц составляла 1,2 мВт, средняя интенсивность  $I_{cp1} = 611$  мВт/см<sup>2</sup>, а импульсная интенсивность  $I1 = 1,5 \cdot 10^6$  Вт/см<sup>2</sup>. Средняя мощность при облучении без световода на частоте 200 Гц составляла 10 мВт, диаметр пучка 3 мм, средняя интенсивность  $I_{cp2} = 142$  мВт/см<sup>2</sup>, импульсная интенсивность  $I_2 = 3,5 \cdot 10^5$  Вт/см<sup>2</sup>. Средняя мощность излучения измерялась с помощью измерителя мощности оптического излучения ИМО-2М. При использовании световода облучение осуществлялось погружением конца световода непосредственно в кровь. Пробы облучались в течение разных промежутков времени: 0,5, 1, 2 и 4 минут. Однородность облучения достигалась непрерывным перемешиванием культуры с помощью погруженного конца световода. Таким образом, удельная поглощенная доза составляла 72, 144, 288, 576, 1152 мДж/мл. Удельная поглощенная доза при облучении без световода составила 1200, 2400, 4800 мДж/мл. Оценка воздействия лазерного излучения осуществлялась при помощи микроядерного теста по стандартному протоколу. Микроядра анализировали только в живых клетках с хорошо сохраненной цитоплазмой. Подсчитывали количество микроядер на 1000 клеток в препарате методом световой микроскопии при увеличении  $\times 900$  [2].

Таблица 1

**Зависимость среднего числа микроядер от удельной экспозиционной дозы при облучении с импульсной интенсивностью  $I=1,5 \times 10^6$  Вт/см<sup>2</sup>, и значимость отличий от контрольных образцов**

E[мДж/мл]	N <sub>1000</sub>	P(K <sup>-</sup> )	P(K <sup>+</sup> )
72	4,00±1,53	0,087459	0,002442
144	5,33±1,45	0,014378	0,005557
288	6,33±0,88	0,000886	0,007312
576	8,67±0,67	0,000035	0,048525
1152	10±0,58	0,000008	0,160415

Описательные статистики представлены абсолютными значениями и статистическими коэффициентами. Значимость различий определялась по критерию Стьюдента. Расчеты проводились с помощью пакета STATISTICA 10. Полученные экспериментальные зависимости аппроксимировались функциональной моделью «доза-эффект». Для построения линий тренда методом нелинейной регрессии использован пакет Origin 8,5.

**Результаты и обсуждение**

Микроядерный тест является стандартным подходом к оценке генотоксического эффекта факторов физической и химической природы и позволяет регистрировать нарушения митоза, проявляющиеся формированием микроядер в интерфазных клетках вследствие кластогенного или анеугенного эффекта токсического агента. При исследовании генотоксического действия УФ излучения азотного лазера в соответствии со стандартным протоколом были оценены эффекты в группах негативного (K<sup>-</sup>) и позитивного (K<sup>+</sup>) (в присутствии заведомо генотоксического ксенобиотика) контроля. Получены следующие средние значения числа

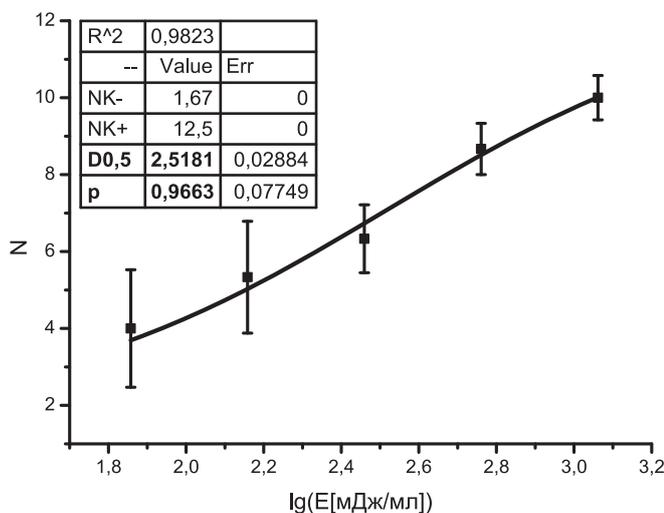


Рис. 1. Зависимости числа микроядер от логарифма экспозиционной дозы при облучении с импульсной интенсивностью  $I=1,5 \times 10^6$  Вт/см<sup>2</sup>.

Таблица 2

**Зависимость среднего числа микроядер от удельной экспозиционной дозы при облучении с импульсной интенсивностью  $I=3,5 \times 10^5$  Вт/см<sup>2</sup>, и значимость отличий от контрольных образцов**

E[мДж/мл]	N <sub>1000</sub>	P(K <sup>-</sup> )	P(K <sup>+</sup> )
1200	3,33±0,88	0,089224	0,000858
2400	5,5±1,22	0,010488	0,014378
4800	8,00±1,63	0,002008	0,080968

микроядер: N<sub>1000</sub>(K<sup>-</sup>) = 1,67±0,42, N<sub>1000</sub>(K<sup>+</sup>) = 12,5±1,05. При этом достигнут уровень значимости различий по t-тесту между отрицательным контролем и положительным контролем с (не хуже P = 0,0000024).

Результаты, полученные в ходе облучения цельной крови через световод, представлены в табл. 1, расфокусированным излучением – в табл. 2. Там же представлены уровни значимостей различий по t-тесту от отрицательного и положительного контролей. Как следует из приведенных данных, выбранные нами динамические диапазоны экспозиционных плотностей доз облучения в обоих режимах перекрывали значения от незначимых (по уровню P=0,05) отличий для отрицательного контроля, до незначимых отличий для положительного контроля. В обоих режимах облучения наблюдается монотонный рост среднего числа микроядер в зависимости от экспозиционной плотности дозы.

По полученным результатам построены графики зависимости числа микроядер N1000 от логарифма экспозиционной дозы в значениях (мДж/мл), что представлено на рис. 1 (при облучении через световод) и на рис. 2 (при облучении расфокусированным излучением). Полученные экспериментальные зависимости аппроксимировались функциональной моделью «доза-эффект»:

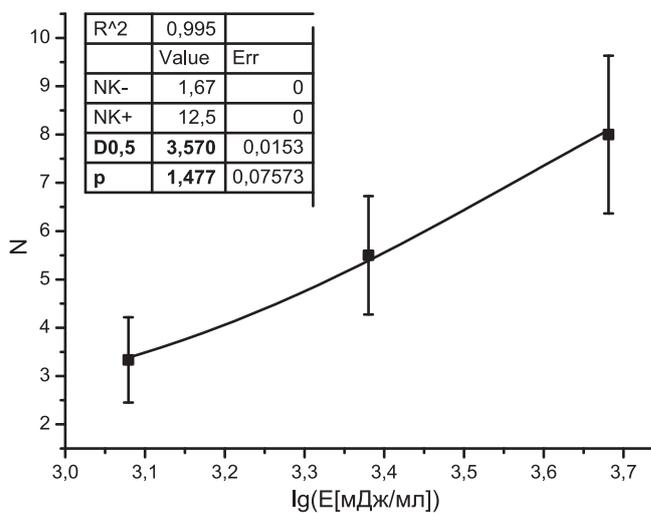


Рис. 2. Зависимости числа микроядер от логарифма экспозиционной дозы при облучении с импульсной интенсивностью  $I=3,5 \times 10^5$  Вт/см<sup>2</sup>.

$$N(D) = N_{K^-} + \frac{N_{K^+} - N_{K^-}}{1 + 10^{(D_{0,5} - D)p}}$$

где  $N_{K^-}$ ,  $N_{K^+}$  – средние значения количества микроядер в отрицательном и положительном контролях – нижняя и верхняя асимптоты, соответственно;  $D_{0,5}$  – положение центра кривой «доза-эффект»,  $p$  – коэффициент Хилла,  $D = \lg(E[\text{мДж/мл}])$ .

Как следует из параметров аппроксимации, плотность дозы излучения для достижения «половинного» эффекта от действия химического мутагена в случае облучения с импульсной интенсивностью  $I_1 = 1,3 \times 10^7$  Вт/см<sup>2</sup> (рис. 1) составила  $E_1 = 10^{D_{0,5}} = 10^{2,5181} = 330$  (мкДж/мл), а при облучении с импульсной интенсивностью  $I_2 = 3,5 \times 10^5$  Вт/см<sup>2</sup> (рис. 2)  $E_2 = 10^{3,57} = 3720$  (мкДж/мл), то есть на порядок больше. Напомним, что в соответствии с законом фотохимии Бунзена-Роско, ожидаемый «половинный» генотоксический эффект должен был наблюдаться при одинаковой плотности дозы и не зависеть от импульсной интенсивности. Указанное обстоятельство, а также существенно различные коэффициенты Хилла, полученные в наших экспериментах  $p_1 = 0,966$  и  $p_2 = 1,477$ , свидетельствуют о различных механизмах генотоксического действия УФ лазерного излучения при облучении импульсно-периодическим излучением с различной импульсной интенсивностью. Возможной причиной нарушения закона Бунзена-Роско может быть влияние двухквантового поглощения при интенсивностях  $I = 10^7 - 10^8$  Вт на формирование первичных фотопродуктов, отвечающих за генотоксическое действие. Так, энергия суммарного кванта действия при этом соответствует дальнему УФС-излучению с длиной волны  $\lambda = 170$  нм и более высокой вероятности фотоповреждения ДНК [14]. Различные значения коэффициента кооперативности  $p$  свидетельствуют о формировании различных первичных фотопродуктов, индуцирующих генотоксический эффект при облучении с различной интенсивностью. Так, при облучении с высокой интенсивностью значение коэффициента Хилла, близкое к 1, свидетельствует об отсутствии кооперативного эффекта.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки безопасных методов оптической биопсии с помощью  $N_2$ -лазера.

### Заключение

Излучение азотного лазера длиной волны  $\lambda = 337$  нм оказывает генотоксическое действие на лимфоциты человека при облучении цельной крови при импульсной интенсивности  $1,3 \times 10^7$  Вт/см<sup>2</sup> и плотности экспозиционной дозы свыше 72 мДж/мл, а также при импульсной интенсивности  $3,5 \times 10^5$  Вт/см<sup>2</sup> при плотности экспозиционной дозы свыше 1200 мДж/мл. Генотоксическое действие излучения азотного лазера при облучении цельной крови на лимфоциты человека при импульсной интенсивности  $1,3 \times 10^7$  Вт/см<sup>2</sup> и дозе 1200 мДж/мл, а также при интенсивности

$3,5 \times 10^5$  Вт/см<sup>2</sup> и дозе 4800 мДж/мл, сопоставимо с генотоксическим эффектом модельного генотоксического ксенобиотика циклофосамида. Импульсное УФА излучение наносекундной длительности при равных экспозиционных дозах оказывает более выраженное генотоксическое действие при облучении с высокой интенсивностью (через световод), чем при облучении широким пучком. В обоих режимах облучения прослеживается монотонный рост среднего числа микроядер в зависимости от плотности экспозиционной дозы.

### Литература

1. Арутюнян А.В., Черданцев Д.В., Салмин В.В., Скомороха Д.П., Салмина А.Б. Интраоперационная лазер-индуцированная флуоресцентная спектроскопия при экспериментальном панкреатите // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 5. – С. 20-24.
2. Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н., Ильинских И.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. – Томск: изд-во Томского университета, 1991. – 272 с.
3. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 488 с.
4. Ambach W., Blumthaler M. Biological effectiveness of solar UV radiation in humans // Cellular and Molecular Life Sciences. – 1993. – Vol. 49, № 9. – P. 747-753.
5. Bigio I.J., Mourant J.R. Optical Biopsy // Encyclopedia of Optical Engineering / - London: Taylor & Francis, 2007. – P 1577-1593.
6. Koenig K., Schneckenburger H. Laser-induced autofluorescence for medical diagnosis // Journal of Fluorescence. – 1994. – Vol 4, № 1. – P. 17-40.
7. Oriowo O.M., Cullen A.P., Chou B.R., Sivak J.G. Action Spectrum and Recovery for In Vitro UV-Induced Cataract Using Whole Lenses // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42, № 11. – P. 2596-2602.
8. Popov A.Y., Salmin V.V., Fursov A.A., Stepanenko A.V., Sokolovich A.G., Salmina A.B., Rebenkova A.A., Makarov R.A., Provorov A.S. Automated laser spectrofluorimeter for monitoring of myocardial metabolism // International Conference on Lasers, Applications, and Technologies 2005: Laser Technologies for Environmental Monitoring and Ecological Applications, and Laser Technologies for Medicine / Proceedings of SPIE, 2006. – Vol. 6284. – P. 62840J.
9. Provorov A.S., Kozhevnikova T.A., Salmin V.V. Influence of UV Laser Radiation on the Main Subpopulations of the T-Lymphocytes // Laser Physics. – 2001. – Vol. 11, № 11. – P. 1212-1216.
10. Provorov A.S., Salmin V.V. Compact N2 laser with magnetic pulse compression // Quantum Electronics. – 1993. – Vol. 23, № 6. – P. 527-529.
11. Provorov A.S., Salmin V.V., Salmina A.B., Fursov A.A., Stepanenko A.V., Sokolovich A.G., Lazarenko V.I., Rebenkova

A.A., Popov A.Y., Testov A.A., Trusova E.Y., Mikhutkina S.V., Lopatina O.L., Olovyannikova R.Y. Pulsed Gas Lasers with Longitudinal Discharge and Their Application in Medicine // *Laser Physics*. – 2005. – Vol. 15, № 9. – P. 1299-1302.

12. Pukhova I.I., Salmin V.V. The effect of N<sub>2</sub>-laser radiation on the kinetics of the generation of active forms of oxygen by the granulocytic-macrophagal cells in a whole-blood system // *Radiatsionnaia biologiiia, radioecologiiia / Rossiiskaia akademiia nauk* – 1995. – Vol. 35, № 2. – P. 286-291.

13. Salmin V., Lazarenko V., Salmina A., Hovalyg M., Vladimirova E. Diagnosis of corneal pathology by laser fluorescence spectroscopy // *Journal Of Applied Spectroscopy*. – 2012. – Vol. 79, № 4. – P. 646-650.

14. Setlow R.B. The Wavelengths in Sunlight Effective in Producing Skin Cancer: A Theoretical Analysis // *PNAS*. – 1974. – Vol. 71, № 9. – P. 3363-3366.

15. Vladimirova E., Salmin V., Salmina A., Oskirko S., Lazarenko V., Provorov A. Fluorescence diagnosis of the status of the human lens in vivo // *Journal Of Applied Spectroscopy*. – 2012. – Vol 79, № 1. – P 126-130.

### References

1. Arutyunyan A.V., Cherdantsev D.V., Salmin V.V., Skomorokha D.P., Salmina A.B. Intraoperative laser-induced fluorescence spectroscopy in experimental pancreatitis // *Siberian medical review*. – 2012. – № 5. – P. 20-24.

2. Ilyinskikh N.N., Novitskiy V.V., Vanchugova N.N., Ilyinskikh I.N. Micronucleus analysis and cytogenetic instability. - Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 1991. – P. 272.

3. Tuchin V.V. Lasers and fiber optics in biomedical research. - M.: FIZMATLIT, 2010. – P. 488.

4. Ambach W., Blumthaler M. Biological effectiveness of solar UV radiation in humans // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 1993. – Vol. 49, № 9. – P. 747-753.

5. Bigio I.J., Mourant J.R. Optical Biopsy // *Encyclopedia of Optical Engineering / London: Taylor & Francis, 2007*. – P. 1577-1593.

6. Koenig K., Schneckenburger H. Laser-induced autofluorescence for medical diagnosis // *Journal of Fluorescence*. – 1994. – Vol 4, № 1. – P. 17-40.

7. Oriowo O.M., Cullen A.P., Chou B.R., Sivak J.G. Action Spectrum and Recovery for In Vitro UV-Induced Cataract Using Whole Lenses // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2001. – Vol. 42, № 11. – P. 2596-2602.

8. Popov A.Y., Salmin V.V., Fursov A.A., Stepanenko A.V., Sokolovich A.G., Salmina A.B., Rebenkova A.A., Makarov R.A., Provorov A.S. Automated laser spectrofluorimeter for monitoring of myocardial metabolism // *International Conference on Lasers, Applications, and Technologies 2005: Laser Technologies for Environmental Monitoring and Ecological Applications, and Laser Technologies for Medicine / Proceedings of SPIE, 2006*. – Vol. 6284. – P. 62840J.

9. Provorov A.S., Kozhevnikova T.A., Salmin V.V. Influence of UV Laser Radiation on the Main Subpopulations of the T-Lymphocytes // *Laser Physics*. – 2001. – Vol. 11, № 11. – P. 1212-1216.

10. Provorov A.S., Salmin V.V. Compact N<sub>2</sub> laser with magnetic pulse compression // *Quantum Electronics*. – 1993. – Vol. 23, № 6. – P. 527-529.

11. Provorov A.S., Salmin V.V., Salmina A.B., Fursov A.A., Stepanenko A.V., Sokolovich A.G., Lazarenko V.I., Rebenkova A.A., Popov A.Y., Testov A.A., Trusova E.Y., Mikhutkina S.V., Lopatina O.L., Olovyannikova R.Y. Pulsed Gas Lasers with Longitudinal Discharge and Their Application in Medicine // *Laser Physics*. – 2005. – Vol. 15, № 9. – P. 1299-1302.

12. Pukhova I.I., Salmin V.V. The effect of N<sub>2</sub>-laser radiation on the kinetics of the generation of active forms of oxygen by the granulocytic-macrophagal cells in a whole-blood system // *Radiatsionnaia biologiiia, radioecologiiia / Rossiiskaia akademiia nauk* – 1995. – Vol. 35, № 2. – P. 286-291.

13. Salmin V., Lazarenko V., Salmina A., Hovalyg M., Vladimirova E. Diagnosis of corneal pathology by laser fluorescence spectroscopy // *Journal Of Applied Spectroscopy*. – 2012. – Vol. 79, № 4. – P. 646-650.

14. Setlow R.B. The Wavelengths in Sunlight Effective in Producing Skin Cancer: A Theoretical Analysis // *PNAS*. – 1974. – Vol. 71, № 9. – P. 3363-3366.

15. Vladimirova E., Salmin V., Salmina A., Oskirko S., Lazarenko V., Provorov A. Fluorescence diagnosis of the status of the human lens in vivo // *Journal Of Applied Spectroscopy*. – 2012. – Vol 79, № 1. – P. 126-130.

### Сведения об авторах

Салмин Владимир Валерьевич – доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2217274; e-mail: vsalmin@gmail.ru.

Скомороха Диана Павловна – преподаватель кафедры медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2217274; e-mail: silverselela@list.ru.

Реушев Михаил Юрьевич – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2217274; e-mail: reuqet@mail.ru.

Фролова Ольга Васильевна – научный сотрудник НИИ медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: frolova\_olga86@mail.ru.

Пигарева Юлия Николаевна – аспирант кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: Ynik\_777@mail.ru.

Кожевникова Татьяна Альбертовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры специальной психологии ФГБОУ ВПО Красноярский государственный педагогический университет имени В. П. Астафьева Минобразования РФ.

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Ады Лебедевой, 89, тел. 8(391) 2639574; e-mail: kogechnikova52@bk.ru.

# Фармация и фармакогнозия



© РАТЬКИН А. В., АРЫСТАН Л. И., ЯКОВЛЕВА Ю. А., ИВАНОВ В. В., РЯЗАНЦЕВА Н. В., ЧУЧАЛИН В. С., АДЕКЕНОВ С. М.  
УДК 615.272.4:577.115.084.1:616.153.915-008.61-092.9

## ВЛИЯНИЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВОГО $\gamma$ -ЛАКТОНА ЛЕУКОМИЗИНА НА УРОВЕНЬ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ В КЛЕТКАХ КРЫСИНОЙ ГЕПАТОМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

А. В. Ратькин<sup>1</sup>, Л. И. Арыстан<sup>2</sup>, Ю. А. Яковлева<sup>1</sup>, В. В. Иванов<sup>1</sup>, Н. В. Рязанцева<sup>1</sup>, В. С. Чучалин<sup>1</sup>, С. М. Адекенов<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ,  
г. Томск, и. о. ректора – акад. РАМН В. В. Новицкий; <sup>2</sup> Международное научно-производственное холдинг  
«Фитохимия», г. Караганда, Республика Казахстан, Председатель Правления – акад. НАН РК С. М. Адекенов.

**Цель исследования.** Изучение влияния леукомизина на уровень липидов в клеточной культуре крысиной гепатомы и при экспериментальной модели гипертриацилглицеридемии.

**Материалы и методы.** В работе использовали клеточную культуру крысиной гепатомы (HTC), оценивали жизнеспособность клеток гепатомы и содержание липидов. В культуре клеток гепатомы крыс моделировали нарушения обмена липидов внесением липофундина.

**Результаты.** Леукомизин и гемфиброзил (препарат сравнения) снижают содержание липидов в гепатоме крыс и при моделировании нарушения обмена липидов в ней, вызванного внесением липофундина в культуральную среду.

**Заключение.** Препараты более эффективно снижают уровень липидов в клетках при патологии, вызванной накоплением липидов в клетках гепатомы.

**Ключевые слова:** леукомизин, гемфиброзил, крысинная гепатома (HTC), модель гиперлипидемии, триацилглицеролы, липиды.

## INFLUENCE OF THE LEUKOMIZINE SESQUITERPENE $\gamma$ -LACTONE ON THE TRIACYLGLYCEROLS LEVEL IN EXPERIMENTAL MODEL OF HYPERLIPIDAEMIA IN RAT HEPATOMA CELLS

A. V. Ratkin<sup>1</sup>, L. I. Arystan<sup>2</sup>, Y. A. Yakovleva<sup>1</sup>, V. V. Ivanov<sup>1</sup>, N. V. Ryazantseva<sup>1</sup>, V. S. Chuchalin<sup>1</sup>, S. M. Adekenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Educational Institution of Higher Professional Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk; <sup>2</sup> International scientific- industrial holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan.

**The aim of the study.** To investigate the leukomizina influence on lipid level in the rat hepatoma cell culture and in experimental hypertriglyceridemia model.

**Materials and Methods.** We used cell rat hepatoma culture (HTC) and hepatoma cell viability was assessed for lipid content. Metabolic lipids dysfunction was modulated by treatment with lipofundine in cell hepatoma cell culture.

**Results.** Leukomizine and gemfibrozil reduce the lipid content in rat hepatoma cell culture with and without lipid metabolic dysfunction under treatment of lipofundine.

**Conclusion.** Drug treatments more effectively reduces lipid levels in the cells with the pathology of lipid accumulation in hepatoma cells.

**Key words:** leukomizine, gemfibrozil, rat hepatoma (HTC), a model of hyperlipidemia, triacylglycerols, lipids.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, являются одной из ведущих причин смертности населения в развитых странах. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения они в ближайшие 15 лет будут на первом месте по заболеваемости и смертности населения [9]. Атеросклероз – это многофакторное хроническое заболевание [7, 12], ведущей причиной которого

является гиперлипидемия [1, 7], чаще всего обусловленная гипертриацилглицеридемией, низким уровнем холестерина в липопротеинах высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышенным содержанием атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При этом каждый компонент этой триады является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [1].

В настоящее время в качестве основных препаратов выбора для лечения гипертриацилглицеридемии рекомендуется использовать фибраты, никотиновую кислоту и статины. Однако, обладая высокой эффективностью, эти препараты не лишены побочных эффектов [2]. Поэтому существует необходимость поиска новых гиполипидемических препаратов, обладающих высокой эффективностью в сочетании с хорошей переносимостью.

Среди природных соединений с высокой биологической активностью перспективными являются сесквитерпеновые  $\gamma$ -лактоны, которые обладают противоопухолевым, антиинвазивным, противобактериальным и другими эффектами [13,14]. Наличие лактонного кольца в структуре терпеноидов указывает на высокий потенциал гиполипидемического действия данного класса соединений [5,6].

В настоящее время экспериментальные модели патологий на клеточных линиях находят все более широкое применение [4]. Е. Pan с соавт. описали экспериментальную модель гиперлипидемии на первичных крысиных гепатоцитах. В данном исследовании авторы показали, что культивирование клеток с жировой эмульсией (липофундином) приводит к накоплению триацилглицеролов и вызывает характерные для гиперлипидемии биохимические нарушения в гепатоцитах [10]. Культуры гепатом, как и первичные культуры гепатоцитов, являются удобным объектом для изучения потенциальных гиполипидемических препаратов.

В связи с этим целью нашей работы явилось исследование влияния сесквитерпенового  $\gamma$ -лактона леукомизина на уровень триацилглицеролов в клеточной культуре крысиной гепатомы и при экспериментальной модели гипертриацилглицеридемии.

#### Материалы и методы

**Методы.** Оптимальные концентрации леукомизина и гемфиброзила (препарат сравнения, положительный контроль) в культуральной среде устанавливали путем исследования их цитотоксичности на клеточной культуре крысиной гепатомы (НТС). Фармакологическую эффективность препаратов оценивали по содержанию липидов в гепатоме и с моделированным в ней нарушением обмена липидов. Модель гипертриацилглицеридемии основана на внесении липофундина в культуру клеток гепатомы крыс.

**Реактивы.** В эксперименте использовали сесквитерпеновый  $\gamma$ -лактон гваянового ряда леукомизин, выделенный из полыни беловойтой (*Artemisia leucodes Schrenk*) методом углекислотной экстракции учеными АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (Казахстан) [3]. Субстанция соответствует ФС РК 42-1909-08, количественное содержание леукомизина в исследуемой серии составляло 99,7 %. Препарат сравнения – гемфиброзил («Sigma-Aldrich», США). Леукомизин и гемфиброзил растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО, «ПанЭко», Россия) и использовали в конечных концентрациях от 0,25 до 2,0 мМ.

**Культивирование клеток.** Исследование было проведено на перевиваемой клеточной культуре НТС (крысиной

гепатомы), полученной из Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Клеточную культуру НТС культивировали в 24-луночных планшетах (TPP, Швейцария) в количестве  $0,5 \times 10^6$  клеток в 1 мл среды DMEM с L-глутамином («Биолат», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («PAA Laboratories», Австрия), 50 мкг/мл гентамицина («Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь) (полная среда DMEM) при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе «МСО-5АС» («SANYO», Япония) в атмосфере 95% воздуха и 5% CO<sub>2</sub> в течение двух суток. Затем среду аккуратно аспирировали и клетки инкубировали в присутствии леукомизина и гемфиброзила (в конечных концентрациях) в 1 мл полной питательной среде DMEM при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в атмосфере 95% воздуха и 5% CO<sub>2</sub> в течение 48 часов. В контрольную пробу добавляли соответствующее количество ДМСО.

**Моделирование экспериментальной гипертриацилглицеридемии на клеточной культуре НТС.** Для моделирования экспериментальной модели гипертриацилглицеридемии через двое суток клеточную среду аспирировали и клетки инкубировали в присутствии жировой эмульсии – липофундин МСТ/ЛСТ в конечной концентрации 0,05% («Б. Браун Медикал», Россия) в 1 мл полной питательной среде DMEM при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в атмосфере 95% воздуха и 5% CO<sub>2</sub> в течение 48 часов [10]. Липофундин добавляли перед внесением препаратов, в контрольную пробу вносили липофундин в конечной концентрации 0,05%, но без добавления препаратов.

**Оценка жизнеспособности клеток.** Жизнеспособность клеточной линии НТС оценивали методом МТТ-теста (стандартный колориметрический метод) с использованием в качестве реагента соли тетразолия – 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромид (МТТ реагент, МТТ). Метод основан на восстановлении желтого МТТ до нерастворимых в воде темно-фиолетовых гранул формазана дегидрогеназами метаболически активными клетками. Данный процесс протекает только тогда, когда митохондриальные редуктазы активны. Поэтому этот метод используется для оценки жизнеспособных клеток. Был проведен МТТ-тест через 48 часов после внесения леукомизина или гемфиброзила в клеточную культуру НТС. После инкубации с препаратами клетки снимали с планшета раствором трипсина (0,25%) и ЭДТА (0,02%) («ПанЭко», Россия) и отмывали 1 раз в 1хPBS (pH 7,4) («Ambion», США). Далее надосадочную жидкость сливали и к осадку добавляли 1 мл рабочего раствора МТТ-PBS (в разведение 1:7 стокового раствора МТТ (1,15 г/мл) с 1хPBS (pH 7,4)). Пробы инкубировали 3 часа при 37°C в суховоздушном термостате «ТС-1/80 СПУ» (Россия). После развития окраски среду удаляли и добавляли к каждой пробе по 1,5 мл 96%-го изопропанола («Экос-1», Россия), чтобы растворить гранулы формазана. Количество восстановленного продукта измеряли на спектрофотометре «СФ-2000» («ОКБ-Спектр», Россия) при длине волны 570 нм. Жизнеспособность

в контрольной культуре клеток принимали за 100%. Каждый опыт повторяли 4 – 5 раз [8, 11].

**Оценка содержания липидов в клетках.** Содержание липидов в клеточной культуре НТС определяли флуоресцентным методом с красителем Nile Red на микропланшетном ридере «Infinite 200PRO» («Tecan», Швейцария). Для проведения метода клетки снимали с пластика раствором трипсин-ЭДТА и отмывали 1 раз в 1xPBS (pH 7,4). Затем надосадочную жидкость аккуратно аспирировали и клетки инкубировали 30 минут с рабочим раствором NileRed («Sigma-Aldrich», США) в конечной концентрации 3 мкМ в 1xPBS (pH 7,4) при 37°C. Клетки отмывали в 1xPBS (pH 7,4) и детектировали

на микропланшетном ридере «Infinite 200PRO» при длине волны возбуждения 580 нм и эмиссии 630 нм [10, 11].

**Статистический анализ.** Результаты исследования обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel (2007), стандартного пакета программ SPSS® 17.0 for Windows. Статистическую обработку данных проводили с использованием общепринятых подходов, результаты представлены в виде выборочного среднего (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для определения соответствия распределения количественных признаков нормальному закону использовали критерий Шапиро-Уилка. Проверку статистической значимости равенства выборочных средних, имеющих нормальный закон распределения, проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимые считали различия при уровне значимости  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Подбор доз леукомизина и гемфиброзила для изучения их фармакологической активности *in vitro* проводили по оценке жизнеспособности гепатомы НТС при внесении разных концентраций препаратов. При введении в культуральную среду леукомизина в концентрациях 0,5-1,0 мМ статистически значимого снижения количества жизнеспособных клеток не отмечалось, а при концентрации 1,5-2,0 мМ жизнеспособность клеток снижалась на 40% по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ) и выходила на плато до концентрации 5,0 мМ (рис. 1А). Гемфиброзил в концентрациях 0,25-0,5 мМ не снижает жизнеспособность клеток;

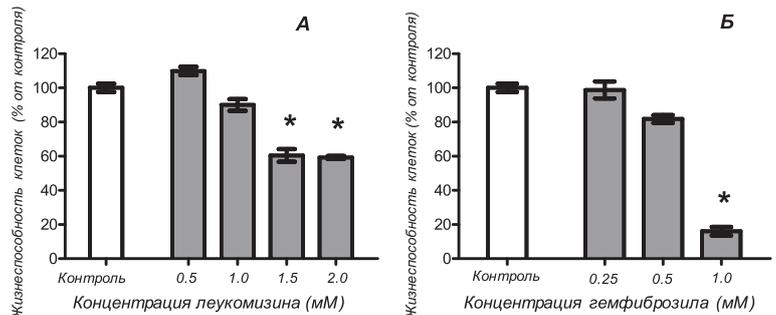


Рис. 1. Влияние леукомизина (А) и гемфиброзила (Б) на жизнеспособность клеточной культуры крысиной гепатомы (НТС),  $M \pm m$ . \* – статистически значимые различия считали при  $p < 0,01$ .

цитотоксическое действие проявлялось при концентрации 1,0 мМ – остается лишь 16,05% жизнеспособных клеток ( $p < 0,01$ ) (рис. 1Б). Таким образом, в экспериментах по оценке влияния препаратов на содержание липидов леукомизин и гемфиброзил были использованы в концентрациях 0,5-2,0 мМ и 0,25-1,0 мМ соответственно.

Леукомизин снижает содержание липидов в культуре гепатомы, начиная с минимальной концентрации 1,0 мМ, тогда как при работе на экспериментальной модели гиперлипидемии (в присутствии 0,05% липофундина) леукомизин проявляет более выраженное гиполипидемическое действие – уже в концентрации 0,5 мМ ( $p < 0,05$ ) (рис. 2А).

Гемфиброзил проявлял гиполипидемический эффект также лучше на экспериментальной модели гиперлипидемии. В присутствии липофундина гемфиброзил снижает содержание липидов при концентрации 0,25 мМ и выше ( $p < 0,01$ ), тогда как в отсутствие липофундина – лишь при 0,5 мМ и более ( $p < 0,05$ ) (рис. 2Б).

### Заключение

Таким образом, леукомизин и гемфиброзил снижали содержание липидов в гепатоме крыс и при моделировании нарушения обмена липидов в ней, вызванного внесением липофундина в культуральную среду. Леукомизин, как и гиполипидемический препарат сравнения гемфиброзил, более эффективно снижал уровень липидов в клетках при патологии, вызванной накоплением липидов в клетках гепатомы.

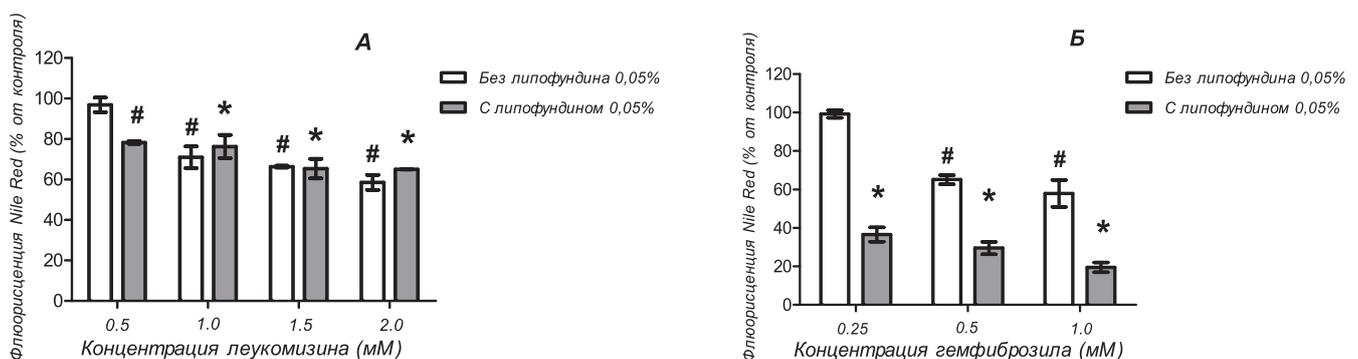


Рис. 2. Влияние леукомизина (А) и гемфиброзила (Б) на флуоресценцию Nile Red в клеточной культуре крысиной гепатомы (НТС),  $M \pm m$ . \* – статистически значимые различия по сравнению с флуоресценцией контроля (принято за 100%) при  $p < 0,01$ , # – при  $p < 0,05$ .

## Литература

1. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 17-23.
2. Венгеровский А.И. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему // Лекции по фармакологии для врачей и провизоров (3-е изд., перераб. и доп.). – М.: ИФ «Физико-математическая литература», 2007, Ч. 5. – С. 403-569.
3. Евразийский патент № 201100064. Способ получения антиатеросклеротического и гиполипидемического средства «Атеролид» из полыни беловой *Artemisia leucodes Schrenk* / С.М. Адекенев; опубл.30.07.2012, номер заявки ЕА201100064 от 19.01.2011.
4. Макаров М.С. Флуоресценция в исследовании клеток: пути и возможности // Молекулярная медицина. – 2013. – № 4. – С. 10-14.
5. Роднова Е.А., Иванов В.В., Ледюкова С.И., Чучалин В.С., Ратькин А.В., Рахимова Б.Б., Хабаров И.А., Адекенев С.М. Гиполипидемическое действие леукомизина на модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – № 1. – С. 43-48.
6. Роднова Е.А., Иванов В.В., Чучалин В.С., Ледюкова С.И., Ратькин А.В., Рахимова Б.Б., Хабаров И.А., Адекенев С.М. Влияние леукомизина – сесквитерпенового лактона полыни беловой (*Artemisia leucodes Schrenk*) на липолиз в изолированных адипоцитах крыс // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 114-115.
7. Atherosclerosis – Diet-induce atherosclerosis/hypercholesterolemia in rodent models [Электронный ресурс] / edited by M.A. Pellizzon. – Электронные данные – URL: <http://www.researchdiets.com/product-literature>
8. Giri Sh., Nieber K., Acikgöz A., Pavlica S., Keller M, Bader A. Telomerase activity and hepatic functions of rat embryonic liver progenitor cell in nanoscaffold-coated model bioreactor // Mol. Cell. Biochem. – 2010. – Vol. 336. – P. 137-149.
9. Hansson G.K., Robertson A.-K.L., Söderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis // Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. – 2006. – Vol. 1. – P. 297-329.
10. Ilan E., Tirosh O., Madar Z. Triacylglycerol-mediated oxidative stress inhibits nitric oxide production in rat isolated hepatocytes // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135, № 9. – P. 2090-2095.
11. Shen Ch., Meng Q., Schmelzer E., Bader A. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009. – Vol. 238. – P. 178-187.
12. VanderLaan P.A., Reardon C.A. The unusual suspects: an overview of the minor leucocyte populations in atherosclerosis // J. Lipid Research. – 2005. – Vol. 46. – P. 829-838.
13. Wyrebska A., Gach K., Szymraj J., Szewczyk K., Hrabec E., Koszuc J., Janecki T., Janecka A. Comparison of anti-invasive activity of parthenolide and 3-isopropyl-2-methyl-4-methyleneisoxazolidin-5-one (MZ-6) – A new compound with  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactone motif – on two breast cancer cell lines // Chem. Biol. Drug Des. – 2013. – Vol. 79. – P. 112-120.
14. Wyrebska A., Szymanski J., Gach K., Piekielna J., Koszuc J., Janecki T., Janecka A. Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines // Mol. Biol. Rep. – 2013. – Vol. 40. – P. 1655-1663.

## References

1. Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Atherogenic dyslipidemia and liver // Russian Medical News. – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 17-23.
2. Vengerovskiy A.I. Drugs, affecting to the cardiovascular system // Lectures on pharmacology for doctors and pharmacists (3rd ed., Rev. and ext.). – M.: IF «Physical and mathematical literature», 2007. – С. 5. – P. 403-569.
3. Eurasian patent number 201100064. A method for producing anti-atherosclerotic and hypolipidemic agent «Aterolid» of *Artemisia whitish* – *Artemisia leucodes Schrenk* / Adekenov S.M.; pub.30.07.2012, application EA201100064 dd.19.01.2011.
4. Makarov M.S. Fluorescence in the study of cells: ways and means // Molecular Medicine. – 2013. – № 4. – P. 10-14.
5. Rodnova E.A., Ivanov V.V., Ledyukova S.I., Chuchalin V.S., Rat'kin A.V., Rakhimova B.B., Khabarov I.A., Adekenov S.M. Hypolipidemic effect of leukomizin on the model of acute hyperlipidemia induced by ethanol // Bulletin of Siberian Medicine. – 2013. – № 1. – P. 43-48.
6. Rodnova E.A., Ivanov V.V., Chuchalin V.S., Ledyukova S.I., Rat'kin A.V., Rakhimova B.B., Khabarov I.A., Adekenov S.M. Influence of leukomizina - sesquiterpene lactone of whitish wormwood (*Artemisia leucodes Schrenk*) on lipolysis in isolated rat adipocytes // Bulletin of new medical technologies. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 114-115.
7. Atherosclerosis – Diet-induce atherosclerosis/hypercholesterolemia in rodent models / edited by M.A. Pellizzon. – URL: <http://www.researchdiets.com/product-literature>
8. Giri Sh., Nieber K., Acikgöz A., Pavlica S., Keller M, Bader A. Telomerase activity and hepatic functions of rat embryonic liver progenitor cell in nanoscaffold-coated model bioreactor // Mol. Cell. Biochem. – 2010. – Vol. 336. – P. 137-149.
9. Hansson G.K., Robertson A.-K.L., Söderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis // Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. – 2006. – Vol. 1. – P. 297-329.
10. Ilan E., Tirosh O., Madar Z. Triacylglycerol-mediated oxidative stress inhibits nitric oxide production in rat isolated hepatocytes // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135, № 9. – P. 2090-2095.

11. Shen Ch., Meng Q., Schmelzer E., Bader A. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 238. – P. 178-187.

12. VanderLaan P.A., Reardon C.A. The unusual suspects: an overview of the minor leucocyte populations in atherosclerosis // *J. Lipid Research.* – 2005. – Vol. 46. – P. 829-838.

13. Wyrebska A., Gach K., Szemraj J., Szewczyk K., Hrabec E., Koszuc J., Janecki T., Janecka A. Comparison of anti-invasive activity of parthenolide and 3-isopropyl-2-methyl-4-methyleneisoxazolidin-5-one (MZ-6) – A new compound with  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactone motif – on two breast cancer cell lines // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2013. – Vol. 79. – P. 112-120.

14. Wyrebska A., Szymanski J., Gach K., Pieknielna J., Koszuc J., Janecki T., Janecka A. Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines // *Mol. Biol. Rep.* – 2013. – Vol. 40. – P. 1655-1663.

#### Сведения об авторах

Ратькин Александр Валентинович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, тел. 8(3822)420950; e-mail: midodiclo@gmail.com.

Арыстан Лейла Ибатуллакызы – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Адрес: Республика Казахстан, г. Караганда, ул. М.Гадалиева, 4, тел. 8(7212)433127; e-mail: arglabin@phyto.kz.

Яковлева Юлия Андреевна – аспирант кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, тел. 8(3822)420950; e-mail: yuliakovleva@gmail.com.

Иванов Владимир Владимирович – кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией биологических моделей, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, тел. 8(3822)420950; e-mail: ivanovvv.1953@qip.ru.

Рязанцева Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по стратегическому развитию, инновационной политике и науке ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, тел. 8(3822)531428; e-mail: nv\_gyazan@mail.ru.

Чучалин Владимир Сергеевич – доктор фармацевтических наук, декан фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, тел. 8(3822)420958; e-mail: phtech@ssmu.ru.

Адекенов Сергазы Мынжасарович – доктор химических наук, академик НАН РК, Председатель Правления АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Адрес: Республика Казахстан, г. Караганда, ул. М. Гадалиева, 4, тел. 8(7212) 433127; e-mail: arglabin@phyto.kz.

## Антропология и этническая медицина



© НАЗАРОВ И. В., НАДЕЕВ А. П., ШУТОВ Ю. М., АНИКИНА А. Г.

УДК 612.363 – 071.2 : 616.346.2 – 002 – 092

### ВАРИАНТЫ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

И. В. Назаров<sup>1</sup>, А. П. Надеев<sup>1</sup>, Ю. М. Шутов<sup>1</sup>, А. Г. Аникина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н. проф. И. О. Маринкин; <sup>2</sup> Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, директор – академик РАН В. А. Шкурупий.

**Цель исследования.** Изучение особенностей гистологического строения червеобразного отростка у представителей разных типов телосложения человека и их взаимосвязь с патогистологическими формами острого аппендицита.

**Материалы и методы.** Изучены структурная организация червеобразного отростка у 68 умерших и патогистологические варианты острого аппендицита у 81 оперированного пациента различных типов телосложения.

**Результаты.** Установлено преобладание лимфоидной ткани в слизистой червеобразного отростка у долихоморфных индивидов и более слабое развитие сосудов брыжейки у брахиморфов. Выявленные особенности микроструктуры червеобразного отростка у представителей разных типов телосложения имеют значение в патогенезе острого аппендицита, так как способствуют развитию в нем деструктивных изменений (преобладание гангренозного аппендицита) у пациентов долихоморфного и брахиморфного типов телосложения при сравнении с пациентами мезоморфного типа телосложения.

**Заключение.** Патогистологические варианты острого аппендицита были связаны со структурными особенностями червеобразного отростка у представителей разных типов телосложения.

**Ключевые слова:** червеобразный отросток, тип телосложения: долихоморфный, мезоморфный, брахиморфный.

## VARIANTS OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE APPENDIX, DEPENDING ON THE BODY TYPE OF MAN AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE APPENDICITIS

I. V. Nazarov<sup>1</sup>, A. P. Nadeev<sup>1</sup>, Yu. M. Shutov<sup>1</sup>, A. G. Anikina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University; <sup>2</sup> Research Center of Clinical and Experimental Medicine

**The purpose of the study.** Study of features of the histological structure of the appendix in representatives of different human body types and their correlation with histopathological forms of acute appendicitis.

**Materials and Methods.** Studied the structural organization of the appendix in 68 dead and histopathological variants of acute appendicitis in 81 patients operated of different body types.

**Results.** The predominance of lymphoid tissue in the lining of the appendix at dolihomorphic individuals and weaker development of the mesenteric vessels in brahimorphic. These features of the microstructure of the appendix in representatives of different body types have a role in the pathogenesis of acute appendicitis, as it contribute to the development of destructive changes (prevalence of gangrenous appendicitis) in patients of dolihomorphic and brachymorphic body types when compared with patients of mesomorphic body type.

**Conclusion.** Histopathological variants of acute appendicitis were related to the structural features of the appendix in representatives of different body types.

**Key words:** appendix, body type: dolihomorphic, mesomorphic, brachymorphic .

### Введение

Острый аппендицит является одной из самых распространенных патологий в хирургии. Так, больные с подозрением на острый аппендицит госпитализируются в 20-50% случаев, а количество аппендэктомий в России достигает 1-1,5 млн. [10, 13, 14]. При этом ошибки в диагностике острого аппендицита составляют от 5% до 48 % [7]. Однако, единого взгляда на этиологию и патогенез острого аппендицита до сих пор не достигнуто, о чем свидетельствует несколько теорий возникновения и развития острого аппендицита: инфекционная, аллергическая, нейро-сосудистая, теория застоя и другие [13]. В настоящее время большинство авторов придерживается представления о том, что острый аппендицит развивается вследствие внутрипросветной окклюзии, простой механической obturации червеобразного отростка, сопровождаемой внедрением инфекционных агентов в слизистую [9, 13]. Вместе с тем, остаются невыясненными ряд вопросов, в том числе, является ли острый простой, деструктивный и хронический аппендицит самостоятельными заболеваниями или стадиями одного процесса, зависит ли выраженность деструктивных изменений от этиологии и индивидуальных особенностей пациента [6].

Показано, что расположение и структура внутренних органов зависит от типа телосложения человека [1, 3, 8], что позволяет объяснить различия в реализации патологического процесса типологическими отличиями пациентов. Анатомическое расположение червеобразного отростка является ведущим фактором, определяющим формирование осложнений острого аппендицита. Так, в 56,6% при формировании изолированного периаппендикулярного абсцесса червеобразный отросток располагался атипично [4]. Исследование связи анатомии внутренних органов с типами телосложения человека представляет клинический интерес, так как является резервом диагностики и улучшения оказания медицинской помощи хирургическим пациентам.

В этой связи, целью исследования явилось изучение особенностей гистологического строения червеобразного

отростка у представителей разных типов телосложения человека и их взаимосвязь с патогистологическими формами острого аппендицита.

### Материалы и методы

Исследовали две группы: 1-ю группу составили 68 пациентов, оперированных по поводу «острого аппендицита»; 2-ю группу – 81 умерший в связи с патологией терапевтического профиля. Исследуемые в 1-й и 2-й группах в равной степени были представлены как мужчинами, так и женщинами. В каждой группе выделяли три подгруппы в зависимости от типа телосложения в соответствии с классификацией В.Н. Шевкуненко (1935): мезоморфные, брахиморфные, долихоморфные представители. Для определения типа телосложения измеряли эпигастральный угол (у долихоморфов – менее 80°, мезоморфов – 80-100°, брахиморфов – более 100°); расстояние между 10 ребрами (у долихоморфов до 27 см, мезоморфов 27-37 см, брахиморфов больше 37 см); длину тела; обхват (периметр) грудной клетки. После проведения измерений вычисляли индекс грудной клетки в процентах: к долихоморфному типу телосложения были отнесены лица с индексом грудной клетки менее 51%, мезоморфному – 51-56% и брахиморфному – более 56% [1].

У оперированных пациентов 1-й группы в подгруппе мезоморфного типа телосложения средний возраст составил 56,6±2,31 лет; брахиморфных пациентов – 56,0±1,97 лет; долихоморфных пациентов – 57,5±2,24 лет. Во 2-й группе (секционные наблюдения) в подгруппе мезоморфных представителей средний возраст составил 59,2±1,94 лет; брахиморфных – 67,2±2,12 лет; долихоморфных – 68,3±2,52 лет.

Образцы червеобразных отростков у исследуемых 1-й и 2-й группы фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин. Гистологические препараты толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. На микропрепаратах червеобразного отростка измеряли толщину (мкм) серозной, мышечной и слизистой оболочек стенки неизмененного червеобразного отростка (2-я группа),

с помощью окулярной сетки из 25 точек подсчитывали объемную плотность (Vv) сосудов аппендикса и аппендикулярной брыжейки, лимфоидной ткани червеобразного отростка (2-я группа). Для каждого параметра изучали по 100 полей зрения. У пациентов 1-й группы определяли частоту патогистологических вариантов острого аппендицита: поверхностный, флегмонозный, гангренозный аппендицит.

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета STATISTICA v. 7.0. Для определения достоверности различий средних величин при параметрическом распределении количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента, для качественных признаков – критерии  $\chi^2$ -квадрат Пирсона и двусторонний точный критерий Фишера, при множественном сравнении признаков применялась поправка Бонферрони. Для установления корреляционной связи между сравниваемыми качественными признаками применяли коэффициент сопряженности Пирсона [2].

### Результаты и обсуждение

Морфометрическое исследование выявило различия структурной организации червеобразного отростка у представителей разных типов телосложения. Слизистая червеобразного отростка была развита в равной степени у представителей всех типов телосложения (табл. 1), толщина мышечной оболочки червеобразного отростка была наибольшей у представителей мезоморфного типа телосложения; а серозная оболочка аппендикса – у представителей брахиморфного типа телосложения.

Объемная плотность (Vv) лимфоидной ткани (табл. 2) имела наибольшее значение у представителей долихоморфного типа телосложения в отличие от таковой у представителей брахиморфного и мезоморфного типов телосложения, в 2 раза и 4,5 раза, соответственно. Объемная плотность внутриорганных сосудов червеобразного отростка была одинакова для всех типов телосложения. Однако, объемная плотность сосудов брыжейки была меньше у представителей брахиморфного типа телосложения в сравнении с таковой у представителей мезоморфного и долихоморфного типов телосложения на 38% и 70%, соответственно.

Таблица 1

### Толщина оболочек стенки (мкм) неизмененного червеобразного отростка во 2-й группе в зависимости от типа телосложения

Тип телосложения	Оболочки стенки червеобразного отростка		
	Слизистая	Мышечная	Серозная
Брахиморфный	870,8±90,6	243,1±21,14 <sup>a</sup>	127,0±8,14 <sup>b</sup>
Долихоморфный	799,9±64,05	369,0±16,5	44,4±8,03
Мезоморфный	737,7±47,46	419,5±47,01	60,8±8,74

Примечание: «a» – статистически значимые различия средних величин оболочек червеобразного отростка у пациентов брахиморфного от долихоморфного и мезоморфного типов телосложения; «b» – показаны статистически значимые различия средних величин серозной оболочки стенки червеобразного отростка у пациентов брахиморфного от долихоморфного и мезоморфного типов телосложения (t-критерий Стьюдента,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

### Показатели объемной плотности (Vv) структур червеобразного отростка у исследуемых 2-й группы в зависимости от типа телосложения

Тип телосложения	Исследованные параметры		
	Внутриорганные сосуды	Лимфоидная ткань	Сосуды брыжейки
Брахиморфный	1,7±0,21	7,97±1,98	3,8±0,56 <sup>b</sup>
Долихоморфный	2,8±0,66	16,1±4,13 <sup>a</sup>	6,6±0,49
Мезоморфный	2,5±1,15	3,6±2,53	5,3±1,74

Примечание: «a» – статистически значимые различия средних величин объемной плотности лимфоидной ткани червеобразного отростка пациентов долихоморфного от мезоморфного типов телосложения; «b» – статистически значимые различия средних величин объемной плотности сосудов брыжейки червеобразного отростка представителей брахиморфного от таковых долихоморфного типов телосложения (t-критерий Стьюдента,  $p < 0,05$ ).

Между показателями структурной организации червеобразного отростка и типом телосложения были установлены положительные корреляционные связи. Между типом телосложения и толщиной мышечной и серозной оболочек червеобразного отростка выявили сильные корреляционные связи (коэффициент Пирсона 0,7 и 0,6, соответственно), между типом телосложения и объемными плотностями лимфоидной ткани, внутриорганных сосудов и сосудов брыжейки – слабые корреляционные связи (коэффициент Пирсона 0,3, 0,2, 0,3, соответственно)

Частота гангренозного аппендицита (табл. 3) была наибольшей у пациентов долихоморфного и брахиморфного типов телосложения 1-й группы, по сравнению с аналогичным показателем у мезоморфных пациентов ( $p = 0,05$ ). Частота флегмонозного аппендицита была достоверно больше у мезоморфных пациентов в сравнении с таковой у долихоморфных и брахиморфных пациентов ( $p = 0,05$ ).

Таблица 3

### Патогистологические варианты острого аппендицита у пациентов 1-й группы разных типов телосложения (%)

Тип телосложения	Патогистологические варианты острого аппендицита		
	Поверхностный	Флегмонозный	Гангренозный
1. Мезоморфный	3	13,5	11
2. Долихоморфный	3	9	19
3. Брахиморфный	4,5	6	31
$\chi^2$ -критерий Пирсона		$P_{1,2} < 0,05$ $P_{1,3} < 0,05$	$P_{1,2} < 0,05$ $P_{1,3} < 0,05$

Между типом телосложения и патогистологическим вариантом острого аппендицита для пациентов мезоморфного и долихоморфного типов телосложения была выявлена слабая корреляционная связь – коэффициент Пирсона 0,27.

Известно, что в патогенезе острого аппендицита имеют значение состояние брыжейки и особенности внутриорганных сосудов, лимфоидной и нервной ткани червеобразного отростка [5, 6, 12]. Выявленные различия в гистологической структуре червеобразного отростка у пациентов разных типов

телосложения дают возможность предположить разное патогенетическое значение исследованных факторов в развитии острого аппендицита. Вероятно, преобладание лимфоидной ткани у пациентов долихоморфного типа телосложения в сравнении с пациентами мезоморфного и брахиморфного типов телосложения, вызывало выраженную реакцию на чужеродный агент, что в свою очередь приводило к деструкции червеобразного отростка как за счет гиперергической реакции с некрозом фолликулов [11], так и с развитием внутрипросветной окклюзии кишечного содержимого в связи с лимфоидной гиперплазией слизистой [15]. Учитывая слабое развитие сосудов брыжейки червеобразного отростка у пациентов брахиморфного типа телосложения, возникновение патологического процесса в червеобразном отростке при спазме сосудов с последующим нарушением питания отростка в целом или сегментарно [9] могло вызвать выраженную ишемию тканей червеобразного отростка и развитие в нем деструктивных изменений (дистрофии и некроза). Действительно, у представителей брахиморфного и долихоморфного типов телосложения отмечали наибольшую частоту гангренозного аппендицита. Кроме того, уменьшение доли сосудов брыжейки у представителей брахиморфного типа телосложения способствовало утолщению серозной оболочки червеобразного отростка. Вероятно, что развитие патогистологических вариантов острого аппендицита является как результатом последовательной смены форм воспаления, так и самостоятельными проявлениями в зависимости от типа телосложения и гистологического строения червеобразного отростка.

#### Заключение

Результаты проведенного исследования выявили, что патогистологические варианты острого аппендицита связаны со структурными особенностями червеобразного отростка у представителей разных типов телосложения.

#### Литература

1. Беков Д. Б. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и форм тела человека. — Киев: Здоровье, 1988. — 224 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Горбунов Н. С., Самотесов П. А., Киргизов И. В. Конституция толстой кишки и ее межорганые взаимоотношения. — Красноярск, КГМА, Красноярский НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, 2001. — 233 с.
4. Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю.И., Матвейчук М.В. Антибиотикопрофилактика при остром аппендиците. — Владивосток: Династия, 2008. — 117 с.
5. Максименков А. Н. Хирургическая анатомия живота. — Л.: Медицина, 1972. — 684 с.
6. Мантулина Л. А. Клинико-морфологическая характеристика структуры червеобразного отростка в норме, при остром и хроническом аппендиците: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 1995. — 24 с.
7. Митьков В. В., Трофимова Е. Ю. Трудности и ошибки, возникающие при ультразвуковом исследовании больных с острым аппендицитом // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 3. — С. 99-104.
8. Никитюк Б. А., Корнетов Н. А. Интегративная биомедицинская антропология. — Томск: изд-во Томского университета, 1998. — 182 с.

9. Рехачев В. П. Острый аппендицит. — Архангельск: СГМУ, 2010. — 192 с.

10. Святовец С. С., Кропачев Е.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения острого аппендицита // Дальневосточный медицинский журнал. — 2009. — № 4 — С. 137-140.

11. Смирнова С. В., Малык У. В. Иммунопатологический ответ при остром аппендиците — аллергологические механизмы в патогенезе заболевания. // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — № 1. — С. 3-8.

12. Торгунаков А. П. Аппендицит — болезнь адаптации. — Кемерово, 1997. — 208 с.

13. Учугина А. Ф., Ветюгов Д. Е. Аппендицит: учебно-методическое пособие. — Н. Новгород: изд-во НГМА, 2012. — 60 с.

14. Яковенко Д. В. Пути улучшения результатов лечения больных острым аппендицитом, проживающих в малых городах и сельских поселениях: автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2008. — 24 с.

15. Po-Li W. Monthly variation in acute appendicitis incidence: A 10-year nationwide population-based study // J. Surg. Res. — 2012. — Vol. 178. — P. 670-676.

#### References

1. Bekov D.B. Individual anatomical variability of organs, systems and forms of the human body. — Kiev: 1988. — P. 224.
2. Glants S. Biomedical statistics. — M.: Practice, 1998. — P. 459.
3. Gorbunov N.S., Samotyosov P.A., Kirgizov I.V. The constitution of the colon and interorgans relationship. — Krasnoyarsk, KSMA, Krasnoyarsk Medical Research Institute for Northern Problems RAMS, 2001. — P. 233.
4. Yeliseeva E.V., Gaynullina Yu.I, Matveychuk M.V. Antibiotic prophylaxis in acute appendicitis. — Vladivostok: Dynasty, 2008. — P. 117.
5. Maximenkov A.N.. Surgical anatomy of the abdomen. — L.: Medicine, 1972. — P. 684.
6. Mantulina L.A. Clinical and morphological characteristics of the structure of the appendix is normal, acute and chronic appendicitis. Abstract — Voronezh, 1995. — P. 24.
7. Mitkov V.V., Trofimova E.Yu. Difficulties and errors in ultrasound diagnostic in patients with acute appendicitis // Ultrasonic and functional diagnostics. — 2002. — № 3. — P. 99-104.
8. Nikityuk B. A., Kornetov N.A. Integrative biomedical anthropology. — Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 1998. — P. 182.
9. Rekhachev V.P. Acute appendicitis. — Arkhangelsk, SSMU, 2010. — P. 192.
10. Svyatovets S. S., Kropachev E.I. Topical issues of diagnosis and treatment of acute appendicitis // Far East Medical Journal. — 2009. — № 4 — P. 137-140.
11. Smirnova S. V., Malyk U. V. Immunopathological response in acute appendicitis - allergological mechanisms in the pathogenesis of the disease. // Siberian medical review — 2010. — № 1. — P. 3-8.
12. Torgunakov A.P. Appendicitis — a disease of adaptation. — Kemerovo, 1997. — P. 208.
13. Uchugina AF, Vetyugov DE Appendicitis: Textbook. — N. Novgorod: Publishing NGMA, 2012. — 60 p.
14. Yakovenko D.V. The ways to improve the results of treatment the patients with acute appendicitis, living in small towns and rural areas: abstract of the dissert. ... Candidate of Medical Science. — Nizhny Novgorod, 2008. — 24 p.

15. Po-Li W. Monthly variation in acute appendicitis incidence: A 10-year nationwide population-based study // J. Surg. Res. – 2012. – Vol. 178. – P. 670-676.

#### Сведения об авторах

Назаров Илья Владимирович – аспирант кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, г. 52; тел. 8(963)9425448; e-mail: Inazaroff80@mail.ru.

Нагеев Александр Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, г. 52; тел. 8(383)2270737, e-mail: nadeevngma@mail.ru.

Шутов Юрий Миронович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, г. 52; тел. 8(963)9425448.

Аникина Аурика Георгиевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАН, лаборатория структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний

Адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, г. 2; тел. 8(383)3336456; e-mail: aurika.anikina@gmail.com.

## Здоровье, образ жизни, экология



© КОРЕЦКАЯ Н. М., БОЛЬШАКОВА И. А., ЗАГОРУЛЬКО О. В., ЛОГУНОВА Н. А.

УДК 616-002.5-036.22-078-053.2

### ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ПРОЖИВАЮЩИХ В НИХ ДЕТЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ВНУТРИКОЖНЫХ ПРОБ

Н. М. Корецкая<sup>1</sup>, И. А. Большакова<sup>1</sup>, О. В. Загорулько<sup>2</sup>, Н. А. Логунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Н. М. Корецкая, <sup>2</sup> КГУЗ Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 2», гл. врач – В. С. Головин.

**Цель исследования.** Оценить результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, Диаскинтеста у детей из очагов туберкулезной инфекции и определить степень их эпидемиологической опасности.

**Материалы и методы.** Обследовано 184 ребенка из различных очагов туберкулезной инфекции.

**Результаты.** Наивысшую опасность имеет семейный контакт с выделителем МБТ с МЛУ, подтверждаемый высокой долей выража туберкулиновой чувствительности и гиперергических результатов Диаскинтеста, свидетельствующих об активности латентной туберкулезной инфекции. Степень опасности периодического контакта с выделителем МБТ с МЛУ, приравнивается к таковой постоянного семейного с больным, выделяющим МБТ, чувствительные к АБП.

**Заключение.** Основные причины развития туберкулеза у детей из очагов – отсутствие разобщения контакта, неконтролируемое проведение превентивной терапии.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, очаги туберкулезной инфекции, проба Манту, Диаскинтест.

### EVALUATION OF EPIDEMIOLOGICAL DANGEROUS OF TUBERCULOSIS INFECTIONS FOR CHILDREN BASE ON THE INTRADERMAL TEST RESULTS

N. M. Koretskaya<sup>1</sup>, I. A. Bolshakova<sup>1</sup>, O. V. Zagorulko<sup>2</sup>, N. A. Logunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky,

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Regional tuberculosis dispensary

**The aim of the study is an evaluation of the Mantoux test with 2 TU PPD-L and Diaskin test results of children from tuberculosis infections centers and determination of the epidemiological risk degree.**

**Materials and Methods.** We examined 184 children from different tuberculosis infections centers.

**Results.** The family contact has the most dangerous with family highlighter MDR Office, confirmed by a high proportion of tuberculin sensitivity and bend hyperergic Diaskintest results, which indicates activity of latent TB infection. The degree of danger periodic contact with the Office highlighters MDR, equivalent to that of patients with a permanent family distinguishing Office sensitive to ABP.

**Conclusion.** The main causes of tuberculosis in children from the centers – no separation contact uncontrolled conduct preventive therapy.

**Key words:** tuberculosis, children, tuberculosis infections centers, Mantoux test, Diaskintest

## Введение

Одним из основных факторов риска заболевания туберкулезом детей является эпидемиологический, а именно экзогенная инфекция [1]. При этом наличие и характер контакта, степень эпидемиологической опасности очагов туберкулезной инфекции имеют первостепенное значение в развитии и течении заболевания у детей [2, 6, 8]. Особенно велика заболеваемость туберкулезом детей, имеющих контакт с бактериовыделителями: в 2011 году в России она составила 645,7 на 100 тыс. контактных, что в 37,1 раза превышает заболеваемость постоянного населения данного возраста [11]. Наиболее высокий риск развития туберкулеза у детей имеет место при контакте с выделителями микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [10].

В Красноярском крае показатель заболеваемости туберкулезом детей из контакта с бактериовыделителями значительно выше, чем в целом по России: в 2012 году он составил 1068,3 на 100 тыс. контактных, что превышает общую заболеваемость детей в регионе в 41,1 раза [7].

В этой связи сложившаяся ситуация требует не только интенсификации профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции, но и повышения эффективности выявления туберкулеза, а также латентной туберкулезной инфекции путем совершенствования существующих и использования новых методов диагностики.

В настоящее время в России разработан новый препарат для внутрикожного применения – Диаскинтест, представляющий комплекс рекомбинантных белков CFP-10-ESAT 6, продуцируемых *Echerichia coli*, – BL 21 (DE3)/р CFP-ESAT. Он показал высокую чувствительность не только при активном туберкулезе, но и при латентной туберкулезной инфекции. При этом наиболее высокая частота положительных реакций на введение Диаскинтеста была отмечена у детей с выражом туберкулиновых реакций при наличии контакта с бактериовыделителями (97,1%), что позволяет предположить с наибольшей вероятностью наличие латентной туберкулезной инфекции [9]. Установлено, что реакция на Диаскинтест у контактных лиц имеет более выраженный характер (гиперергические реакции, в том числе с лимфангитом, везикуло-некротические) по сравнению с реакцией на туберкулин ППД-Л, используемый при постановке пробы Манту с 2 ТЕ [3].

С 2011 года в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере (ККПТД) № 2 препарат Диаскинтест внедрен в клиническую практику.

Цель исследования: оценить результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста у детей из очагов туберкулезной инфекции и определить степень их эпидемиологической опасности.

## Материалы и методы

Изучены результаты обследования 184 детей, проживающих в Кировском и Железнодорожном районах г. Красноярска, имевших установленный контакт с больными туберкулезом и состоящих под диспансерным наблюдением по IVA и IVB группам учета в 142 очагах туберкулезной инфекции. В разработку взяты амбулаторные карты детей, проживающих

совместно с больными туберкулезом родителями или родственниками, соседями по общежитию, секционной квартире или имеющих контакт с больными туберкулезом, проживающими отдельно (периодический, или «гостевой» контакт).

Из 142 очагов туберкулезной инфекции в 66 (46,5%) проживали больные бактериовыделители и в этих очагах наблюдалось 85 (46,2%) детей, из которых 35 (19,0%) контактировали с выделителями МБТ с МЛУ, что повышает риск заболевания туберкулезом в 2 раза [12], либо они проживали с больными, впоследствии умершими от туберкулеза, что является самым опасным в плане развития заболевания у проживающих с ними детей [5].

Очаги с проживающими в них больными без установленного бактериовыделения составили 53,5% (76 очагов), и в них находилось 99 (53,8%) детей.

Всем детям было проведено комплексное обследование, включающее постановку пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста; лучевое, в том числе при необходимости продольная рентген-томография или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), микробиологическое и лабораторные исследования.

По частоте, длительности контакта с больным туберкулезом, наличию или отсутствию у него бактериовыделения, а также с учетом его характера было сформировано 6 групп детей, у которых оценены результаты пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста с проведением их сравнительного анализа (табл. 1).

Описательная статистика изучаемых качественных признаков представлена процентными долями и их стандартными ошибками. Статистическая значимость различий определялась по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Данные о проведенных кожных тестах (Манту с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтест), установленные результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 1  
Критерии формирования групп детей по частоте, длительности контакта и характеристике источника туберкулезной инфекции (абс., %)

Группы	Характеристика контакта и источника туберкулезной инфекции	Число детей (абс., %)
I группа	Постоянный семейный контакт с больным, выделяющим МБТ с сохраненной чувствительностью к антибактериальным препаратам (АБП)	25 13,6±2,6%
II группа	Постоянный семейный контакт с больным, выделяющим МБТ с МЛУ	38 20,7±3,0%
III группа	Периодический, (гостевой) контакт с больным, выделяющим МБТ с сохраненной чувствительностью к АБП	8 4,3±1,7%
IV группа	Периодический, (гостевой) контакт с больным, выделяющим МБТ с МЛУ	14 7,6±2,0%
V группа	Постоянный семейный контакт с больным без бактериовыделения	75 40,8±3,7%
VI группа	Периодический, (гостевой) контакт с больным без бактериовыделения	24 13,0±2,6%

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, большинство детей, проживающих в семейных бактериальных очагах, где у источника инфекции выявлены МБТ, чувствительные к АБП (I гр.), отреагировали на постановку пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л положительным результатом – 88,0±6,5%. Отрицательные и сомнительные результаты составили 4,0±3,9% и 8,0±5,4% соответственно.

При оценке результатов Диаскинтеста у детей I группы было установлено, что более чем у половины из них (56,0±9,9%) он был отрицательным, и это значительно выше данных, приводимых в литературе для этой категории детей [4]. Сомнительный результат имел место у 24,0±8,5% детей, а положительный – у 20,0±8,0% контактных. При этом частота гиперергических реакций по пробе Манту с 2ТЕ ППД-Л и Диаскинтесту не имели статистически значимых различий: 8,0±5,4% и 12,0±5,6% соответственно ( $p>0,05$ ). У одного ребенка данной группы одновременно с обнаружением туберкулеза у матери был диагностирован активный туберкулезный процесс во внутригрудных лимфоузлах, что составило 4,0±3,9% от всех детей I группы или 1,6±0,9% от всех контактных. У остальных детей I группы результаты комплексного обследования с использованием пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л, Диаскинтеста и лучевых методов были расценены следующим образом: отсутствие инфицирования МБТ – 8,0±5,4%, наличие поствакцинальной аллергии – 12,0±6,5%, вираж туберкулиновой чувствительности – 20,0±8,0%, гиперчувствительность после ранее перенесенного виража – 4,0±3,9%; ранее инфицированными признаны 52,0±10,0% детей.

Анализ результатов обследования детей II группы выявил у них высокий удельный вес латентной туберкулезной инфекции. В этой группе положительная реакция на Диаскинтест имела место у 52,6±8,1% контактных, в том числе с гиперергическими результатами у 42,1±8,0%. Следует

отметить, что у детей II группы гиперергический результат по Диаскинтесту имел место значительно чаще, чем по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л (соответственно 42,1±8,0% против 23,7±6,9%); однако различия оказались статистически незначимыми ( $p>0,05$ ) ввиду малого количества наблюдений. Активный туберкулезный процесс диагностирован у двух детей данной группы (5,3±3,6%).

У остальных детей II группы на основании обследования была установлена поствакцинальная аллергия и отсутствие инфицирования МБТ – по 2,6±2,6%; сохраняющаяся гиперергия после перенесенного ранее виража – 21,1±6,6%; ранее инфицированными признано 26,3±7,1% детей. Особое внимание обращает на себя высокая доля детей с первичным инфицированием, то есть с виражом туберкулиновой чувствительности – 42,1±8,0%. Всем детям с гиперергическим результатом Диаскинтеста была проведена МСКТ, которая выявила у двух детей локальные изменения в легких, расцененные как активный специфический процесс; в остальных случаях при этом обследовании локальных изменений ни в легких, ни во внутригрудных лимфатических узлах обнаружено не было.

При сравнении результатов исследования детей I и II групп было установлено, что во II группе Диаскинтест был положительным в 1,5 раза чаще, чем в I (52,6±8,1% против 20,0±8,0%;  $p<0,01$ ), гиперергическая чувствительность после постановки Диаскинтеста наблюдалась почти в 4 раза чаще, чем в I (42,1±8,0% против 12,0±6,4%;  $p<0,001$ ), а вираж констатирован в 2,1 раза чаще (42,1±8,0% против 20,0±8,0%;  $p<0,05$ ). Следовательно, контактирование детей с больными выделителями МБТ с МЛУ достоверно чаще приводит к развитию латентной туберкулезной инфекции с высокой её активностью, что, во-первых, подтверждает повышенную контагиозность туберкулеза с МЛУ

Таблица 2

### Результаты внутрикожных тестов и комплексного обследования детей из очагов туберкулезной инфекции

Группы	Результаты пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л				Результаты Диаскинтеста				Результаты комплексного обследования детей из очагов					
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный		Отрицательный	Сомнительный	Положительный		Не инфицированные МБТ	Поствакцинальная аллергия	Вираж	Гиперергия после ранее перенесенного виража	Тубифицирование ранее	Активный туберкулез
			до 17 мм	гипер-проба			до 15 мм	гипер-проба						
I гр. nI=25	1 4,0±3,9	2 8,0±5,4	20 80,0±8,0	2 8,0±5,4	14 56,0±9,9	6 24,0±8,5	2 8,0±5,4	3 12,0±6,5	2 8,0±5,4	3 12,0±6,5	5 20,0±8,0	1 4,0±3,9	13 52,0±10,0	1 4,0±3,9
II гр. nII=38	2 5,3±3,6	1 2,6±2,6	26 68,4±7,5	9 23,7±6,9	15 39,5±7,9	3 7,9±4,4	4 10,5±5,0	16 42,1±8,0	1 2,6±2,6	1 2,6±2,6	16 42,1±8,0	8 21,1±6,6	10 26,3±7,1	2 5,3±3,6
III гр. nIII=8	-	1 12,5±11,7	7 87,5±11,7	-	6 75,0±15,3	1 12,5±11,7	1 12,5±11,7	-	-	5 62,5±17,1	-	-	2 25,0±15,3	1 12,5±11,7
IV гр. nIV=14	1 7,1±6,9	-	13 92,9±6,7	-	8 57,1±13,2	2 14,3±9,4	2 14,3±9,4	2 14,3±9,4	1 7,1±6,9	3 14,3±9,4	21,4±11,0	2 14,3±9,4	6 42,9±13,2	-
V гр. nV=75	10 13,3±3,9	2 2,7±1,9	63 84,0±4,2	-	60 80,0±4,6	6 8,0±3,1	7 9,3±3,4	2 2,7±1,9	8 10,7±3,6	19 25,3±5,0	5 6,7±2,9	2 2,7±1,9	41 54,6±5,7	-
VI гр. nVI=24	4 16,7±7,6	2 8,3±5,6	18 75,0±8,8	-	23 95,8±4,1	1 4,2±4,1	-	-	6 25,0±8,8	4 16,7±7,6	1 4,2±4,1	-	13 54,1±10,2	-
Итого N=184	18 9,8±2,2	8 4,3±1,5	147 79,9±3,0	11 6,0±1,7	126 68,5±3,4	19 10,3±2,2	16 8,7±2,1	23 12,5±2,4	18 9,8±2,2	34 18,5±2,9	30 16,3±2,7	13 7,1±1,9	85 46,1±3,7	4 2,2±1,1
$P_{\text{ит}}$									<0,001			<0,05	<0,05	

Примечание: \* – приведены статистически значимые различия.

возбудителя, а во-вторых, наиболее высокую опасность очага с МЛУ МБТ в плане заболевания контактных. Следует также отметить, что во II группе удельный вес детей с сохраняющейся гиперергией после ранее перенесенного виража в 5,3 раза выше, чем в I группе ( $21,1 \pm 6,6\%$  против  $4,0 \pm 3,9\%$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о сохраняющейся активности латентной туберкулезной инфекции у каждого 5-го ребенка, контактирующего с больным, выделяющим МБТ с МЛУ.

В III группе положительная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л имела место в  $87,5 \pm 11,7\%$  при этом не было зафиксировано ни одного гиперергического результата. Диаскинтест дал отрицательный результат в  $75,0 \pm 15,3\%$ , положительный – в  $12,5 \pm 11,7\%$ ; при этом, как и по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л, гиперергических результатов не было. Однако, несмотря на это, у одного ребенка выявлена локальная форма первичного туберкулеза ( $12,5 \pm 11,7\%$ ). Поствакцинальная аллергия установлена у  $62,5 \pm 17,1\%$ ; ранее инфицирование МБТ констатировано у  $25,0 \pm 15,3\%$ .

В IV группе имел место самый высокий, по сравнению с другими группами, удельный вес положительного результата по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л ( $92,9 \pm 6,7\%$ ), но, как и в III группе, не было ни одного случая её гиперергического результата. По Диаскинтесту  $14,3 \pm 9,4\%$  детей имели гиперергическую пробу, что свидетельствовало о наличии у них активной туберкулезной инфекции, однако последующее МСКТ не выявило у этих детей локальных форм туберкулезного процесса. Следует отметить, что частота виража туберкулиновой чувствительности в IV группе детей была практически такой же, как в I группе (соответственно  $21,4 \pm 11,0\%$  и  $20,0 \pm 8,0\%$ ). На основании полученных данных мы пришли к заключению, что по степени эпидемиологической опасности периодический контакт с больным, выделяющим МБТ с МЛУ, можно приравнять к семейному контакту с бактериовыделителем МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью к АБП. Следовательно, в данном случае нельзя недооценивать значимость периодического контакта, ибо она высока в плане риска развития туберкулеза, что требует выполнения таких же профилактических мероприятий, как и при постоянном семейном контакте.

В V группе положительные реакции на туберкулин выявлены у  $84,0 \pm 4,2\%$  детей, при этом гиперергическая чувствительность не зафиксирована ни в одном случае. На препарат Диаскинтест положительные реакции наблюдались в  $12,0 \pm 3,8\%$ , в том числе с гиперергической чувствительностью – в  $2,7 \pm 1,9\%$ . Все случаи виража туберкулиновой чувствительности в этой группе имели место в очагах с неудовлетворительными жилищно-бытовыми условиями, с низким материальным уровнем семьи, а также с отсутствием регулярного обследования и лечения взрослого больного, отказа от контролируемого лечения ребенка в санаторном детском учреждении. Следовательно, семейный контакт с больным туберкулезом без бактериовыделения приобретает повышенную эпидемиологическую опасность либо в неудовлетворительных условиях проживания, либо при нарушении проведения лечебно-профилактических мероприятий, либо при сочетании того и другого.

В VI группе положительный результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л имел место у  $75,0 \pm 8,8\%$  при отсутствии случаев гиперергической чувствительности. Следует отметить, что в этой группе наблюдался самый высокий процент отрицательной реакции на Диаскинтест –  $95,8 \pm 4,1\%$  при отсутствии положительных результатов. В этой группе отмечался и самый высокий, по сравнению с другими группами, процент неинфицированных МБТ детей ( $25,0 \pm 8,8\%$ ), а также самая низкая доля детей с виражом туберкулиновой чувствительности ( $4,2 \pm 4,1\%$ ) и эта группа очагов является наименее эпидемиологически опасной.

#### Заключение

Таким образом, по результатам проведенного анализа установлено, что наивысшую эпидемиологическую опасность представляет постоянный семейный контакт с больным, выделяющим МБТ с МЛУ, что подтверждается высоким удельным весом виража туберкулиновой чувствительности ( $42,1\%$ ), доказывающим факт первичного инфицирования МБТ детей, проживающих в очаге, а также высоким удельным весом гиперергических результатов при постановке Диаскинтеста ( $42,1\%$ ), свидетельствующим об активности латентной туберкулезной инфекции. Эпидемиологическую опасность периодического контакта с больным, выделяющим МБТ с МЛУ, можно приравнять к таковой постоянного семейного контакта с больным, выделяющим МБТ с сохраненной чувствительностью к АБП, что подтверждается одинаковым удельным весом виража туберкулиновой чувствительности (соответственно  $21,4\%$  и  $20,0\%$ ), а также гиперергического результата Диаскинтеста (соответственно  $14,3\%$  и  $12,0\%$ ). Семейный контакт с больным туберкулезом без бактериовыделения приобретает повышенную эпидемиологическую опасность либо при неудовлетворительных условиях проживания, либо при нарушении проведения лечебно-профилактических мероприятий в очаге, либо в случае сочетания обоих факторов. Во всех 4-х случаях выявленного активного туберкулеза дети не были изолированы из очагов туберкулезной инфекции, превентивное лечение им проводилось амбулаторно ввиду отказа родителей от их санаторного лечения, а следовательно, не было контролируемым. Полученные данные необходимо использовать при планировании профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции.

#### Литература

1. Аксёнова В.А. Туберкулез у детей и подростков / Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с.
2. Ароян А.Р., Герасимов П.Н., Подкопаева Т.Г., Посухова И.В., Хусамова Р.Р., Плеханова М.А. Проблемы профилактики туберкулеза у детей и подростков // Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным туберкулезом в современных условиях: материалы научно-практической конференции. – Омск, 2013. – Ч. 1. – С. 94-97.
3. Белова Е.В., Стаханов В.А. Совершенствование диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе рекомбинантных белков *Mycobacterium tuberculosis* в первичном звене здравоохранения // Здоровье и образование в XX веке: сборник научных статей и тезисов XII международного конгресса. – М., 2011. – С. 294.

4. Белогорцева О.И., Стополянский А.В., Доценко Я.И., Отрошенко А.А., Макаренко И.А. Применения внутрикожных тестов для диагностики инфицирования МБТ детей из тубконтакта // XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Казань, 2013. — С. 269-270.

5. Кавтарашвили С.М., Мадасова В.Г., Аксёнова В.А. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». — СПб., 2012. — С. 414-416.

6. Колесник Н.С. Характеристика очагов инфекции и влияние контакта на развитие туберкулеза у детей и подростков // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». — СПб., 2012. — С. 343-346.

7. Корецкая Н.М. Заболеваемость туберкулезом и динамика ее структуры у детей Красноярского края // Сибирское медицинское обозрение. — 2013. — № 3. — С. 63-67.

8. Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Стахеева Л.Б. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 19-22.

9. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Синчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 20-25.

10. Старшинова А.А., Довгальюк И.Ф. Алгоритм диагностики туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с учетом факторов риска // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». — СПб., 2012. — С. 66-68.

11. Туберкулез в Российской Федерации 2011г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2013. — 280 с.

12. Шурыгин А.А., Бармина Н.А., Варанкина А.А., Шабалина Ю.А. Эпидемиологические особенности очагов туберкулезной инфекции // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». — СПб., 2012. — С. 230-231.

#### References

1. Aksyonova V.A. Tuberculosis in children and teen-agers / Tutorial. — М.: GEOTAR Media 2007. — P. 272.

2. Aroyan A.R., Gerasimov P.N., Podkopayeva T.G., Pochukhova, Khusamova R.R., Plekhanova M.A.. Problems in the prevention of tuberculosis in children and teen-agers // Actual problems of medical care for tuberculosis patients in modern conditions: Articles of the scientific-practical conference. — Omsk 2013. — С. 1. — P. 94-97.

3. Belova E.V., Stakhanov V.A. Improving the diagnosis of tuberculosis infection in children and teen-agers based on recombinant proteins Mycobacterium tuberculosis in primary care // Health and Education in the XX century: collection of scientific articles and abstracts XII International Congress. — М., 2011. — P. 294.

4. Belogotseva O.I., Stopolyanskiy A.V., Dotsenko Ya.I., Otroschenko A.A., Makarenko I.A. Applications of intradermal tests for the diagnosis of infection of children from tubcontact // XXIII National Congress on Respiratory Diseases. — Kazan 2013. — P. 269-270.

5. Kavtarashvili S.M., Madasov V.G., Aksyonova V.A. Drug-resistant tuberculosis in children and adolescents from the hotbeds of tuberculosis infection // Actual problems and prospects of development of anti-TB care in the Russian Federation: articles of the 1st Congress of the Association «National Association of TB specialists». — St. Petersburg, 2012. — P. 414-416.

6. Kolesnik N.S. Characteristics of centers of an infection and the impact of contact on the development of tuberculosis in children and adolescents // Actual problems and prospects of development of anti-TB care in the Russian Federation: proceedings of the 1st Congress of the Association «National Association of TB specialists». — St. Petersburg., 2012. — P. 343-346.

7. Koretskaya N.M. Incidence of tuberculosis and the dynamics of its structure in children ofKrasnoyarsk Region // Siberian Medical Review. — 2013. — № 3. — P. 63-67.

8. Ovsyankina E.S., Kobulashvili M.G., Gubkina M.F., Panova L.V, Stakheeva L.B. Factors determining the development of tuberculosis in children // Tuberculosis and Lung Disease. — 2009. — № 11. — P.19-22.

9. Slogatskaya L.V., Litvinov V.I., Kotchetkov Ya.A., Sinchikhina O.Yu. Possibility of a new skin test "Diaskintest" in the diagnosis of tuberculosis infection in children // Problems of diagnosis in pediatrics. — 2011. — Vol. 3, № 2. — P. 20-25.

10. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Algorithm for the diagnosis of tuberculosis in children from the family hearth infection taking into account risk factors // Actual problems and prospects of development of anti-TB services in the Russian Federation: materials of the 1st Congress of the Association «National Association of TB specialists». — St. Petersburg, 2012. — P. 66-68.

11. Tuberculosis in the Russian Federation 2011. Analytical review of the statistics used in the Russian Federation and in the world. — М., 2013. — 280 p.

12. Shurygin A.A., Barmina N.A., Varankina A.A., Shabalina Yu.A., Epidemiological features of tuberculous infection foci // Actual problems and prospects of development of anti-TB care in the Russian Federation: materials of the 1st Congress of the Association «National Association of TB specialists». — St. Petersburg2012. — P. 230-231.

#### Сведения об авторах

Корецкая Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660042, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2617682; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

Большакова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660042, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2617682; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

Загоруйко Оксана Викторовна – фтизиатр КГУЗ Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 2.

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Мира, г. 20; тел. 8(391)2270235.

Логунова Наталья Анатольевна – фтизиатр КГУЗ Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 2.

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Мира, г. 20; тел. 8(391)2270235.

© ЯРКОВА Н. А., СОЛОВЬЯНОВА Е. Н., ФИЛИНА Л. В., ЗЛОБИН М. В., МОРОЗОВ Д. Н., ГОРЮШИН П. А.

УДК 616.61-002-07

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. А. Яркова, Е. Н. Соловьянова, Л. В. Филина, М. В. Злобин, Д. Н. Морозов, П. А. Горюшин  
ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. Б. Е. Шахов; кафедра госпитальной терапии имени В. Г. Вогралика, зав. – д. м. н., проф. Н. Н. Боровков.

**Цель исследования.** Изучить распространенность сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов у больных хронической болезнью почек (ХБП) по данным регионального регистра Нижегородской области.

**Материалы и методы.** Обследовано 1051 пациентов ХБП, по результатам обращаемости к нефрологам Областной клинической больницы и Городского нефрологического центра в период с 2008 по 2013 гг. Всем больным было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Полученные сведения обобщались и заносились в единый регистр больных ХБП по Нижегородской области. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью «Statistica v. 7.0».

**Результаты.** По данным нашего исследования, СД 2 и СД 1 в Нижегородской области стоят на третьем и пятом местах среди всех причин, приводящих к ХБП. Основная часть (72,9 %) всех обследованных пациентов СД имеет ХБП 2 стадии. Нами было отмечено, что пик частоты микроальбуминурии приходится после 5 лет длительности заболевания и составляет 37,2 % при СД 1, 43,6 % при СД 2. Пик протеинурии наблюдается после 10 лет, как при СД 1 (36,4 %), так и при СД 2 (42,6 %), который остается повышенным последующие годы наблюдений.

**Заключение.** Сахарный диабет занимает лидирующее место в структуре причин ХБП наравне с хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом. Ежегодная диспансеризация и реализация программ скрининга больных СД позволят выявить осложнения на более ранних стадиях и начать своевременное лечение, что существенно увеличит продолжительность жизни больных и ее качество.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, регистр, сахарный диабет.

## THE PREVALENCE OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ACCORDING TO REGIONAL REGISTER OF NOVGOROD REGION

N. A. Yarkova, E. N. Solovyanova, L. V. Filina, M. V. Zlobin, D. N. Morozov, P. A. Goryushin  
Nizhny Novgorod State Medical Academy

*The aim of the study is to investigate the prevalence of diabetes mellitus (DM) type 1 and 2 in patients with chronic kidney disease (CKD), according to the regional register of the Novgorod region.*

**Materials and Methods.** We examined 1051 patients with CKD, the results of negotiability to nephrologists Regional Clinic of Nephrology and the City center during the period from 2008 to 2013. All patients underwent clinical and laboratory and instrumental studies. The findings summarized and recorded in a single register of patients with CKD in the Novgorod region. Statistical analysis was performed with «Statistica v. 7.0».

**Results.** According to our research, type 2 and type 1 in the Novgorod region are on the third and fifth among all causes of CKD. The main part (72.9 %) of all patients studied diabetes has CKD stage 2. We noted that the peak frequency of microalbuminuria account after 5 years of disease duration and is 37.2 % for type 1, 43.6 % in type 2. Peak proteinuria observed after 10 years as at 1 diabetes (36.4 %) and in type 2 (42.6 %), which remained elevated during subsequent observations.

**Conclusion.** Diabetes mellitus is a leader among the causes of CKD par with chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis. Annual medical examination and implementation of screening programs will identify patients with diabetes complications at earlier stages and begin early treatment that will significantly increase the life expectancy of patients and their quality.

**Key words:** chronic kidney disease, register diabetes.

## Введение

В течение последних лет во всех странах мира отмечается стремительный рост больных сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП). Эти две большие медицинские проблемы тесно связаны между собой, поскольку диабет занял лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии [2,6]. По данным литературы, риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных СД в 25 раз выше по сравнению с лицами без диабета [8]. Первым признаком поражения почек при СД, как правило, является наличие микроальбуминурии (МАУ). Микроальбуминурия развивается у 20-40% пациентов через 10-15 лет длительности СД. Макроальбуминурия или протеинурия, поражает, в свою очередь, до 40% больных СД при длительности диабета 15-20 лет [3,4,5,7]. С развитием макроальбуминурии, при отсутствии адекватной терапии, фильтрационная функция почек прогрессивно снижается со скоростью 10-12 мл/мин/год, что в конечном итоге, приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5]. Ежегодное прогрессирование к каждой последующей стадии поражения почек: нормоальбуминурия → микроальбуминурия → протеинурия → ХПН наблюдается в среднем в 2-3% случаев в год [5,7,9,12,14]. Изучение распространенности СД у больных хронической болезнью почек (ХБП) является крайне важным для проведения своевременного эффективного лечения и возможно снижения темпов прогрессирования поражений почек у данной категории больных.

Цель исследования: изучить распространенность СД 1 и 2 типов у больных ХБП по данным регионального регистра Нижегородской области.

## Материалы и методы

Проанализированы данные амбулаторных карт пациентов, которые обратились к нефрологам Областной клинической больницы (ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»), Городского нефрологического центра (ГБУЗ ГКБ № 33, г. Нижний Новгород), а также данные отдельных скрининговых исследований с целью выявления нарушения функции почек у больных основных групп риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст). Полученные сведения обобщались и заносились в единый регистр больных ХБП по Нижегородской области, работа над которым ведется с 2008 г. За последние пять лет зарегистрировано 1051 случаев ХБП (472 мужчин и 579 женщин), средний возраст составил 64,98 [59;72 лет].

Диагноз СД типов 1 и 2 и степень компенсации углеводного обмена устанавливались согласно Национальным стандартам по диагностике и лечению сахарного диабета [1]. Определение стадий ХБП в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось согласно рекомендациям Национального почечного фонда США 2002 г. [10, 11].

Всем больным было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Уровень креатинина определяли в плазме крови по методу, основанному

на реакции Яффе, с использованием диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум», г. Санкт - Петербург (Россия), мочевины с помощью диагностического набора «Диаком Н» на анализаторе «Stat Fax 3300» (Awareness Technology, США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с помощью стандартных формул Cockcroft-Gault и MDRD [13,15].

Для верификации диагноза диабетической нефропатии исследовалась утренняя моча на микроальбуминурию турбометрическим методом на автоматическом анализаторе «Chem Well» (США) с использованием диагностического набора «Microalbumin», США. Нормальным считали показатель ниже 20 мг/л. Как микроальбуминурию расценивали результат от 21 до 200 мг/л, как протеинурию (ПУ) концентрацию выше 200 мг/л.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью «Statistica v. 7,0». При описании количественных переменных применялись медианы, 25-й и 75-й перцентили (Me [25p;75p]). Качественные признаки представлены абсолютными значениями, через дробь указаны процентные доли и стандартные ошибки долей ( $P \pm m\%$ ). О статистической значимости межгрупповых различий судили по критерию  $\chi^2$  для качественных признаков. Статистическим значимым для всех показателей считался критерий достоверности  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В ходе проведенного обследования, изучения амбулаторных карт и другой медицинской документации у пациентов были выявлены следующие причины развития ХБП. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, среди причин развития ХБП лидируют хронический гломерулонефрит ( $28 \pm 3,1\%$ ) и хронический пиелонефрит ( $19,1 \pm 1,8\%$ ), СД типа 2 занимает третье место в структуре ХБП, что составляет  $15,6 \pm 1,4\%$ , а СД типа 1 на пятом месте ( $6,5 \pm 0,81\%$ ) от общего количества больных ( $n = 1051$ ). Анализируя данные регистра больных ХБП за 5 лет, можно отметить, что до 2012 года СД типа 2 был на четвертом месте, а СД типа 1 на шестом по частоте встречаемости. Рост заболеваемости СД в последнее время сравнивают с глобальной эпидемией XXI века. [5], что заставляет совершенствовать методы ранней диагностики и профилактики нарушений углеводного обмена. Известно, что в возрасте 40 лет и старше риск развития СД существенно возрастает. Диспансеризация лиц в возрасте 40 лет и старше — это одно из важных направлений в решении проблемы ранней диагностики не только СД, но ряда других хронических неинфекционных заболеваний.

С учетом цели настоящего исследования, мы считали целесообразным изучить частоту встречаемости СД в зависимости от стадии ХБП. Распределение больных СД типов 1 и 2 по стадиям ХБП с учетом пола и возраста представлено в табл. 2.

Таблица 1

**Причины хронической болезни почек в зависимости от стадии  
(по данным регионального регистра Нижегородской области)**

Нозология	ХБП СКФ (>90)	ХБП СКФ (60-89)	ХБП СКФ (30-59)	ХБП СКФ (15-29)	ХБП СКФ (<15)
Хронический гломерулонефрит (n=295)		223/21,2%	37/3,5%	29/2,75%	6/0,57%
Хронический пиелонефрит (n=201)		128/12,1% (30/2,8%)*	43/4,09% (13/1,2%)*	25/2,37%	5/0,47%
Сахарный диабет типа 2 (n=164)	1/0,095%	118/11,2%	25/2,37%	15/1,4%	5/0,47%
Поликистоз (n=72)		52/4,9%	7/0,66%	9/0,85%	4/0,38%
Сахарный диабет типа 1 (n=69)		52/4,9%	13/1,23%	4/0,38%	
Мочекаменная болезнь (n=45)		40/3,8%	2/0,19%	3/0,28%	
Гипертоническая нефропатия, n=42		27/2,56%	4/0,38%	9/0,85%	2/0,19%
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (n=30)		21/1,99%	7/0,66%		2/0,19%
Подагра (n=21)		15/1,42%	3/0,28%	2/0,19%	1/0,095%
Двусторонний гидронефроз (n=18)		17/1,61%		1/0,095%	
Заболевания суставов: ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева (n=16)		12/1,14%	1/0,095%	2/0,19%	1/0,095%
Амилоидоз (n=16)		12/1,14%	1/0,095%	3/0,28%	
Ишемическая нефропатия (n=16)		15/1,42%	1/0,095%		
Единственная почка (n=13)		4/0,38%	5/0,47%	2/0,19%	2/0,19%
Аномалии развития почек (n=9)		4/0,38%	2/0,19%	2/0,19%	1/0,095%
Системная красная волчанка (n=9)		8/0,76%	1/0,095%		
Множественная миелома (n=7)		5/0,47%	1/0,095%		1/0,095%
С-г мочевого пузыря, рак почки (n=7)		7/0,66%			
Геморрагический васкулит (n=1)		1/0,095%			

Примечание: \* в скобках указано количество пациентов, у которых был выявлен хронический пиелонефрит единственной почки.

Таблица 2

**Распределение больных сахарным диабетом типов 1 и 2  
по стадиям ХБП с учетом возраста и пола (n=233)**

Показатель		ХБП стадия 1 (СКФ >90)	ХБП стадия 2 (СКФ 60-89)	ХБП стадия 3 (СКФ 30-59)	ХБП стадия 4 (СКФ 15-29)	ХБП стадия 5 (СКФ <15)
Сахарный диабет типа 1 (n=69)	Средний возраст, лет	-	46,7 [40;55]	45,3 [39;52]	37,2 [25;49]	-
	Женщин, чел.	-	27/39,1±1,7%	10/ 14,49±1,2%	3/4,3±0,4%	-
	Мужчин, чел.	-	25/ 36,2±1,8%	3/4,3±0,41%	1/1,44±0,2%	-
Сахарный диабет Типа 2 (n=164)	Средний возраст, лет	57,0	64,68 [57;70]	64,7 [58;69,5]	66,8 [61;74]	66,4 [64,72]
	Женщин, чел.	-	73/44,5±2,1%	21/12,8±2,3%	11/ 6,7±0,9%	3/ 1,82±0,3%
	Мужчин, чел.	1/0,6±0,05%	45/27,4±1,3%	4/2,4±0,6%	4/2,4±0,6%	2/ 1,2±0,1%
Общее количество пациентов		1 (0,4±0,078%)	170 (72,9±3,5%)	38 (16,3±1,7%)	19 (8,1±1,2%)	5 (2,1±0,4%)

Примечание: \*СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

По данным настоящего исследования, основная часть (170 из 233 человек) пациентов СД имела 2-ю стадию ХБП и составила 72,9±3,5%. В 16,3±1,7% случаев была зарегистрирована ХБП 3-й стадии, 8,1±1,2% – ХБП 4 стадии и 5 стадия встречалась у 2,1±0,4% пациентов СД типов 1 и 2. Данный факт можно объяснить тем, что основным маркером ХБП является микроальбуминурия, а иногда и протеинурия. По данным ряда исследований, альбуминурия является первым признаком почечной патологии или предиктором нарушения функционального состояния почек при СД [7,9,12,14]. Повышение экскреции белка с мочой и снижение СКФ

зачастую являются взаимосвязанными факторами. Когда при обследовании больного СД выявляется повышенная экскреция альбумина с мочой, то, как правило, фильтрационная способность почек оказывается ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а иногда ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что в свою очередь свидетельствует о 2 или 3 стадии ХБП соответственно. Многие исследователи отмечают, что высокая распространенность микроальбуминурии и протеинурии зависят в первую очередь от длительности СД [3,5]. На рис. 1 и 2 представлена распространенность микроальбуминурии и протеинурии у больных СД с учетом длительности заболевания.

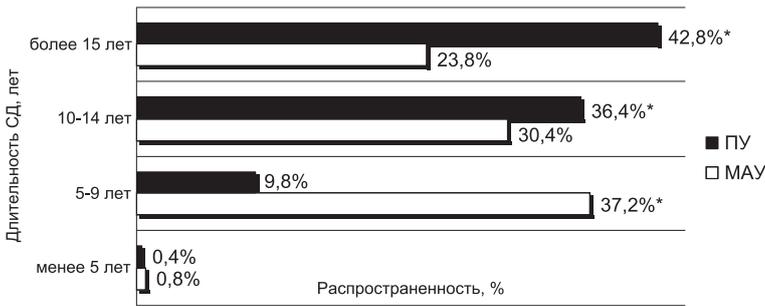


Рис. 1. Распространенность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ) с учетом длительности СД типа 1.

Примечание: \*  $p < 0,05$  %.

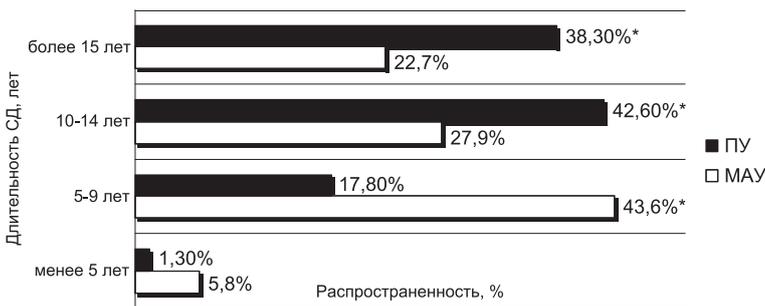


Рис. 2. Распространенность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ) с учетом длительности СД типа 2.

Примечание: \*  $p < 0,05$  %.

Анализируя регистр больных ХБП, мы отметили, что пик частоты микроальбуминурии, по сравнению с протеинурией, приходится после 5 лет длительности заболевания и составляет  $37,2 \pm 2,3\%$  ( $\chi^2 = 54,07$ ,  $p < 0,001$ ) при СД типа 1, и  $43,6 \pm 2,6\%$  ( $\chi^2 = 46,7$ ,  $p < 0,005$ ) при СД типа 2. Статистически значимый пик протеинурии наблюдается после 10 лет длительности заболевания, как при СД 1 ( $36,4 \pm 1,9\%$ ,  $\chi^2 = 36,6$ ,  $p < 0,001$ ), так и при СД типа 2 ( $42,6 \pm 3,7\%$ ,  $\chi^2 = 48,9$ ,  $p < 0,0001$ ) и сохраняется повышенным последующие годы наблюдений, по сравнению с микроальбуминурией. Некоторое снижение частоты выявления микроальбуминурии после 10 лет (при СД типа 1: 10-15 лет –  $30,4 \pm 2,5\%$  и более 15 лет –  $23,8 \pm 1,9\%$ ; при СД типа 2: 10-15 лет –  $27,9 \pm 1,7\%$  и более 15 лет –  $22,7 \pm 1,8\%$  соответственно) можно объяснить тем, что увеличивается доля больных с протеинурией, что свидетельствует о недостаточно эффективном или несвоевременно проведенном лечении обратимых стадий нефропатии. Полученные нами данные по распространенности микроальбуминурии и протеинурии у больных СД типа 2 отличаются от результатов исследования О. В. Масловой с соавт. (2009) по изучению распространенности альбуминурии у больных СД типов 1 и 2. В данном исследовании было установлено, что у больных СД типа 2 имеется два пика в увеличении частоты микроальбуминурии: после 5 и 14 лет длительности заболевания, а рост протеинурии был постепенным и наблюдался у обследованных пациентов после 20 лет [3]. Различия в полученных данных можно объяснить тем, что за последние годы, с одной стороны улучшилось выявление диабетической нефропатии, благодаря

программам скрининга больных СД или групп риска, включенным в соответствующие Национальные рекомендации [1]. С другой стороны, остается большой процент пациентов, у которых поражения почек протекают бессимптомно и регистрируются на поздних, необратимых стадиях диабетической нефропатии. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения факторов прогрессирования ХБП, выделения групп риска по развитию ХБП для последующей превентивной терапии.

### Заключение

Сахарный диабет занимает лидирующее место в структуре причин развития ХБП наравне с хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом. По данным регионального регистра Нижегородской области, СД типа 2 и СД типа 1 стоят на третьем и пятом местах соответственно. Основная часть ( $72,9 \pm 3,5\%$ ) всех обследованных нами пациентов СД имеет 2-ю стадию ХБП. При анализе регистра больных ХБП, нами отмечено, что пик выявления микроальбуминурии наблюдается после 5 лет, а пик протеинурии после 10 лет длительности СД. Ежегодная диспансеризация больных СД и реализация программ их скрининга позволяют выявить осложнения заболевания на более ранних стадиях и начать своевременное лечение. Это позволит существенно увеличить продолжительность жизни больных и ее качество.

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск). – М., 2013. – С. 45-52.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 186 с.
3. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Казаков И.В., Викулова О.К., Сухарева О.Ю., Мартынов С.А., Трубицина Н.П. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 48-51.
4. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 45-49.
5. Шестакова М.В. Современное понятие «Хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 4-7.
6. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с.
7. Cederholm J., Eliasson B., Morange S., Portugal H. For the steering committee of the Swedish National Diabetes Register. Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2005. – Vol. 67, № 3 – С. 258-266.

8. Donnelly R., Emslie-Smith A.M. Vascular complication of diabetes // *BMJ*. – 2000. – Vol. 15 (320). – P. 1062-1066.

9. Jermendy G., Ruggenti P. Preventing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes // *Diabetes/Metabolism*. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 100-110.

10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49 (Suppl. 2). – P. 1-180.

11. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1-286.

12. Parving H-H., Lewis J.B., Beauvieux M.C., Rigalleau V. DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global prespective // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 11. – P. 2057-2063.

13. Pierrat A., Gravier E., Saunders C., Viberti, G. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64, № 4. – P. 1425-1436.

14. The Diabetes Control and Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes control and Complications Trial // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47, № 9. – P. 1703-1720.

15. Vervoort G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1909-1913.

### References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus (6th edition). – M., 2013. – P. 45-52.

2. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. – Moscow: ООО «Medical Information Agency», 2011. – P. 186.

3. Maslova O.V., Suntsov Yu. I., Shestakova M.V., Kazakov I.V., Vikulova O.K., Sukhareva O.Yu., Martynov S.A., Trubitsina N.P. The prevalence of renal disease in diabetes mellitus type 1 and 2 in the Russian Federation // *Diabetes*. – 2009. – № 4. – P. 48-51.

4. Shestakova M.V. Diabetes and chronic kidney disease: the modern diagnosis and treatment // *Bulletin of Medical Sciences*. – 2012. – № 1. – P. 45-49.

5. Shestakova M.V. The modern notion of «Chronic kidney disease»: methods of diagnosis, clinical relevance // *Diabetes*. – 2008. – № 2. – P. 4-7.

6. Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes and chronic kidney disease. – Moscow: ООО «Medical Information Agency», 2009. – P. 482.

7. Cederholm J., Eliasson B., Morange S., Portugal H. For the steering committee of the Swedish National Diabetes Register. Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2005. – Vol. 67, № 3 – C. 258-266.

8. Donnelly R., Emslie-Smith A.M. Vascular complication of diabetes // *BMJ*. – 2000. – Vol. 15 (320). – P. 1062-1066.

9. Jermendy G., Ruggenti P. Preventing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes // *Diabetes/Metabolism*. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 100-110.

10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49 (Suppl. 2). – P. 1-180.

11. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1-286.

12. Parving H-H., Lewis J.B., Beauvieux M.C., Rigalleau V. DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global prespective // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 11. – P. 2057-2063.

13. Pierrat A., Gravier E., Saunders C., Viberti, G. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64, №4. – P. 1425-1436.

14. The Diabetes Control and Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes control and Complications Trial // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 47, № 9. – P. 1703-1720.

15. Vervoort G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1909-1913.

### Сведения об авторах

*Яркова Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии имени В. Г. Вогралика ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ.*

*Адрес: 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; тел. (831) 4389136; e-mail: n.yarkova@mail.ru.*

*Соловьянова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии имени В. Г. Вогралика ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ.*

*Адрес: 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; тел. (831) 4389136; e-mail: elenas-nn@mail.ru.*

*Филина Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии имени В. Г. Вогралика ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ.*

*Адрес: 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; тел. (831) 4389136; e-mail: filina@mail.ru.*

*Злобин Максим Валерьевич – студент 6 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ.*

*Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1; тел. деканата лечебного факультета: (831) 439-08-69; e-mail: m.zlobin@mail.ru.*

*Морозов Дмитрий Николаевич – студент 6 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ.*

*Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1; тел. деканата лечебного факультета: (831) 4390869; e-mail: moroz.d@yandex.ru.*

*Горюшин Павел Александрович – студент 6 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ.*

*Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1; тел. деканата лечебного факультета: (831) 4390869; e-mail: pav.gor@mail.ru.*

# Вопросы практического здравоохранения



© МИНОРАНСКАЯ Н. С.

УДК 616.98:579.834.114-036.1-07

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОБОРРЕЛИОЗА

Н. С. Миноранская

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра инфекционных болезней  
и эпидемиологии с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Е. П. Тихонова.

**Целью исследования.** Определение дифференциально-диагностических клинических проявлений нейроборрелиоза при моноинфекции острого иксодового клещевого боррелиоза и в сочетании с клещевым энцефалитом.

**Материалы и методы.** Обследовано 169 пациентов с нейроборрелиозом. Клинический диагноз подтверждался выявлением специфических антител классов IgM и IgG и обнаружением ДНК боррелий в ликворе.

**Результаты.** Для моноинфекции характерны менингиты (45,5 %), монопарезы (35,5 %) и мононевриты (15,5 %); для микст-инфекции – серозные менингиты (17,7 %), менингоэнцефалиты (13,9 %) и полирадикулоневриты (32,9 %). Молекулярно-генетические методы диагностики позволили лишь в 58,2 % случаев установить этиологию заболевания.

**Заключение.** Нейроборрелиоз характеризуется полиморфизмом поражения центральной и периферической нервной системы, и чаще сопровождается безэритемную форму болезни и ее сочетание с клещевым энцефалитом.

**Ключевые слова:** иксодовый клещевой боррелиоз, нейроборрелиоз, менингит, менингоэнцефалит, полирадикулоневрит.

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF NEUROBORRELIOSIS

N. S. Minoranskaya

Krasnoyarsk state medical university named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

*The aim of the study is determination of differential diagnostic clinical manifestations of acute neuroborreliosis at mono-infection Ixodes tick-borne borreliosis in conjunction with tick-borne encephalitis.*

**Materials and Methods.** We examined 169 patients with neuroborreliosis. The clinical diagnosis was confirmed by detection of specific antibodies of the IgM and IgG and detection of Borrelia DNA in the cerebrospinal fluid.

**Results.** The mono-infection is characterized by meningitis (45.5 %), monoparesis (35.5 %) and mononeuritis (15.5 %); the mixed infection is characterized by serous meningitis (17.7 %), meningoencephalitis (13.9 %) and polyradiculoneuritis (32.9 %). Molecular genetic diagnostic methods allowed only in 58.2 % of cases to establish the etiology of the disease.

**Conclusion.** Neuroborreliosis characterized polymorphism lesion of the central and peripheral nervous system, and often accompanies with non-erythema form of the disease and its combination with tick-borne encephalitis.

**Key words:** Ixodes tick-borne Lyme disease, neuroborreliosis, meningitis, meningoencephalitis polyradiculitis.

### Введение

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) представляют собой группу этиологически сходных природно-очаговых трансмиссивных заболеваний, для которых характерен полиморфизм клинической симптоматики, медленный антителогенез и склонность к хроническому течению инфекционного процесса [2]. Многообразие клинических форм ИКБ отчасти обусловлено гетерогенностью возбудителя болезни – *Borrelia burgdorferi*. Известно, что поражение кожных покровов сопряжено с инфицированием *B. burgdorferi sensu afzelii*, патология опорно-двигательного аппарата – с *B. burgdorferi sensu stricto*, неврологические проявления – с *B. burgdorferi sensu garinii* [1,4,5,12].

Нейроборрелиоз – одно из клинических проявлений ИКБ, которое может регистрироваться на различных стадиях заболевания, и протекать с преимущественным поражением центральной (ЦНС) и периферической (ПНС)

нервной системы. Способность боррелий к диссеминации и длительной персистенции в организме человека объясняет развитие глубоких поражений нервной системы как в острый период ИКБ, так и при хроническом течении заболевания, которые нередко становятся причиной инвалидности лиц молодого трудоспособного возраста [8,10].

Важная роль в патогенетических механизмах нейроборрелиоза отводится проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При поражении эндотелия капилляров и прекапилляров ГЭБ в сыворотке крови появляются нейроспецифические антигены, вызывающие образование нейротоксических антител. Прямое токсическое действие *B. burgdorferi* на нервную ткань и иммунные реакции между нейрональными и аксональными белками и белками боррелий приводят к сосудистым поражениям – церебральным васкулитам, ишемическим инфарктам головного мозга, периваскулярным инфильтратам и тромбозам сосудов [11].

Способность иксодовых клещей — основных переносчиков клещевых инфекций — к микст-инфицированию различными возбудителями обуславливает возможность одновременного инфицирования человека не только разными генотипами боррелий, но и вирусом клещевого энцефалита (КЭ) с последующим развитием сочетанного течения ИКБ с КЭ.

Трудности диагностики ИКБ как моноинфекции, так и в сочетании с КЭ вследствие скудной патогномичной клинической симптоматики и характерного медленного антителилогенеза, порой необратимые последствия нейроборрелиоза, значительно снижающие качество жизни пациентов, диктуют необходимость досконального изучения и выявления ранних клинико-диагностических маркеров заболевания.

Целью исследования является определение дифференциально-диагностических клинических проявлений нейроборрелиоза при моноинфекции острого ИКБ и в сочетании с КЭ.

### Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось в течение 6 лет (2005-2010 гг.) на базе инфекционного отделения МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича» г. Красноярск. Под наблюдением находились пациенты с эритемной формой ИКБ (ЭФ;  $n = 113$ ), безэритемной формой (БЭФ;  $n = 242$ ) заболевания, и с сочетанным течением ИКБ с КЭ ( $n = 226$ ). Из общего числа пациентов с острым течением ИКБ ( $n = 581$ ) у 169 (29,1 %) наблюдались клинические проявления нейроборрелиоза, которые изучены в настоящем исследовании. Группы формировались согласно клинической классификации Ю. В. Лобзина с соавт. [3]. Первую (I) группу составили пациенты с ЭФ ИКБ ( $n = 15$ ; 8,9 %), из них 6 (40,0 %) мужчин и 9 (60,0 %) женщин; средний возраст составил  $44,2 \pm 1,4$  лет. Во вторую (II) группу вошли пациенты с БЭФ заболевания ( $n = 75$ ; 44,4 %), из них 40 (53,3 %) мужчин и 35 (46,7 %) женщин; средний возраст в группе —  $43,7 \pm 0,9$  лет. Третью (III) группу составили пациенты с сочетанным течением ИКБ с КЭ ( $n = 79$ ; 46,7 %): 41 (51,9 %) мужчина и 38 (48,6 %) женщины; средний возраст составил  $46,2 \pm 1,3$  лет. Группы сопоставимы по возрасту ( $F = 1,3$ ;  $p > 0,1$ ) и полу ( $\chi^2 = 1,3$ ;  $p > 0,1$ ).

Помимо клинического осмотра пациентов с уточнением анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза, обследование включало проведение люмбальной пункции с последующим цитологическим и молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления ДНК боррелий и/или РНК вируса КЭ) исследованием ликвора. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга выполнили 13 (7,1 %) пациентам при подозрении на очаговые и сосудистые поражения головного мозга. Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивали по индексу Кердо, который рассчитывали по формуле: индекс Кердо =  $(1 - d/p) \cdot 100$ , где  $d$  — диастолическое артериальное давление,  $p$  — частота сердечных сокращений.

Диагноз подтверждали выявлением специфических антител классов IgM и IgG к боррелиям и вирусу КЭ методом

иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Кольцово, Новосибирская область). Диагностически значимым считали количество противоборрелиозных антител свыше 20 ЕД/мл.

Критериями исключения являлись: другие клещевые моно- и микст-инфекции, беременность, лактация, тяжелые соматические заболевания в анамнезе, способные повлиять на чистоту эксперимента, в том числе наличие сопутствующей патологии ЦНС, опорно-двигательного аппарата, дерматологические, острые и хронические инфекционные заболевания.

Лечебные мероприятия включали этиотропную терапию антибактериальными препаратами, проникающими через ГЭБ, длительностью не менее 14 дней, патогенетическую терапию, направленную на дезинтоксикацию, десенсибилизацию, подавление процессов перекисного окисления липидов. В случаях сочетанного течения ИКБ с КЭ назначались индукторы интерферонов и/или  $\alpha$ -интерфероны в комплексе с ферментативными препаратами (РНК-азой).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета статистических программ «Statistica for Windows 7,0». Количественные нормально распределенные данные представлены в виде «среднего  $\pm$  ошибки среднего» ( $M \pm m$ ). Для определения достоверности различий независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Описательные статистики для качественных признаков представлены абсолютными значениями и процентными долями, а сравнение групп проводили с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Множественное сравнение признаков оценивали по F-критерию однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Клиническая картина нейроборрелиоза характеризовалась преимущественным вовлечением ЦНС (43,8 %) и ПНС (50,3 %;  $\chi^2 = 1,19$ ,  $p > 0,1$ ), а при их сочетании — синдромом Баннварта (5,9 %;  $\chi^2 = 87,36$ ,  $p < 0,001$ ). В ряде случаев наблюдалась энцефалопатия (12,4 %), проявляющаяся заторможенностью, эмоциональной лабильностью, инверсией сна.

Проявления поражения ЦНС, обусловленные нейроборрелиозом, развивались при ЭФ (46,7 %), БЭФ (45,3 %) ИКБ, и при сочетанном течении заболевания с КЭ (31,6 %) с сопоставимой частотой ( $\chi^2 = 3,43$ ,  $p > 0,1$ ; табл. 1).

Доля серозных менингитов, подтвержденных при цитологическом исследовании ликвора лимфоцитарным плеоцитозом, была значительно выше во всех исследуемых группах, чем гнойных (87,3 % vs. 12,7 %<sup>1</sup>;  $\chi^2 = 58,2$ ,  $p < 0,001$ ). Из общего числа менингитов ( $n = 55$ ) ДНК боррелий при ПЦР-диагностике была выявлена в 58,2 % случаях, что, вероятно, связано со значительным числом ложноотрицательных результатов исследования [8,9]. Отсутствие РНК вируса КЭ в ликворе наблюдаемых пациентов позволило исключить на локальном уровне поражение, обусловленное КЭ.

<sup>1</sup> — Указан процент от общего количества случаев менингита в исследуемых группах.

**Клинические проявления нейроборрелиоза**

**Таблица 1** инверсией сна (54,5%), мозжечковыми нарушениями (9,2%), патологическими рефлексамии (27,3%), гиперрефлексией и асимметрией сухожильных рефлексов (36,4%<sup>1</sup>). Продолжительность клинических проявлений менингоэнцефалита составила в среднем 11,2±1,8 дней с регрессом симптоматики на 3-7 дни болезни. В последующем церебральная астения сохранялась до 1-2 месяцев на этапе диспансеризации.

Критерии	I гр. (n=15)		II гр. (n=75)		III гр. (n=79)		P <sub>I-II</sub>	P <sub>I-III</sub>	P <sub>II-III</sub>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
ЦНС	7	46,7	34	45,3	25	31,6	>0,1	>0,1	>0,1
Менингит:									
серозный	7	46,7	34	45,3	14	17,7	>0,1	>0,1	<0,01
гнойный	5	33,3	29	38,6	14	17,7	>0,1	>0,1	<0,05
Менингоэнцефалит	2	13,4	5	6,7	—	—	—	—	—
Синдром Баннварта	—	—	—	—	11	13,9	—	—	—
ПНС	—	—	3	4,0	7	8,9	—	—	>0,1
Мононеврит n. facialis	8	53,3	38	50,7	39	49,4	>0,1	>0,1	>0,1
Плечевой монопарез	3	20,0	11	14,7	6	7,6	>0,1	>0,1	>0,1
Бедренный монопарез	3	20,0	16	21,3	—	—	>0,1	—	—
Полирадикулоневрит	2	13,3	11	14,7	7	8,9	>0,1	>0,1	>0,1
ВНС: симпатотония	—	—	—	—	26	32,9	—	—	—
ваготония	11	73,3	59	74,7	46	58,2	>0,1	>0,1	<0,05
Индекс Кердо	4	26,7	16	21,3	33	41,8	>0,1	>0,1	<0,001
	7,8±1,5		11,2±0,9		5,2±1,3		>0,1	>0,1	<0,001

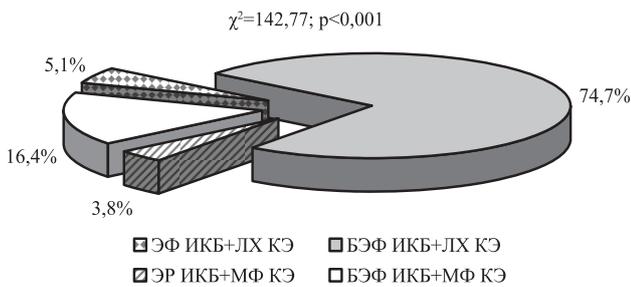
Клинические проявления серозных и гнойных менингитов в I и II группах пациентов наблюдались с 1-3 дня болезни, и характеризовались быстрым нарастанием менингеальной симптоматики на фоне выраженного общеинфекционного синдрома с высокой лихорадкой – 39,1±0,04°С. Средняя продолжительность менингеального синдрома в I и II группах составила соответственно 5,7±0,6 и 6,9±0,5 дней (F = 1,1; p>0,1).

В структуре вариантов смешанного течения боррелиозной инфекции и КЭ достоверно превалировало сочетание БЭФ ИКБ и лихорадочной формы КЭ (74,7%; p<0,001; рис. 1). Из числа пациентов III группы очаговых форм КЭ не наблюдалось. ПЦР ликвора при менингеальных формах КЭ не выявила РНК вируса КЭ.

монокompлекса наблюдались у пациентов II (4,0%) и III (8,9%) групп с сопоставимой частотой (p>0,1; табл. 1). При молекулярно-генетическом исследовании ликвора ДНК боррелий обнаруживалась лишь в 30,0% случаев синдрома Баннварта. Симптоматика развивалась на 7-10 день болезни на фоне общеинфекционного синдрома. Начальные проявления характеризовались стойким менингеальным синдромом в виде серозного менингита средней продолжительностью 6,8±1,1 дней. Люмбалгии и монопарез n. facialis регистрировались спустя 2-4 дня после манифестации менингита, регрессировали на 8-12 день, однако полного купирования достигали спустя 1-2 месяца на этапе диспансеризации.

Поражения соматического отдела ПНС развивались при ЭФ (53,3%), БЭФ (50,7%) ИКБ, и при сочетанном течении заболевания с КЭ (49,4%) с сопоставимой частотой (χ²=0,29, p>0,1; табл. 1). Клинические проявления вовлечения в патологический процесс ПНС характеризовались одинаковой частотой наблюдения в исследуемых группах (p>0,1) мононеврита n. facialis (11,8%), плечевого (11,2%), бедренного (11,8%) монопареза. Основным отличием клинического течения нейроборрелиоза при микст-инфекции ИКБ с КЭ являлось наличие полирадикулоневритов (32,9%), которые характеризовались разнозначной частотой поражения на уровне шейного (20,2%) и поясничного (12,7%) отделов позвоночника (χ²=1,92, p>0,1). На фоне антибактериальной терапии наблюдался сравнительно быстрый – в течение 12-25 дней – регресс симптоматики в виде улучшения двигательной активности.

Период разгара заболевания сопровождался вегетативными дисфункциями. У большинства пациентов (68,6%) преобладал тонус симпатического отдела ВНС (χ²=7,64, p<0,05). При микст-инфекции ИКБ с КЭ ваготония (41,8%) регистрировалась чаще, чем при БЭФ болезни (p<0,05; табл. 1). Результаты индекса Кердо свидетельствовали о преобладании тонуса симпатического отдела ВНС в большей степени у пациентов II группы (F<sub>I,II,III</sub> = 7,48, p<0,001; P<sub>II,III</sub> <0,001).



**Рис. 1.** Структура клинических форм сочетанного течения ИКБ с КЭ.

При микст-инфекции ИКБ с КЭ гнойных менингитов не было отмечено, однако, в отличие от моноинфекции ИКБ, в 11 (4,9%) случаях регистрировался менингоэнцефалит, подтвержденный развитием очаговой симптоматики, наличием белково-клеточной диссоциации в ликворе. Результаты МРТ лишь в 2 случаях менингоэнцефалита (18,2%) определили наличие мелко-очагового поражения вещества головного мозга. Клиническая картина менингоэнцефалита развивалась постепенно к 5-9 суткам от начала заболевания и характеризовалась угнетением сознания до оглушения I-II степени (18,2%), судорожной готовностью (9,1%),

### Заключение

Неврологические проявления острой боррелиозной инфекции наиболее часто сопровождаются БЭФ ИКБ и ее ассоциированное течение с КЭ. Клиническая симптоматика нейроборрелиоза характеризуется полиморфизмом поражения нервной системы с вовлечением как центральных, так и периферических ее отделов. Сочетанное поражение ЦНС и ПНС в виде синдрома Баннварта является редким (5,9%) патогномичным клиническим проявлением ИКБ [6,7,10]. Основным отличием клинического течения нейроборрелиоза при микст-инфекции ИКБ с КЭ от моноинфекции боррелиоза является развитие менингоэнцефалита и полирадикулоневрита. При лабораторной верификации диагноза ИКБ при отсутствии патогномичной клинической симптоматики (мигрирующей эритемы, синдрома Баннварта) необходимо, прежде всего, молекулярно-генетическое исследование ликвора и динамическое исследование концентрации специфических противоборрелиозных антител. При условии своевременной и адекватной терапии боррелиозной инфекции с назначением антибиотика выбора положительная динамика наступает сравнительно быстро, что может косвенно свидетельствовать в пользу нейроборрелиоза.

### Литература

1. Колясникова Н. М., Махнева Н. А., Топоркова М. Г., Надеждина М. В., Есаулова А.Ю., Романенко В.В. Генодиагностика спектра инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – Вып. 21. – С. 187-188.
2. Коренберг Э. И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза – иксодовые клещевые боррелиозы в России // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – № 3. – С. 3-10.
3. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб.: Фолиант, 2000. – 160 с.
4. Нефедова В. В., Коренберг Э. И., Горелова Н. Ю., Ковалевский Ю.В. Генетическая гетерогенность *Borrelia garinii* в природном очаге Среднего Урала // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3S. – С. 139-142.
5. Фадеева И. А., Коренберг Э. И., Нефедова В. В., Андрейчук Ю. В., Марков А. В., Шагинян И. А. Генетическая гетерогенность *Borrelia afzelii* в природном очаге Среднего Урала // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 3. – С. 27-30.
6. Bannwarth A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und «Rheumatismus». Ein Beitrag zum Problem «Allergie und Nervensystem» // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin). – 1941. – Vol. 113. – S. 284-376.
7. Bannwarth A. Zur Klinik und Pathogenese der «Chronischen Lymphocytären Meningitis» // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin). – 1944. – Vol. 117. – S. 161-185.
8. Djukic M., Schmidt-Samoa C., Nau R., von Steinbüchel N., Eiffert H., Schmidt H. The diagnostic spectrum in patients

with suspected chronic Lyme neuroborreliosis – the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 547-555.

9. Dunaj J., Moniuszko A., Zajkowska J., Pancewicz S. The role of PCR in diagnostics of Lyme borreliosis // Przegl Epidemiol. – 2013. – Vol. 67, № 1. – P. 119-123.

10. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease // J.R. Coll. Physicians Edinb. – 2010. – Vol. 40, №3. – P. 248-255.

11. Heinrich A., Knaw A. V., Ahrens N., Kirsch M., Dressel A. Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction // Eur. Neurol. – 2003. – Vol. 50, №2. – P. 109-112.

12. Panelius J., Ranki A., Meri T., Seppälä I., Meri S. Expression and sequence diversity of the complement regulating outer surface protein E in *Borrelia afzelii* vs. *Borrelia garinii* in patients with erythema migrans or neuroborreliosis // Microb. Pathog. – 2010. – Vol. 49, № 6. – P. 363-368.

### References

1. Kolyasnikova N. M., Makhneva N. A., Toporkova M. G., Nadezhkina M. V., Yesaylkova A.Yu., Romanenko V.V. Genodiagnostic of infections spectrum, transmitted by ticks // Bulletin of Ural State Medical Academy. – 2010. – Issue. 21. – P. 187-188.
2. Korenberg E. I. Infection of Lyme borreliosis group - Ixodes tick borreliosis in Russia // Medical Parasitology and Parasitic Diseases. – 1996. – № 3. – P. 3-10.
3. Lobzin Yu. V., Uskov A. N., Kozlov S. S., Lyme borreliosis (Ixodes tick-borne borreliosis). – St. Petersburg.: Pholiant 2000. – P. 160.
4. Nefedova V.V., Korenberg E.I., Gorelova N. Yu., Kovalevskiy Yu.V. Генетическая гетерогенность *Borrelia garinii* в природном очаге Среднего Урала // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Genetic heterogeneity of *Borrelia garinii* in the natural focus of the Middle Urals // Bulletin of VSNTs SB RAMS. – 2007. – № 3S. – P. 139-142.
5. Fadeeva I. A., Korenberg E.I., Nefedov V.V., Andreychuk Yu.V., Markov A. V., Shaginyan I. A. Genetic heterogeneity of *Borrelia afzelii* in the natural focus of the Middle Urals // Journal of Epidemiology and Microbiology, Immunobiology – 2006. – № 3. – P.27-30.
6. Bannwarth A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und «Rheumatismus». Ein Beitrag zum Problem «Allergie und Nervensystem» // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin). – 1941. – Vol. 113. – S. 284-376.
7. Bannwarth A. Zur Klinik und Pathogenese der «Chronischen Lymphocytären Meningitis» // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin). – 1944. – Vol. 117. – S. 161-185.
8. Djukic M., Schmidt-Samoa C., Nau R., von Steinbüchel N., Eiffert H., Schmidt H. The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis – the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 547-555.

9. Dunaj J., Moniuszko A., Zajkowska J., Pancewicz S. The role of PCR in diagnostics of Lyme borreliosis // *Przegl Epidemiol.* – 2013. – Vol. 67, № 1. – P. 119-123.

10. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 248-255.

11. Heinrich A., Knaw A. V., Ahrens N., Kirsch M., Dresel A. Cerebral vasculitis as the only manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection in a 17-year-old patient with basal ganglia infarction // *Eur. Neurol.* – 2003. – Vol. 50, № 2. – P. 109-112.

12. Panelius J., Ranki A., Meri T., Seppälä I., Meri S. Expression and sequence diversity of the complement regulating outer surface protein E in *Borrelia afzelii* vs. *Borrelia garinii* in patients with erythema migrans or neuroborreliosis // *Microb. Pathog.* – 2010. – Vol. 49, № 6. – P. 363-368.

#### Сведения об авторах

Миноранская Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел. 8(391) 2712766; e-mail: bacinf@mail.ru.

© БЕЛОБОРОДОВА Ю. С., ВИННИК Ю. С., БЕЛОБОРОДОВ А. А., ДАНИЛИНА Е. П.

УДК 616.37-002-073.75

## ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Ю. С. Белобородова<sup>1</sup>, Ю. С. Винник<sup>2</sup>, А. А. Белобородов<sup>2</sup>, Е. П. Данилина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МБУЗ ГКБСМП имени Н. С. Карповича, г. Красноярск, гл. врач – А. Б. Коган; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра общей хирургии, зав. – д. м. н., проф. Ю. С. Винник; кафедра и клиника хирургических болезней имени проф. Ю. М. Лубенского, зав. – д. м. н., доц. Д. Э. Здзитовецкий.

**Цель исследования.** Оценить возможности лучевых методов диагностики – ультразвукового исследования и мульти-спиральной компьютерной томографии в диагностике острого панкреатита.

**Материалы и методы.** Обследованы 70 больных с отечным и 32 больных с деструктивным панкреатитом.

**Результаты.** Описана ультразвуковая и компьютерно-томографическая семиотика отечного панкреатита и панкреонекроза. Приведены данные о чувствительности, точности и специфичности методов лучевой диагностики.

**Заключение.** При отечном панкреатите информативность методов лучевой диагностики сопоставима, при панкреонекрозе методом выбора является мультиспиральная компьютерная томография.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, панкреонекроз, лучевая диагностика.

## VALUE OF RADIOGRAPHIC VISUALIZATION IN DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR ACUTE PANCREATITIS

J. S. Beloborodova<sup>1</sup>, J. S. Vinnic<sup>2</sup>, A. A. Beloborodov<sup>2</sup>, E. P. Danilina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GKBSMP them. N. S. Karpovich, chap. physician – A. B. Kogan;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk state medical university named after prof. V. F. Vojno-Yasenetsky

**The purpose of the study.** Assess the possibility of radiation diagnostic techniques – ultrasound and multislice computed tomography in the diagnosis of acute pancreatitis.

**Materials and Methods.** The study included 70 patients with edematous and 32 patients with pancreatitis.

**Results.** Described ultrasound and computed tomographic semiotics edematous pancreatitis and necrotizing pancreatitis. The data on sensitivity, specificity and accuracy of radiographic diagnosis.

**Conclusion.** Edema pancreatitis informative modalities of diagnostic imaging is comparable, in necrotizing pancreatitis treatment of choice is multislice computed tomography.

**Key words:** acute pancreatitis, pancreatic, beam diagnostics.

### Введение

В мире за последние 10 лет заболеваемость острым панкреатитом возросла на 50-75% в связи с ростом употребления алкоголя и увеличением числа людей, страдающих желчнокаменной болезнью и ожирением; и составляет от 17 случаев на 100000 населения в Западной Европе, до 270 в США [3]. В структуре больных с острым панкреатитом частота деструктивных форм

достигает 20-30%, из них у 40% до 80% имеется инфицированная форма панкреонекроза [3, 5].

Несмотря на успехи и достижения современной медицины летальность при инфицированной форме панкреонекроза не имеет существенной тенденции к снижению и колеблется от 30% до 70%, а в случаях инфицирования ферментативного целлюлита достигает 100% [5].

Одно из ведущих мест среди причин такой высокой летальности занимает поздняя диагностика инфекционных осложнений, частота диагностических ошибок, достигающих в стационаре 50% [4].

Цель исследования: оценка возможности лучевых методов диагностики – ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике острого панкреатита.

#### Материалы и методы

Нами были проанализированы данные о 102 больных острым панкреатитом, находившихся на лечении в хирургических отделениях Городской клинической больницы скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича г. Красноярска. В первую группу вошли 70 ( $68,2 \pm 4,6\%$ ) пациентов с острым отечным панкреатитом, которым выполнялось ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, во вторую – 32 ( $31,8 \pm 4,6\%$ ) больных с острым деструктивным панкреатитом, которым было выполнено ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Среди больных преобладали мужчины – 62 ( $60,8 \pm 4,8\%$ ) больных, женщин было 40 ( $39,2 \pm 4,8\%$ ), средний возраст пациентов составил  $49 \pm 1,5$  лет.

Наиболее частыми причинами острого панкреатита являлись погрешности в диете и злоупотребление алкоголем – 46 ( $45,1 \pm 4,9\%$ ) больных, а также желчнокаменная болезнь – 39 ( $38,2 \pm 4,8\%$ ) больных. Другие причины острого панкреатита были отмечены у 6 ( $5,9 \pm 2,3\%$ ) пациентов, у 11 ( $10,8 \pm 3\%$ ) причина установлена не была. Большинство больных – 82 ( $80,4 \pm 3,9\%$ ) человека были доставлены в стационар в течение 3 суток с момента заболевания. До суток были госпитализированы 7 ( $6,9 \pm 2,5\%$ ) пациентов, в срок от 3 до 5 суток – 5 ( $4,9 \pm 2,1\%$ ), позже 5 суток – 8 ( $7,8 \pm 2,6\%$ ) больных.

Ультразвуковое исследование проводилось на сканерах экспертного класса с использованием конвексных датчиков с частотой 5 и 7,5 МГц. Мультиспиральная компьютерная томография проводилась на компьютерном томографе Toshiba Aquilion Multi 64 (Япония). Мультиспиральную компьютерную томографию выполняли по следующей методике: сначала выполнялось нативное исследование: перед исследованием за 20-30 минут желудочно-кишечный тракт контрастировали 76% раствором урографина per os из расчета 40 мл урографина на 1000 мл воды, затем проводили сканирование. После проведения нативного сканирования выполняли болюсное внутривенное введение контрастного вещества «Ультравист» (iopromide, Bayer HealthCare), «Омнипак» (иогексол, GE Healthcare) или «Визипак» (Iodixanol) из расчета 1,5 мл/кг со скоростью 4 мл/с. Для получения изображений в артериальной и венозной фазах проводили сканирование с задержкой 30-35 секунд и 60-75 секунд соответственно. Снимки выполнялись с задержкой дыхания пациента. При оценке томограмм больных анатомически выбирались зоны

от уровня ТХI до LIII для артериальной фазы и от уровня диафрагмы до входа в малый таз для венозной фазы.

При анализе сонограмм и томограмм оценивали: размер поджелудочной железы ее контуры и структурные изменения, изменение плотностных показателей по шкале Хаунсфилда (при мультиспиральной компьютерной томографии), наличие и степень выраженности инфильтрата в проекции поджелудочной железы и забрюшинного пространства, темпа прогрессирования инфильтративных изменений, наличие жидкостных скоплений в плевральных полостях, брюшной полости и сальниковой сумке, абсцессов различной локализации, характер накопления контрастного вещества (при мультиспиральной компьютерной томографии).

В работе использовали клинко-морфологическую классификацию острого панкреатита по В.С. Савельеву с соавт. (2000) [1], морфологическую степень тяжести острого панкреатита определяли с использованием томографического индекса степени тяжести, разработанного E.J. Balthazar et al. (1985) [2]. Описательная статистика для качественных признаков представлена абсолютными значениями, процентными долями и стандартными ошибками долей. Для сравнения исследуемых групп по качественным признакам использовались критерий  $\chi^2$ -Пирсона и точный критерий Фишера (двусторонний тест). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ данных выполнялся на персональном компьютере Pentium IV с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 6.0.

#### Результаты и обсуждение

Ультразвуковое исследование являлось скрининговым методом обследования при отечном панкреатите и было выполнено в 100% случаев при отечном панкреатите и деструктивном панкреатите. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием была выполнено у  $41,4 \pm 5,8\%$  больных с отечным панкреатитом и всем больным с панкреонекрозом. При поступлении в стационар первичное УЗИ выполнено всем пациентам. Первичная мультиспиральная компьютерная томография была выполнена в течение первых двух суток 16 ( $15,6 \pm 3,6\%$ ) больным, в течение недели – 73 ( $71,9 \pm 4,5\%$ ) и в течение 10 дней – 13 ( $12,5 \pm 3,3\%$ ) пациентам. За время лечения лучевые исследования проводились пациентам в динамике. Удельный вес ультразвукового исследования в расчете на одного больного при отечном и деструктивном панкреатите составил – 2,14 и 4,13 соответственно, мультиспиральной компьютерной томографии – 0,41 и 2,68 соответственно.

При поступлении по данным сонографии у больных с отечной формой панкреатита увеличение размеров поджелудочной железы отмечалось у 53 ( $75,7 \pm 5,1\%$ ) больных, в большинстве случаев ( $64,5 \pm 5,7\%$ ) увеличение носило тотальный характер. У 57 ( $72,9 \pm 4,6\%$ ) пациентов отмечалось снижение эхогенности паренхимы с сохранной экоструктурой стромальных элементов ткани железы. В подавляющем большинстве случаев контуры железы прослеживались на всем протяжении, структура была сохранена. С 5-7 суток ультразвуковая картина претерпевала обратное развитие.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии при отежной форме панкреатита размер железы увеличивался у 25 (86,2±6,4%) больных, преимущественно за счет тотального увеличения (72,4±8,3%). У 28 (96,5±3,4%) из 29 случаев изменялись денситометрические показатели плотности поджелудочной железы – снижение плотности паренхимы на 20ед НУ наблюдалось у 25 (86,2±6,4%) обследованных. Во всех случаях определялась жизнеспособная паренхима равномерно контрастирующаяся благодаря сохранной сосудистой архитектонике. Частота встречаемости таких компьютерно-томографических признаков как нечеткость контуров и неомогенность паренхимы существенно не отличалась от аналогичных по данным сонографии. Выявляемость признаков острого панкреатита по данным мультиспиральной компьютерной томографии несколько выше, чем при ультразвуковом исследовании, что связано с более четкой визуализацией поджелудочной железы за счет контрастирования. Визуализацию при ультразвуковом исследовании затрудняет и наличие переза кишечника, который отмечался у 2/3 наших пациентов.

Мультиспиральная компьютерная томография имеет преимущества в выявлении и топической диагностике инфильтратов т.к. позволяет более четко дифференцировать границу пораженных тканей. Так, по нашим данным, у 5 (17,2±7,0%) больных по мультиспиральной компьютерной томографии удалось выявить инфильтрат в проекции поджелудочной железы и инфильтрацию клетчатки забрюшинного пространства, у 2 (6,9±4,7%) пациентов были выявлены жидкостные образования в сальниковой сумке. При этом мультиспиральная компьютерная томография уступает ультразвуковому исследованию в чувствительности при определении свободной жидкости в полостях, если ее количество незначительно. Ультразвуковое исследование и компьютерно-томографическая семиотика при отежном панкреатите представлена в табл. 1.

При панкреонекрозе по данным ультразвукового исследования при поступлении в стационар у 25 (86,2±7,3%) больных размеры поджелудочной железы значительно увеличивались. Практически во всех наблюдениях контуры железы у всех больных были нечеткими и неровными. Неоднородность структуры была отмечена у 31 (96,9±3,1%) пациента. У трети больных визуализировались жидкостные образования в сальниковой сумке.

У 13 (40,6±8,7%) больных, начиная с 5-7 суток, по данным ультразвукового исследования определялась деструкция железы в виде диффузно неоднородной гипохогенной зоны с включениями. При этом установить границы некроза было сложно

из-за массивного инфильтрата в верхнем этаже брюшной полости, который имелся у 22 (68,8±8,2%) больных. Кроме того, почти у всех пациентов петли кишечника были раздуты, что существенно затрудняло диагностику.

При панкреонекрозе мультиспиральная компьютерная томография, выполненная в первые 2-е суток после поступления, как правило, малоинформативна из-за трудностей в дифференциальной диагностике с отежным панкреатитом. В этот период визуализировалась в различной степени увеличенная поджелудочная железа с выраженной диффузной неоднородностью, нечетким контуром.

Данная картина наблюдалась как при отежной форме панкреатита, так и при начальных проявлениях тяжелого панкреонекроза. Частота ложноположительных результатов при панкреонекрозе по данным мультиспиральной компьютерной томографии в первые 2-е суток составила 19%. Как правило, начиная с 3-5 суток появлялись прямые и косвенные компьютерно-томографические признаки панкреонекроза, выявляемость которых была значительно выше, чем при ультразвуковом исследовании.

У всех больных при контрастном усилении выявлялись участки некроза от 5 мм. В 62,5±8,5% зоны некроза локализовались в области головки и тела поджелудочной железы. У 30 (93,8±4,3%) больных с панкреонекрозом сформировались коллекции жидкости, которые у половины пациентов разрешились, у 5 (16,5±6,4%) больных произошло

Таблица 1

**Частота встречаемости ультразвуковых и компьютерно-томографических признаков острого отежного панкреатита**

Признаки		Ультразвуковое исследование (n=70)		Мультиспиральная компьютерная томография (n=29)		p
		%	Абс.	%	Абс.	
Увеличение размеров ПЖ	тотальное	45	64,3±5,7	21	72,4±8,3	0,580
	сегментарное	8	11,4±3,8	4	13,8±6,4	0,743
Эхогенность / Изменение денситометрических показателей плотности ПЖ*	гипохогенность / снижение плотности*	51	72,9±5,3	25	86,2±6,4	0,523
	гиперэхогенность / повышение плотности*	6	8,6±3,3	3	10,3±5,6	0,780
Нечеткость контуров		17	24,3±5,1	9	31±8,6	0,550
Неоднородность структуры по данным ультразвукового исследования / Неомогенность паренхимы по данным мультиспиральной компьютерной томографии		19	27,1±5,3	8	27,6±8,3	0,964
Очаги некроза		-	-	-	-	-
Расширение Вирсунгова протока		5	7,1±3,1	2	6,9±4,7	1,000
Инфильтрат в проекции ПЖ		7	10±3,6	5	17,2±7	0,327
Инфильтрация забрюшинной клетчатки		8	11,4±3,8	5	17,2±7	0,516
Формирование жидкостных образований		1	1,4±1,4	2	6,9±4,7	0,206
Расширение петель кишечника		40	57,1±5,9	17	58,6±9,1	0,608
Свободная жидкость в брюшной полости		3	4,3±2,4	0	0	0,554
Выпот в плевральных полостях		6	8,6±3,3	1	3,4±3,4	0,670

Примечание: \* – по МСКТ.

формирование псевдокист, визуализированных на компьютерных томограммах как округлые образования с ровной стенкой и плотностью менее 15ед НУ.

Начиная со 2-й недели заболевания резко возрастает вероятность инфицирования, поэтому основная цель на этом этапе – выявление признаков нагноения и прогрессирования процесса. Нагноение кист или формирование абсцессов поджелудочной железы более четко визуализировалось по данным сонографии, т.к. по мультиспиральной компьютерной томографии денситометрические показатели объемного образования при нагноении практически не изменялись и находились в пределах 20-30ед НУ – это среднее значение между плотностью воды и плотностью мягких тканей. Компьютерно-томографическими признаками нагноения жидкостных образований по нашим данным являлись увеличение их денситометрических показателей более чем в 2 раза по сравнению с исходными и наличие пузырьков газа. Ультразвуковая и компьютерно-томографическая семиотика при панкреонекрозе представлена в табл. 2.

При анализе информативности лучевых методов в диагностике острого отечного панкреатита чувствительность, специфичность и точность сонографии и мультиспиральной компьютерной томографии были сопоставимы. В диагностике панкреонекроза мультиспиральная томография была более чувствительна чем ультразвуковое исследование ( $p=0,013$ ), специфичность и точность достоверно не отличались (табл. 3 и табл. 4).

### Заключение

Таким образом, информативность ультразвукового исследования при отечном панкреатите довольно высока и по основным диагностическим признакам сопоставима с мультиспиральной компьютерной томографией, что позволяет рекомендовать его как основной метод диагностики и использовать для скрининга и динамического наблюдения. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике деструктивного панкреатита более высокоинформативна, в первую очередь за счет выявления некроза поджелудочной железы, топической диагностики инфильтратов и жидкостных образований.

### Литература

1. Савельев В.С., М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. Острый деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // Ферментозаместительная терапия в абдоминальной хирургии: материалы IX Всероссийского съезда хирургов. – М., 2000. – С. 11-14.

**Частота встречаемости ультразвуковых и компьютерно-томографических признаков острого деструктивного панкреатита**

Таблица 2

Признаки		Ультразвуковое исследование (n=32)		Мультиспиральная компьютерная томография (n=32)		p
		%	Абс.	%	Абс.	
Увеличение размеров ПЖ	тотальное	22	88±8,2	31	96,9±3,0	0,001
	сегментарное	3	12±5,1	1	3,1±3,0	0,063
Эхогенность / Изменение денситометрических показателей плотности ПЖ*	гипоэхогенность / снижение плотности*	23	71,9±7,9	32	100±0	0,020
	гиперэхогенность / повышение плотности*	5	15,6±6,4	0	0	0,053
Нечеткость контуров		30	93,8±3,0	32	100±0	0,493
Неоднородность структуры по данным ультразвукового исследования / Неоднородность паренхимы по данным мультиспиральной компьютерной томографии		31	96,9±3,0	32	100±0	1,000
Очаги некроза		13	40,6±8,7	32	100±0	0,001
Расширение Вирсунгова протока		3	9,4±5,1	10	31,3±8,2	0,059
Инфильтрат в проекции ПЖ		22	68,8±8,2	30	93,8±4,3	0,010
Инфильтрация забрюшинной клетчатки		14	43,8±8,8	22	68,8±8,2	0,044
Формирование жидкостных образований		10	31,3±8,2	30	93,8±4,3	0,001
Расширение петель кишечника		30	93,8±4,3	31	96,9±3,0	1,000
Свободная жидкость в брюшной полости		25	78,1±7,3	31	96,9±3,0	0,023
Выпот в плевральных полостях		30	93,8±4,3	30	93,8±4,3	1,000

Примечание: \* – по МСКТ.

**Информативность методов лучевой диагностики при остром отечном панкреатите**

Таблица 3

	Ультразвуковое исследование	Мультиспиральная компьютерная томография	p
Чувствительность (%)	91,3±3,3	95,1±4,7	1,000
Специфичность (%)	94,6±3,1	97,2±3,4	1,000
Точность (%)	92,2±3,0	96,3±3,4	0,668

**Информативность методов лучевой диагностики при остром деструктивном панкреатите**

Таблица 4

	Ультразвуковое исследование	Мультиспиральная компьютерная томография	p
Чувствительность (%)	71±7,9	98,7±3,1	0,013
Специфичность (%)	86,3±5,8	96,2±3,2	0,355
Точность (%)	89,2±5,2	98±3,1	0,613

2. Balthazar E.J., Ranson J.H., Naidich D.P., Megibow A.J., Caccavale I.R., Cooper M.M. Acute pancreatitis: prognostic value of CT // Radiology. – 1985. – Vol. 156, № 3. – P. 767-772.

3. Bechien U.Wu. Prognosis in acute pancreatitis // CMAJ. – 2011. – Vol. 183, № 6. – P. 673-677.

4. Bharwani N., Patel S., Prabhudesai S., Fotheringham T., Power N. Acute pancreatitis: The role of imaging in diagnosis and management // *Clinical Radiology*. – 2011. – Vol. 66, № 2. – P. 164-175.

5. Papachristou G.I., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M.K., Slivka A., Whitcomb D.C. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 105, № 2. – P. 435-441.

#### References

1. Saveliev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R et al. Acute destructive pancreatitis: current state // *Enzyme replacement therapy in abdominal surgery: bulletin of IX All-Russia. Congress of Surgeons.* – М., 2000. – P. 11-14.

2. Balthazar E.J., Ranson J.H., Naidich D.P., Megibow A.J., Caccavale I.R., Cooper M.M. Acute pancreatitis: prognostic value of CT // *Radiology*. – 1985. – Vol. 156, №3. – P. 767-772.

3. Bechien U.Wu. Prognosis in acute pancreatitis // *CMAJ*. – 2011. – Vol. 183, № 6. – P. 673-677.

4. Bharwani N., Patel S., Prabhudesai S., Fotheringham T., Power N. Acute pancreatitis: The role of imaging in diagnosis and management // *Clinical Radiology*. – 2011. – Vol. 66, № 2. – P. 164-175.

5. Papachristou G.I., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M.K., Slivka A., Whitcomb D.C. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 105, № 2. – P. 435-441.

#### Сведения об авторах

Белобородова Юлия Сергеевна – врач отделения лучевой диагностики № 1 МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича», г. Красноярск.

Адрес: 660001, г. Красноярск, ул. Курчатова, г. 17; тел. 8(391)2439542; e-mail: danjuly@rambler.ru.

Винник Юрий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8(391)2508486; e-mail: yuvinnik@yandex.ru.

Белобородов Алексей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры и клиники хирургических болезней имени проф. Ю. М. Лубенского ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660001, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17; тел. 8(391)2469406; e-mail: beloborodov-as@mail.ru.

Данилина Елена Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры и клиники хирургических болезней имени проф. Ю. М. Лубенского ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660001, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17; тел. 8(391)2469406; e-mail: LenaO-1961@mail.ru.

© КУЖЕЛЬ Д. А., МАТЮШИН Г. В., САВЧЕНКО Е. А.

УДК 616.125.6

## ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА

Д. А. Кужель<sup>1,2</sup>, Г. В. Матюшин<sup>1</sup>, Е. А. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;

<sup>2</sup> КГБУЗ Красноярская краевая больница № 2, гл. врач Т. Д. Федорова.

**Резюме.** Открытое овальное окно в последнее время наиболее часто связывается с рядом патологических состояний, таких как мигрень с аурой. Многие эксперты в настоящее время более не относятся к открытому овальному окну как к безобидному состоянию, а в большей степени как к состоянию связанному с опасностью для здоровья и даже для продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** дефект межпредсердной перегородки, открытое овальное окно.

## PROBLEMS OF DIAGNOSIS PFO

D. A. Kuzhel<sup>1,2</sup>, G. V. Matyushin<sup>1</sup>, E. A. Savchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenevsky; <sup>2</sup> Krasnoyarsk regional hospital № 2

**Abstract.** Foramen ovale lately most often associated with a number of pathological conditions such as migraine with aura. Many experts are now no longer belong to the open oval window as a harmless condition, but mostly as a state of the associated health risks and even for a lifetime.

**Key words:** atrial septal defect, patent foramen ovale

### Введение

Открытое овальное окно расположено в центральной части межпредсердной перегородки в области овальной ямки и представляет собой «зондовое отверстие», выявляющееся примерно у 25 % лиц во взрослой популяции по данным секционных исследований [15].

Открытое овальное окно является рудиментом нормального кровообращения эмбриона. Анатомически овальное окно образуется из налагающихся частей первичной и вторичной межпредсердной перегородки и действует как клапан, обеспечивающий поток крови справа налево в течение эмбрионального периода [11]. Поскольку

у эмбриона вся венозная кровь (и деоксигенированная системная и с высоким содержанием кислорода из пуповины) дренируется в правое предсердие, поток справа налево через межпредсердную перегородку минуя правый желудочек, является критическим для нормального развития.

Сразу после рождения происходит острое увеличение легочного кровотока, что приводит к повышению давления в левом предсердии, которое начинает превосходить давление в правом предсердии, что сопровождается смещением первичной перегородки вправо к вторичной перегородке и, таким образом, открытое овальное окно закрывается (рис. 1, слева). Поскольку открытое овальное окно присутствует у всех новорожденных, эта аномалия, строго говоря, не является «врожденным» дефектом, однако является самым часто встречающимся «отверстием в сердце» и, в настоящее время, представляет собой одну из самых частых причин для транскатетерного вмешательства. В дальнейшем первичная перегородка спаивается с вторичной, заканчивая септацию предсердий. Однако, у 20 - 25 % всех лиц в общей популяции имеется неполная спайка, что приводит к формированию клапана, составляющего суть открытого овального окна. Когда давление в правом предсердии повышается, как, например, при пробе Вальсальвы или другом изометрическом напряжении, створка первичной перегородки открытого овального окна может снова отклониться влево, таким образом, допуская небольшой поток справа налево, как это наблюдается в норме у эмбриона (рис. 1).

Степень открытия, частота и объем шунтирования справа налево зависит от множества причин, включая растяжимость правого предсердия, градиент давления между предсердиями, нарушений анатомии (расширение корня аорты, подъем правого купола диафрагмы) и, в наибольшей степени, от свойств ткани первичной перегородки. При относительно твердой первичной перегородке, поток справа налево может возникнуть только при сильном напряжении. Если первичная перегородка очень тонкая и мобильная, как, например, при аневризме межпредсердной перегородки, то открытие может происходить спонтанно с фазами сердечного или дыхательного цикла. С другой стороны, если и вторичная перегородка является слабой или в случае повышения давления в левом предсердии первичная перегородка может выдвигаться далее вправо, что создает условия для шунтирования слева направо, представляя собой своеобразный эквивалент пролапса и регургитации. Открытое овальное окно в этом случае уже будет функционировать как дефект межпредсердной перегородки. Различие в открытом овальном окне и маленьком дефекте межпредсердной перегородки имеет небольшое практическое значение и критерии их дифференциальной диагностики остаются неясными. Наличие четкого наложения первичной и вторичной перегородок делает предпочтительным диагноз открытого овального окна, так как диагноз дефекта межпредсердной перегородки предполагает дефицит ткани перегородки [15].

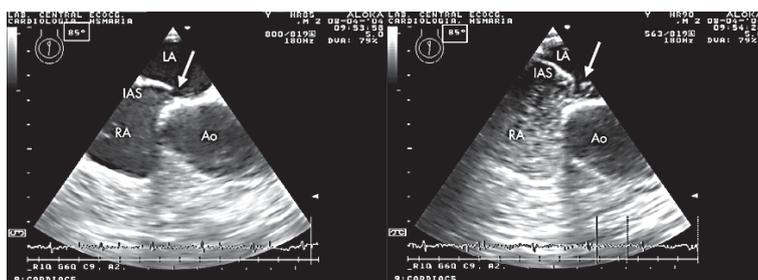


Рис. 1. Чреспищеводная эхокардиография у пациента с открытым овальным окном. Слева показано широкое расхождение краев межпредсердной перегородки в области овальной ямки (стрелка). Справа прохождение микропузырьков контраста через межпредсердную перегородку во время пробы Вальсальвы (стрелка). Ao, корень аорты; IAS, межпредсердная перегородка; LA, левое предсердие; RA, правое предсердие.

С другой стороны, в практических целях, учитывая отсутствие значимого влияния на гемодинамику и возможность спонтанного закрытия, все отверстия в области овальной ямки размером менее 5 мм предлагается обозначать как открытое овальное окно, тогда как отверстия более 6 мм как дефект межпредсердной перегородки [1].

В целом, пациенты с открытым овальным окном не имеют симптоматики, поэтому эта аномалия клинически никогда не выявляется. Самым частым клиническим осложнением открытого овального окна считается парадоксальная эмболия [11]. Хотя миграция тромба в висцеральные органы может пройти незамеченной, эмболия в мозговые артерии вызывает инсульт или транзиторные ишемические атаки, а эмболия в коронарные артерии приводит к развитию инфаркта миокарда. У пациентов без факторов риска, за исключением открытого овального окна, также могут наблюдаться селезеночные, печеночные, почечные и инфаркты в сетчатку глаза. Поэтому, когда другие источники тромбоэмболизма не обнаружены, как причину можно заподозрить открытое овальное окно.

В последние годы изучается связь открытого овального окна со многими клиническими синдромами, такими как мигрень, гипоксемия, кессонная болезнь у дайверов и людей, работающих на высоте [8,9,10,12,14,15]. Также выясняется связь открытого овального окна с развитием отека легких в условиях высокогорья [15]. Гипоксемия у пациента с открытым овальным окном может наблюдаться, по тем же причинам, что и у больного с дефектом межпредсердной перегородки, то есть при снижении растяжимости правого желудочка, когда возникает кровоток справа налево через межпредсердную перегородку. Подобная физиология была описана у пациентов с обструктивным ночным апноэ, а также у лиц после тромбоэмболии легочной артерии и инфаркта правого желудочка. Кроме того, значимая гипоксемия может возникнуть при нормальном давлении в правом предсердии, когда анатомическое искажение межпредсердной перегородки вызывает шунт справа налево на уровне предсердий, то есть при синдроме orthodeoxia-platurnea. Эти пациенты испытывают острое падение насыщения кислородом артериальной крови при переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Развитие кессонной болезни связывают с вторичной эмболией воздухом при шунтировании справа налево через открытое овальное окно у водолазов (дайверов) или лиц, работающих на высоте. Перечень состояний, при которых открытое овальное окно может вызывать или ухудшать гипоксию представлен ниже:

- клапанный стеноз легочной артерии;
- аномалия Эбштейна и другие нарушения трикуспидального клапана;
- инфаркт правого желудочка;
- синдром Orthodeoxia-platypnoea;
- хронические болезни легких (обструктивные или рестриктивные);
- легочная эмболия (острая или хроническая);
- легочная гипертензия (первичная и вторичная).

**Диагностика.** Исключение или подтверждение маленькой межпредсердной коммуникации лучше всего выполнять при трансторакальном или пищеводном ультразвуковом исследовании с введением контрастного вещества. Смешивание контраста с не содержащей контраст кровью через межпредсердную перегородку обеспечивает прямое доказательство наличия шунта (рис. 1). Чреспищеводная эхокардиография с введением контраста является наиболее чувствительной методикой для выявления открытого овального окна и считается «золотым стандартом» диагностики с чувствительностью 79%, тогда как обычная трансторакальная эхокардиография обладает чувствительностью – 7 %, которая увеличивается до 50 % при использовании контраста и до 62,5% при использовании контраста и тканевой гармонике [12].

Помимо выявления открытого овального окна чреспищеводная эхокардиография также помогает в диагностике аневризм межпредсердной перегородки, которые определяются у 2-10 % пациентов, перенесших это исследование, причем во многих случаях аневризмы связаны с шунтированием на уровне предсердий. Согласно P.C. Hanley с соавт. [4], к строгим критериям аневризмы межпредсердной перегородки относят смещение  $\geq 15$  мм от плоскости межпредсердной перегородки или общий размах колебательного движения  $\geq 15$  мм с основанием смещающейся ткани  $\geq 15$  мм (рис. 2). Обычно аневризма межпредсердной перегородки связана или с ее фенестрацией или с открытым овальным окном [9,10]. Присутствие высоко подвижной межпредсердной перегородки является существенным фактором риска открытого овального окна и парадоксальной эмболии (рис. 2).

В настоящее время нет общепринятой стандартизированной оценки размера шунтирования справа налево при которых открытое овальное окно может вызывать или ухудшать гипоксию. Тем не менее, предложено диагностировать открытое овальное окно, если в левом предсердии появляется, по крайней мере, три пузырька контраста. Степень шунтирования через открытое овальное окно определяется как маленькая, если в левом предсердии появляются 3-9 пузырьков контраста, как умеренная, если наблюдаются 10-30 пузырьков контраста и как большая, если в левое предсердие попадает более 30 пузырьков. Другими авторами

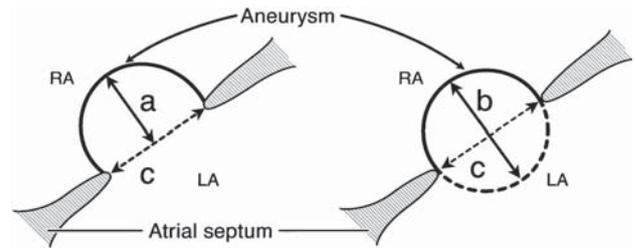


Рис. 2. Критерии аневризмы межпредсердной перегородки. Провисание межпредсердной перегородки или ее части на 15 мм за срединную ее линию ( $a, \geq 15$  мм) или фазное движение в течение кардиореспираторного цикла на 15 мм с общей амплитудой ( $b, 15$  мм) и диаметром основания аневризматической части 10 мм ( $c, 10$  мм).

предложено оценивать степень шунтирования по 3-х балльной шкале, где за 1 балл принимается наличие нескольких пузырьков в левом предсердии, а за 3 балла - облако пузырей [14]. Однако, нужно помнить, что величина шунтирования может быть вариабельной и не обязательно коррелирует с анатомическим размером открытого овального окна. В результате того, что в открытое овальное окно направляется кровотоки (и возможные тромбозы) из нижней полой вены, тогда как контрастное исследование использует кубитальные вены (бассейн верхней полой вены), даже крупное открытое овальное окно может быть пропущено, так как контраст может смываться потоком из нижней полой вены [12]. Кроме того, использование седативных препаратов во время процедуры чреспищеводной эхокардиографии делает затруднительным выполнение пробы Вальсальвы, что также может сказываться на диагностике открытого овального окна и оценке размера шунтирования.

*В качестве примера открытого овального окна приводим следующий случай.* 30.09.2008 г. в отделение функциональной диагностики, КГБУЗ Красноярская краевая больница №2 обратилась пациентка С. 35 лет с просьбой сделать ультразвуковое исследование сердца по причине частых эпизодов сердцебиения с ЧСС 100-110 уд/мин. Другой кардиальной или неврологической симптоматики не описывала. На выполненной в тот же день эхокардиографии была выявлена аневризма межпредсердной перегородки с выраженным выбуханием и небольшой шунт слева направо (рис. 3) шириной около 3-4 мм. Признаков объемной перегрузки правого желудочка не наблюдалось. Левые отделы и клапанный аппарат без видимой патологии. При объективном осмотре кожные покровы чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в мин. Тоны сердца аритмичные, с ЧСС 102 уд/мин, АД 124/72 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный, печень не увеличена.

В 1877 году J. Sohnheim первым указал причинно следственную связь между открытым овальным окном и нарушением мозгового кровообращения [3]. Принято считать, что открытое овальное окно часто наблюдается у молодых пациентов ( $< 55$  лет) с необъясненным («криптогенным») инсультом. Предполагаемый механизм сосудистого события у таких лиц – миграция тромба (реже воздуха)

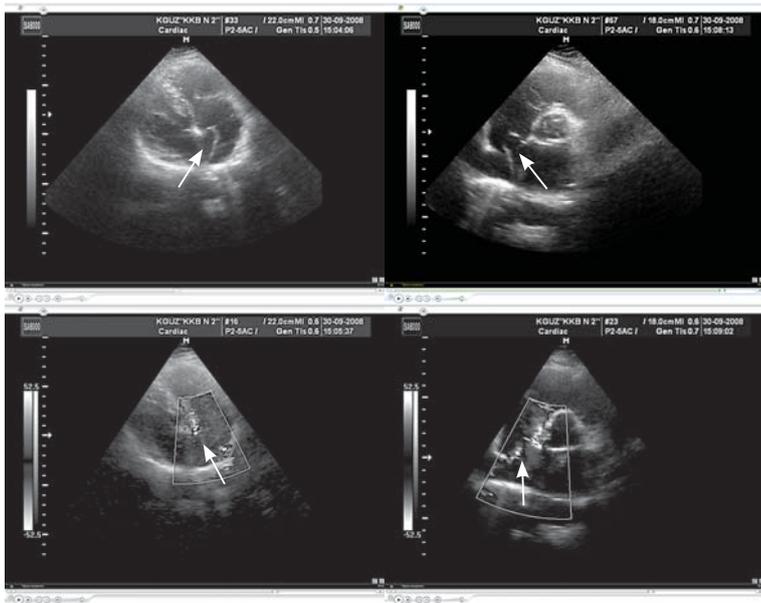


Рис. 3. Верхняя часть. Слева апикальный доступ позиции 4-х камер, справа – парастеральный доступ позиции короткой оси на уровне аорты. Показана аневризма межпредсердной перегородки с выпячиванием в сторону правого предсердия (стрелки). Нижняя часть. Тот же пациент в тех же доступах с регистрацией небольшого потока через аневризму межпредсердной перегородки при цветовом доплеровском картировании (поток показан стрелкой).

или жира) из венозной системы в левое предсердие через открытое овальное окно, с последующей эмболией в системный круг. Парадоксальная эмболия через открытое овальное окно обычно требует присутствия «триады», включающей повышение давления в правом предсердии, источник венозного тромбоза и наличие открытого овального окна. Однако в последнее время взаимосвязь этих факторов и криптогенного инсульта некоторыми авторами подвергается сомнению [7].

Тем не менее, механизмы развития цереброваскулярных событий у пациентов с открытым овальным окном остаются спорными. Казуистические случаи выявления мигрирующих тромбов из системных вен через открытое овальное окно широко описаны [2] и привели к гипотезе венозного тромбоза как источника криптогенных инсультов (рис. 4). Однако такие тромбы являются достаточно крупными и должны приводить к обтурации крупных

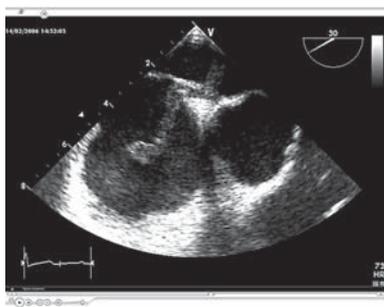


Рис. 4. Чреспищеводная эхокардиография показывает миграцию венозного тромбозембола через овальное окно в левое предсердие.

церебральных сосудов, тогда как такие пациенты обычно имеют небольшие или умеренные неврологические события. Это несоответствие привело к предположению, что маленький эмболический материал *in situ* находится внутри открытого овального окна, так как форма некоторых окон в виде туннеля может predispose к застою и формированию определенного прокоагулянтного потенциала. Прямых доказательств этого предположения недостаточно, однако по данным одного из исследований [9] встречаемость рецидива криптогенного инсульта у лиц с аневризмой межпредсердной перегородки и открытым овальным окном была существенно выше (15,2%), по сравнению с лицами, имеющими только открытое овальное окно (2,3%).

Первое сообщение о транскатетерном закрытии дефекта межпредсердной перегородки было опубликовано в 1974 году [5]. В настоящее время существует множество приборов, способных неинвазивно закрыть отверстие в области овальной ямки (рис. 5). Однако, несмотря на быстрый рост, относительную легкость, безопасность и эффективность транскатетерных закрытий, в настоящее время нет никаких одобренных показаний

для выполнения этой методики у пациентов с открытым овальным окном [15]. Многочисленные наблюдения показали преимущество транскатетерного закрытия открытого овального окна в профилактике рецидива неврологических событий (нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака) перед лекарственной терапией (дезагреганты, антикоагулянты). Однако проведенные рандомизированные исследования и их мета-анализ дали достаточно противоречивые результаты относительно преимуществ инвазивного подхода [6, 13, 16]. Более того, описана большая встречаемость фибрилляции предсердий после транскатетерного закрытия открытого овального окна. Учитывая вышесказанное, каждого пациента с открытым овальным окном нужно рассматривать индивидуально, в зависимости от клинических проявлений. Поскольку огромное большинство пациентов с изолированным открытым овальным окном не имеет симптоматики, нет никаких показаний для профилактического закрытия его у бессимптомных лиц. Для пациентов, у которых наблюдался криптогенный инсульт или парадоксальная эмболия, варианты лечения включают прием дезагрегантов или антикоагулянтов и рекомендуется закрытие с помощью транскатетерных методик. Поскольку проспективные, рандомизированные исследования не обеспечили категорического ответа относительно того, какая терапия обеспечивает лучшую долгосрочную профилактику от повторного нарушения мозгового кровообращения, необходимы дальнейшие исследования. Несмотря на то, что ретроспективные исследования показывают существенное улучшение состояния и даже исчезновение заболевания

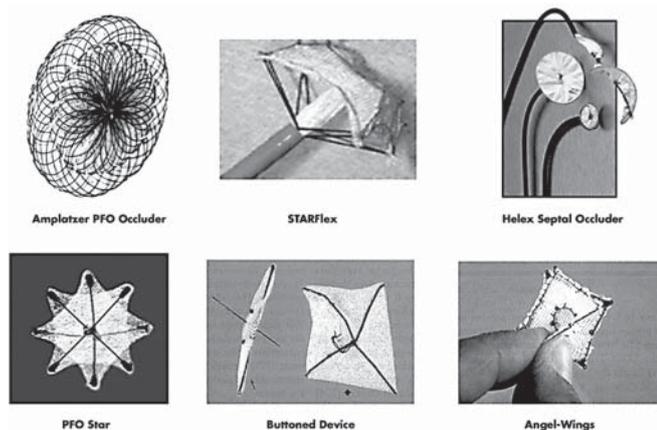


Рис. 5. Различные приборы, используемые для чрескатетерного закрытия открытого овального окна.

у 34% лиц с мигренью после транскатетерного закрытия открытого овального окна, также существует мало проспективных данных, поддерживающих эту тактику. Напротив, у пациентов с синдромом orthodeoxia-platurnea, открытое овальное окно должно быть закрыто во всех случаях. Закрытие приводит к немедленному устранению шунтирования справа налево и нормализации насыщения крови кислородом. Кессонная болезнь у дайверов также может быть предотвращена при закрытии открытого овального окна, хотя также имеется мало данных относительно полезности этого вмешательства [15].

К осложнениям транскатетерного закрытия относят эмболизацию окклюдером, хотя подобные случаи встречаются реже и реже. К другим существенным осложнениям, встречающимся у менее 1 % лиц, относят инфекции, эрозии перикарда или аорты, новый дефект межпредсердной перегородки, вызванный смещением тонкой первичной перегородки, пароксизм или стойкая фибрилляция предсердий примерно у 10 % пациентов в раннем периоде после имплантации, которые обычно купируются спонтанно. Тромбоз окклюдера, выявленный при чреспищеводной эхокардиографии, наблюдается примерно у 1-6 % лиц [10].

#### Заключение

Открытое овальное окно представляет собой проблему не только в диагностике, но и в тактике ведения пациентов. Несмотря на бурный рост малоинвазивных, транскатетерных вмешательств, определение круга лиц, которым необходима интервенционная коррекция, остается неясным. В клиническом случае, описанном выше, пациентка предъявляла жалобы в большей степени характерные для вегето-сосудистой дистонии. Несмотря на наличие аневризмы межпредсердной перегородки и открытого овального окна размеры полостей и функция сердца не были нарушены. Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза и ультразвукового исследования сердца пациентке был разъяснен доброкачественный характер ее состояния, предложено дальнейшее наблюдение, в случае рецидивов тахикардии рекомендовано обращение к кардиологу с целью назначения симптоматической терапии.

#### Литература

1. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца / Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. – 2 изд. – М.: изд-во БИНОМ, 2009. – С. 111-122.
2. Cohnheim J. Thrombose und Embolie. – Vorlesung über allgemeine Pathologie. – Berlin: Hirschwald, 1877. – P. 134.
3. Hanley P.C., Tajik A.J., Hynes J.K. et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases // J. Am. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 6. – P. 1370-1382.
4. King T.D., Thompson S.L., Steiner C. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization // JAMA. – 1976. – Vol. 235. – P. 2506-2509.
5. Landzberg M.J., Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 219-224.
6. Mas J-L., Arquizan C., Lamy C. et al. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both // N. Eng. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1740-1746.
7. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 444-448.
8. Pinto F J. When and how to diagnose patent foramen ovale // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 438.
9. Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1245-1247.
10. Sommer R.J., Hijazi Z.M., Rhodes J.F. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult. Part I: Shunt Lesions // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1090-1099.

#### References

1. Sharykin A.S. Congenital heart disease / guide for pediatricians, cardiologists, neonatologists. – 2nd ed. – Moscow: Publ. BINOM. – 2009. – P. 111-122.
2. Cohnheim J. Thrombose und Embolie. – Vorlesung über allgemeine Pathologie. – Berlin: Hirschwald, 1877. – P. 134.
3. Hanley P.C., Tajik A.J., Hynes J.K. et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases // J. Am. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 6. – P. 1370-1382.
4. King T.D., Thompson S.L., Steiner C. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization // JAMA. – 1976. – Vol. 235. – P. 2506-2509.
5. Landzberg M.J., Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 219-224.
6. Mas J-L., Arquizan C., Lamy C. et al. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both // N. Eng. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1740-1746.
7. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 444-448.
8. Pinto F J. When and how to diagnose patent foramen ovale // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 438.
9. Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1245-1247.

10. Sommer R.J., Hijazi Z.M., Rhodes J.F. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult. Part I: Shunt Lesions // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 1090-1099.

#### Сведения об авторах

Кужель Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, заведующий отделением функциональной диагностики КГБУЗ Красноярская краевая больница № 2.

Адрес: 660049, Красноярск, ул. К. Маркса, г. 43; тел. 8(391)2273950; e-mail: ofdkkb2@4mail.ru

Матюшин Геннадий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2442218; e-mail: fdiag@rambler.ru.

Савченко Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2442218; e-mail: lenasavchenko@rambler.ru.

© ПОМЕШКИНА С. А., БАРБАРАШ О. Л.

УДК: 616.12-005.4-089-085.22-036.8

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

С. А. Помешкина, О. Л. Барбараш

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, директор — д. м. н., проф. О. Л. Барбараш.

**Цель исследования.** Оценить динамику приверженности к выполнению рекомендаций по вторичной профилактики ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

**Материалы и методы.** Обследованы 329 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца за 5-7 дней перед проведением коронарного шунтирования и через год после него. Оценивались клиническое состояние пациента, данные истории болезни и амбулаторных карт пациентов.

**Результаты.** В течение года после операции не изменилось количество курящих пациентов, пациентов с ожирением, а также достигших компенсации артериальной гипертензии. Через год после операции отмечается достоверное увеличение количества пациентов, принимающих рекомендуемую лекарственную терапию.

**Заключение.** Отмечается недостаточная приверженность больных к выполнению рекомендаций после коронарного шунтирования.

**Ключевые слова:** приверженность к лечению, коронарное шунтирование, кардиоваскулярные факторы риска, вторичная профилактика.

## THERAPY ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLINE OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

S. A. Pomeshkina, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

*The aim of the study is to assess the dynamics of adherence to the recommendations for secondary prevention of coronary heart disease in patients undergoing coronary artery bypass grafting.*

**Materials and Methods.** *The study included 329 patients with stable coronary heart disease for 5-7 days prior to coronary bypass surgery and one year after it. Evaluated the clinical condition of the patient data and medical records of outpatients patients.*

**Results.** *Within a year after the operation has not changed the number of smoking patients, obese patients, and also reached the compensation hypertension. The number of patients taking the recommended medicine were increased significantly after one year of the surgery.*

**Conclusion.** *We noted a lack of commitment to implement the recommendations of patients after coronary bypass surgery.*

**Key words:** *adherence to treatment, coronary bypass surgery, cardiovascular risk factors, secondary prevention.*

#### Введение

Приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций в последние годы приковывает к себе внимание врачей всех специальностей. Особенно остра эта проблема у пациентов с сердечно-сосудистой патологией,

так как эти заболевания являются причиной значительных потерь общества в связи с сокращением продолжительности жизни, утратой трудоспособности и низкими показателями качества жизни [6, 7]. Низкая приверженность к выполнению рекомендаций врача наиболее актуальна

для больных, имеющих заболевания с длительными сроками лечения, особенно при состояниях, не сопровождающихся существенной субъективной симптоматикой, в том числе при отсутствии болевого синдрома [1]. Примером тому могут быть пациенты после перенесенного инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда без проявлений стенокардии и сердечной недостаточности.

Для лечения больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла широко применяют хирургическую реваскуляризацию миокарда. Операция коронарного шунтирования устраняет симптомы стенокардии, улучшает переносимость физических нагрузок, повышает качество жизни, а для некоторых групп больных – снижает смертность [2]. Однако отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда варьируют в широких пределах. В одних случаях положительный клинический эффект сохраняется многие годы, в других – прогноз оказывается менее благоприятным [3]. Одной из причин данной ситуации является низкая приверженность пациентов к терапии и отказ от строгого выполнения врачебных рекомендаций, касающихся не только лекарственной терапии, но и коррекции традиционных для данной патологии поведенческих факторов риска. Вместе с тем, до сих пор отсутствуют данные о показателях приверженности российских пациентов к мерам вторичной профилактики после коронарного шунтирования.

Цель исследования – оценить периоперационную динамику приверженности к выполнению рекомендаций по вторичной профилактики ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

#### Материалы и методы

Методом сплошной выборки обследованы 329 пациентов в возрасте от 38 до 75 лет со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся коронарному шунтированию в 2009 году и выписанных на амбулаторный этап наблюдения. На годовом этапе с 9 (3%) пациентами связаться не удалось. Из 320 пациентов, включённых в исследование, в послеоперационном периоде в течение года умерло 3 пациента (через 6,5, 7 месяцев и 11 месяцев). Таким образом, в анализ включены 317 пациентов, из них 264 мужчины и 53 женщины.

Критерии включения: планируемое коронарное шунтирование и добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерием исключения явился отказ больного от участия в исследовании.

Все обследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ СО РАМН (протокол от 25 января 2011 г.).

Клиническая характеристика пациентов включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Большинство пациентов до проведения оперативного вмешательства имели стенокардию II и III функциональных классов [130 (41%) и 133 (43%), соответственно]. У 244 (77%) пациентов был зарегистрирован постинфарктный кардиосклероз. 32 (10%) пациентам в анамнезе проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием. При оценке периферических сосудистых бассейнов выявлено сочетанное поражение коронарных и брахиоцефальных артерий у 76 (24%) пациентов, коронарных артерий и артерий нижних конечностей – у 32 (10%) пациентов, трех сосудистых бассейнов – у 38 (12%) пациентов.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика обследованных больных перед коронарным шунтированием

Показатели	n=317
Средний возраст, годы	58,15±7,14
Наличие АГ	282 (89%)
Длительность АГ, годы	8 (4; 13)
Наличие СД	38 (12%)
Длительность ИБС, годы	2 (1; 7)
Средний ФК стенокардии	2,49±0,72
Средний ФК сердечной недостаточности (НУНА)	2,31±0,50

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Пациентов, включенных в исследование, обследовали за 5-7 дней перед проведением коронарного шунтирования и через год после него. Оценивалось клиническое состояние пациента; для анализа результатов лабораторных и инструментальных обследований использовались данные историй болезни и амбулаторных карт пациентов. В исследовании использовался опросник, который заполнялся самими пациентами и отражал социальные данные, факторы риска развития ИБС, принимаемую терапию до коронарного шунтирования и в течение года после него. При поступлении в стационар в период подготовки к оперативному вмешательству всем пациентам консервативная терапия была назначена в соответствии с современными рекомендациями [4]. Перед выпиской из стационара пациентам даны рекомендации по коррекции образа жизни и необходимости долгосрочного приема соответствующей лекарственной терапии.

Для проведения статистического анализа использовано компьютерное программное обеспечение Statistica v. 6,0. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для величин с ненормальным

распределением результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха Me (25%; 75%). Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). Статистически значимыми признавались значения  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При оценке модифицируемых кардио-васкулярных факторов риска установлено, что из 136 (43%) пациентов, куривших на момент госпитализации перед коронарным шунтированием, только 28 (9%) человек отказались от курения после операции. При этом длительность курения составила в среднем  $31,75 \pm 11,66$  лет. У 111 (35%) пациентов перед коронарным шунтированием индекс массы тела (ИМТ) был  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Через год после операции число пациентов с ожирением даже увеличилось – на 9 человек (3%). Через год после коронарного шунтирования достоверно не изменилось количество пациентов, достигавших компенсации артериальной гипертензии (АГ) [до операции – 184 (58%); после – 193 (61%),  $p = 0,665$ ], а также число пациентов, достигавших целевых уровней частоты сокращений сердца (ЧСС) [до операции – 174 (55%); после – 197 (62%),  $p = 0,525$ ].

Перед коронарным шунтированием целевой уровень общего холестерина (ОХ), т.е. менее 4,5 ммоль/л [4], был достигнут только у 76 (24%) пациентов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,5 ммоль/л – у 79 (25%). Через год количество пациентов, достигших целевого уровня ОХ, увеличилось до 171 (54%) человек ( $p < 0,001$ ), а ЛПНП – до 126 (40%) пациентов ( $p = 0,023$ ). При этом отмечено достоверное снижение уровня ОХ ( $с 5,57 \pm 1,36$  до  $4,67 \pm 1,12$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и ЛПНП [ $с 3,31 \pm 1,23$  до  $2,83 \pm 0,95$  ммоль/л,  $p = 0,013$ ].

При оценке приверженности обследованных пациентов к медикаментозной терапии оказалось, что перед коронарным шунтированием принимали лекарственные препараты 218 (69%) человек и только половина 177 (56%) – регулярно. Через год количество пациентов, регулярно принимавших лекарственные препараты, достоверно увеличилось и достигло – 263 (83%) ( $p = 0,001$ ). Среди пациентов, принимавших препараты, в течение года самостоятельно изменили схему приема или отказались от приема некоторых препаратов 79 (25%) человек.

До коронарного шунтирования только 127 (40%) пациентов принимали антиагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) – 117 (37%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов к ангиотензину II (АРА) – 92 (29%), статины – всего 79 (25%) человек; 13 (4%) пациентов из опрошенных затруднялись назвать принимаемые препараты. Через год после операции достоверно увеличилось количество пациентов, принимавших соответствующие группы препаратов: антиагреганты – до 257 (81%), БАБ – до 269 (85%), иАПФ/АРА – до 206 (65%), статины – до 247 (78%).

Только 60 пациентов (19%) до коронарного шунтирования принимали препараты всех четырех рекомендованных

групп; 13 (4%) пациентов не получали ни одного препарата, улучшавшего прогноз, при этом использовали нитраты, антагонисты кальция и препараты метаболического действия. Через год после коронарного шунтирования в 2,5 раза увеличилось количество пациентов, принимавших препараты всех четырех групп.

Длительное наблюдение за состоянием пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, показывает постепенное ухудшение функционирования шунтов по мере увеличения продолжительности послеоперационного периода, что является одной из главных причин возрастающей со временем частоты рецидивов ИБС [8]. Низкая приверженность к выполнению врачебных назначений и рекомендаций является основным барьером на пути успешного лечения [9]. В исследовании REACH показано, что несоблюдение пациентами после коронарного шунтирования рекомендаций врача ассоциировалось с более чем в 2 раза большим риском развития инфаркта миокарда и смертельного исхода в течение 1 года после проведения коронарного шунтирования [10].

Ряд исследований показал, что рекомендованная терапия после коронарного шунтирования не применяется в достаточной мере. А немедикаментозная коррекция факторов риска еще более отстает от других аспектов ведения пациентов [5]. Об этом свидетельствуют результаты крупного (13935 больных) международного исследования EUROASPIRE III, в котором в числе 22 европейских стран принимала участие Россия: даже у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда и вмешательства по реваскуляризации миокарда, не достигается надлежащего контроля уровня холестерина, глюкозы, физической активности, артериального давления [11].

По результатам нашего исследования оказалось, что пациенты, подвергшиеся коронарному шунтированию, не мотивированы на проведение немедикаментозной вторичной профилактики. Так, при оценке модифицируемых кардио-васкулярных факторов риска установлено, что около половины пациентов до коронарного шунтирования курили, и только единицы отказались от курения после операции. Вместе с тем, эффекты отказа от курения в отношении оптимизации прогноза после коронарного шунтирования продемонстрированы в ряде исследований. F.W. van den Berkmortel с соавт. [12] показали, что при отказе от курения после коронарного шунтирования снижается частота развития рецидивов стенокардии, уменьшается число последующих госпитализаций, увеличивается выживаемость больных. У курящих чаще развивается инфаркт миокарда и возникает потребность в повторных операциях.

АГ является одним из важных факторов, контроль которого также способен оптимизировать отдаленные результаты коронарного шунтирования. В исследовании J. Iwinski [13] показано, что у пациентов с АГ имеет место более выраженное утолщение стенок в венозных шунтах после коронарного шунтирования, по сравнению с пациентами без АГ. Вместе с тем в проведенном нами исследовании

число пациентов, достигавших компенсации артериальной гипертензии, через год после операции не повысилось.

Эффективность снижения уровня ОХ, особенно ЛПНП, проявляющаяся уменьшением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является основой вторичной профилактики. В исследовании CLAS (Colesterol Lowering Atherosclerosis Study) впервые показано, что снижение уровня ОХ в течение 2-4 лет у больных после коронарного шунтирования приводит к уменьшению образования новых бляшек как в нативных сосудах, так и в шунтах [14]. Через год у обследованных нами пациентов отмечалось уменьшение количества пациентов с повышенным уровнем ОХ на 30%, а с повышенным уровнем ЛПНП – на 15%. Однако его целевых средних значений достигнуто не было.

До оперативного вмешательства выявлена крайне низкая приверженность к медикаментозной терапии. Менее половины пациентов принимали антиагреганты, БАБ, иАПФ/АРА, а статины – всего 25%. Данные показатели значительно уступают результатам исследования EUROASPIRE III [11]. Через год после коронарного шунтирования отмечено достоверное увеличение количества пациентов, принимавших соответствующие группы препаратов. Однако и эти показатели по-прежнему уступают результатам исследования EUROASPIRE III. Так, по данным этого европейского исследования антиагреганты принимали 93% пациентов с ИБС, иАПФ /АРА – 75% пациентов, гиполипидемические препараты – 87% пациентов.

Таким образом, пациенты после коронарного шунтирования не мотивированы к изменению образа жизни и контролю за наличием и выраженностью факторов сердечно-сосудистого риска. Данный факт диктует необходимость формирования индивидуально ориентированной программы, повышающей приверженность пациентов к выполнению рекомендаций по контролю за факторами сердечно-сосудистого риска.

#### Заключение

Несмотря на то, что польза от мероприятий вторичной профилактики и контроля факторов риска у пациентов с тяжелой ИБС доказана, отмечается недостаточная приверженность больных к выполнению рекомендаций после коронарного шунтирования, особенно это касается коррекции образа жизни. При этом даже больным, соблюдающим рекомендованное лечение, не всегда удается достичь основных целей вторичной профилактики.

#### Литературы

1. Морозов П.В. Приверженность терапии – мотивированность пациента // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – № 4. – С. 53-54.
2. Карпов Ю.А. Выбор метода инвазивного лечения больных хронической ишемической болезнью сердца // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 1. – С. 4-11.
3. Абышев Р.А. Факторы риска рецидива стенокардии в отдаленном периоде после коронарного шунтирования

// Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – Vol. 2, № 26. – С. 224-230.

4. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов / Под ред. Р.Г. Оганова. – 2-е изд. – М.: изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. – 528 с.

5. Оганов Р.Г., Выгодин В.А., Погосова Г.В., Соколова Я.В., Колтунов И.Е., Белова Ю.С. РЕЛИФ – Регулярное лечение и профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 58-66.

6. Petrukhin IS, Lunina EY. Cardiovascular disease risk factors and mortality in Russia: challenges and barriers // Public Health Reviews. – 2012. – № 33. – P. 436-449.

7. Pajak A, Kozela M. Cardiovascular disease in central and east Europe // Public Health Reviews. – 2012. – № 33. – P. 416-435.

8. Franklin B.A. Coronary revascularization and medical management of coronary artery disease: changing paradigms and perceptions // Europ. J. Cardiovasc. Prev. Rehab. – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 669-673.

9. Scott L. Hall, Todd Lorenc. Secondary prevention of coronary artery disease // Am. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 81, № 3. – P. 289-296.

10. Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G., Goto S., Hirsch A.T., Liao C.S., Röther J., Wilson P.W., Richard A.J., Eagle K.A., Ohman E.M. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry // Eur. Heart. J. – 2008. – № 29. – P. 3052-3060.

11. Kotseva K., Wood D., De Backer G., De Bacquer D., Pyorala K., Reiner Z., Keil U. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 530-540.

12. Van den Berkmortel F.W., Wollersheim H., Van Langen H., Smilde T.J., den Arend J., Thien T. Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness // Neth. J. Med. – 2004. – Vol. 62, № 7. – P. 235-241.

13. Iwinski J., Iwinska A., Ochala A. Hemodynamic properties of the internal mammary artery and saphenous vein in the young persons and patients with moderate hypertension // Eur. Heart. J. – 1996. – № 8. – P. 546.

14. Cashin-Hemphill L., Mack W.J., Pogoda J.M., Sanmarco M.E., Azen S.P., Blankenhorn D.H. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up // JAMA. – 1990. – Vol. 264, № 23. – P. 3013-3017.

#### References

1. Morozov P.V. Commitment to therapy – motivation of the patient // Psychiatry and psychopharmacotherapy. – 2010. – № 4 – P. 53-54.

2. Karpov Yu. A. The choice of invasive treatment method in patients with chronic ischemic heart disease // Heart and vascular disease. — 2010. — № 1 — P. 4-11.

3. Aбышев R.A. Risk factors of stenocardia recurrent in the remote period after coronary bypass surgery // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. — 2009. — Vol. 2, № 26. — P. 224-230.

4. National clinical guidelines of the Russian Scientific Society of Cardiologists. Collection / Under Ed. R.G. Oganov. — 2nd ed. — M.: Publishing house «Silitseya-Polygraph», 2009. — P. 528.

5. Oganov R.G., Vygodin V.A., Pogosova G.V., Sokolova Ya. V., Koltunov I.E., Belova Yu.S. RELIF - Regular treatment and prevention - the key to improve the situation in cardiovascular disease in Russia: the results of Russian multicenter study. Part I // Cardiology. — 2007. — № 5. — P. 58-66.

6. Pajak A, Kozela M. Cardiovascular disease in central and east Europe // Public Health Reviews. — 2012. — № 33. — P. 416-435.

7. Petrukhin IS, Lunina EY. Cardiovascular disease risk factors and mortality in Russia: challenges and barriers // Public Health Reviews. — 2012. — № 33. — P. 436-449.

8. Franklin B.A. Coronary revascularization and medical management of coronary artery disease: changing paradigms and perceptions // Europ. J. Cardiovasc. Prev. Rehab. — 2006. — Vol. 13, № 5. — P. 669-673.

9. Scott L. Hall, Todd Lorenc. Secondary prevention of coronary artery disease // Am. Fam. Physician. — 2010. — Vol. 81, № 3. — P. 289-296.

10. Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G., Goto S., Hirsch A.T., Liao C.S., Röther J., Wilson P.W., Richard A.J.,

Eagle K.A., Ohman E.M. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry // Eur. Heart. J. — 2008. — № 29. — P. 3052-3060.

11. Kotseva K., Wood D., De Backer G., De Bacquer D., Pyorala K., Reiner Z., Keil U. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2010. — Vol. 17, № 5. — P. 530-540.

12. Van den Bergmortel F.W., Wollersheim H., Van Langen H., Smilde T.J., den Arend J., Thien T. Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness // Neth. J. Med. — 2004. — Vol. 62, № 7. — P. 235-241.

13. Iwinski J., Iwinska A., Ochala A. Hemodynamic properties of the internal mammary artery and saphenous vein in the young persons and patients with moderate hypertension // Eur. Heart. J. — 1996. — № 8. — P. 546.

14. Cashin-Hemphill L., Mack W.J., Pogoda J.M., Sanmarco M.E., Azen S.P., Blankenhorn D.H. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up // JAMA. — 1990. — Vol. 264, № 23. — P. 3013-3017.

#### Сведения об авторах

Помешкина Светлана Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией реабилитации ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, г. 6; тел. 8(3842)643153; e-mail: swetlana.sap2@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, г. 6; тел. 8(3842)643279; e-mail: olb61@mail.ru.

© МАРТЫНОВА Г. П., СОЛОВЬЕВА И. А., ЖУКОВСКАЯ Т. А., БЕЛКИНА А. Б.

УДК 616.34 – 002.2 – 053.2 – 085

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

Г. П. Мартынова<sup>1</sup>, И. А. Соловьева<sup>1</sup>, Т. А. Жуковская<sup>2</sup>, А. Б. Белкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., профессор И. П. Артюхов; кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. Г. П. Мартынова; <sup>2</sup> МБУЗ Городская клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона, г. Красноярск, гл. врач — к. м. н. В. А. Фокин; <sup>3</sup> МБУЗ Городская детская клиническая больница № 1, г. Красноярск, гл. врач — А. А. Колодина.

**Цель исследования.** Оценка эффективности противовирусной терапии (ПВТ) у детей с ХГС.

**Материалы и методы.** У 26 больных ХГС в возрасте 3-17 лет проведена ПВТ пегилированным интерфероном пролонгированного действия (Пегинтерферон-альфа2b из расчета 60 мкг/м<sup>2</sup> в нед.) и Ребетолом (рибавирином из расчета 15 мг/кг в день). Длительность терапии варьировала от 24 (при генотипе 2,3) до 48 (у больных с 1 генотипом) недель.

**Результаты.** При оценке эффективности комбинированной противовирусной терапии выявлено, что устойчивый вирусологический ответ имел место у 78,6 ± 11,0 % больных с 1 генотипом, и 83,3 ± 10,8 % с генотипом 2,3.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что комбинация пегинтерферона и рибавирина является эффективной при лечении детей с ХГС.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, терапия.

## RESULTS OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY RONICHESKY VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN WITH CHRONICAL VIRAL HEPATITIS C

G. P. Martynova<sup>1</sup>, I. A. Solovieva<sup>1</sup>, T. A. Zhukovskaya<sup>2</sup>, A. B. Belkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 20 named. I. S. Berzona; <sup>3</sup> City Clinical Hospital № 1

**The purpose of the study.** Evaluation of antiviral therapy (OEM) in children with CHC.

**Materials and Methods.** In 26 patients with CHC aged 3-17 years held HTP pegylated long-acting (Peginterferon – alpha2b for 60 mcg/m<sup>2</sup> per week.) And Rebetol (ribavirin 15 mg / kg per day). Duration of therapy ranged from 24 (genotype 2.3) to 48 (in patients with genotype 1) weeks.

**Results.** In assessing the effectiveness of combination antiviral therapy found that sustained virologic response occurred in 78,6 ± 11,0% of patients with genotype 1, and 83,3 ± 10,8% with genotype 2.3.

**Conclusion.** The results suggest that the combination of peginterferon ribovirin is effective in treating children with CHC.

**Key words:** chronic hepatitis therapy.

### Введение

Хроническая HCV-инфекция в настоящее время является серьезной медицинской и социальной проблемой [2]. Ухудшение общей эпидемиологической обстановки по парентеральным гепатитам, наличие таких факторов, как наркомания, беспорядочные половые связи, обуславливают вовлечение в эпидемиологический процесс лиц подросткового возраста [6, 11]. В то же время основным путем инфицирования детей раннего возраста является трансплацентарная передача вируса от матери к плоду [3, 12]. В таких случаях зачастую может развиваться так называемый «первично-хронический» гепатит, диагностируемый в гораздо более позднем возрасте [1, 4, 5].

Прогрессирование поражения печени, вызванное HCV, происходит в течение нескольких десятилетий и ускоряется при наличии таких неблагоприятных факторов, как употребление алкоголя, наличие метаболического синдрома (к которому предрасполагает сам вирус), сопутствующее инфицирование другими гепатотропными вирусами. В зависимости от сопутствующих кофакторов в результате прогрессирования хронической HCV-инфекции в течение 20-30 лет у 10-40% больных с HCV развивается цирроз печени (ЦП). Осложнения, связанные с циррозом печени, как и развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), определяют жизненный прогноз больных [8, 10].

Повсеместный рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) заставил задуматься об эффективных средствах борьбы с данной патологией и, прежде всего, о проведении противовирусной терапии (ПВТ), являющейся единственной возможностью элиминации вируса из организма человека. Проблема ХГС детально изучена у взрослых лиц. На основании многочисленных клинических исследований выработан ряд международных рекомендаций по противовирусной терапии, однако трудности возникают при лечении ХГС в детской практике, что связано с возрастными ограничениями, длительностью курсов лечения, высокой стоимостью препаратов [7].

Между тем проведение ПВТ в детском возрасте прогностически благоприятно, что определяется чаще всего отсутствием сопутствующей патологии, препятствующей или осложняющей проведение ПВТ, возможностью тщательного родительского контроля над приверженностью к лечению, экономией затрат в сравнении с ПВТ у взрослых [9].

В настоящее время уже накоплен достаточный материал, позволяющий сформулировать определенные рекомендации по ведению детей и подростков с хроническими гепатитами. В ряде клинических исследований изучена и доказана эффективность и безопасность комбинированной ПВТ пегилированным интерфероном-α (Пег-ИФН-α) (Пег-ИФН-α 2b – 60 мкг/м<sup>2</sup>/нед, Пег-ИФН-α 2a – 100 мкг/м<sup>2</sup>/нед или 180 мкг/1,72м<sup>2</sup>/нед) и рибавирином (15 мг/кг/сут) у детей и подростков. [2, 10, 11].

В настоящее время среди педиатров преобладает точка зрения, в соответствии с которой ПВТ показана всем детям, имеющим доказанную текущую HCV-инфекцию с установленным генотипом и не имеющим противопоказаний для назначения противовирусных препаратов [11, 12].

При этом с целью повышения эффективности ПВТ необходим индивидуальный подход к лечению каждого пациента, применение схем терапии с использованием современных препаратов, оценка эффективности которых является актуальной задачей лечения детей с ХГС.

Цель исследования: оценка эффективности комбинированной противовирусной терапии у детей с ХГС.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 26 больных ХГС в возрасте 3-17 лет состоящих на учете в диспансерном кабинете МБУЗ «ГКБ №20 им. И.С.Берзона» г. Красноярск. У наблюдаемых пациентов с ХГС ПВТ проводилась пегилированным интерфероном пролонгированного действия (Пегинтерферон-альфа2b из расчета 60 мкг/м<sup>2</sup> в нед.) и Ребетолом (рибавирином из расчета 15 мг/кг в день). Длительность терапии при ХГС зависела от генотипа вируса и варьировала от 24 (при генотипе 2,3) до 48 (у больных с 1 генотипом) недель.

Критериями включения в исследование являлись: возраст больных не менее 3 лет и не старше 17 лет, наличие ХГС с установленным генотипом, отрицательными тестами на ВИЧ и беременность (у девочек пубертатного возраста), подписанное информированное согласие пациента (старше 15 лет) или его законных представителей. Из исследования были исключены пациенты, не достигшие возраста 3 лет, больные с микст-гепатитами и аутоиммунным гепатитом, а также циррозом печени в стадии декомпенсации.

При скрининговом обследовании помимо общепринятого биохимического анализа крови перед началом противовирусной терапии проводилось определение гормонов щитовидной железы ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ), белков и белковых фракций крови,  $\alpha$ -фетопротеина, факторов свертывания крови, исследование крови на аутоантитела (ЕНА, АМА, LKM), серологических маркеров ХГС. Также всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, с целью оценки степени фиброзирования печеночной ткани (F0-F3) применялась пункционная биопсия печени (ПБП), а также фиброэластометрия.

С целью оценки клинической картины заболевания, побочных эффектов проводимой терапии пациенты по возрасту условно были разделены на две группы – до 15 лет (15 чел.) и 15-17 лет (11 чел.).

Мониторинг эффективности терапии с оценкой клинического, биохимического анализов крови и уровня вирусной нагрузки проводился в 4, 8, 12, 24, 36 и 48 недель от начала ПВТ, а также спустя 6 месяцев после ее окончания.

При этом оценивались: быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО), медленный вирусологический ответ (МВО), частичный вирусологический ответ (ЧВО), непосредственный вирусологический ответ (НВО), устойчивый вирусологический ответ (УВО), развитие вирусологического обострения.

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2003 была сформирована база данных, на основе которой, с помощью пакетов прикладных программ Statistica v. 8,0 (StatSoft Inc., 2007) осуществлялся статистический анализ. Для качественных признаков описательная статистика представлена процентными долями и стандартными ошибками долей. Описание количественных признаков производили путем подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $C_{25}$  и  $C_{75}$ ). Статистическую значимость различий между количественными показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Сравнения по качественным признакам проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Возрастной состав наблюдаемых больных был неоднороден. Преобладали дети в возрасте 7-12 лет (34,6±9,3%) и старше 15 лет (34,6±9,3%). Больные 3-7 лет составили всего 11,5±6,3%, 12-15 лет – 19,2±7,7%. Давность заболевания

у больных ХГС на момент обследования варьировала в пределах от 1 до 13 лет. При этом у 61,5±9,5% больных ХГС длительность патологического процесса в печени составила 1-5 лет, у 23,1±8,3% – от 6 до 10 лет, а у 11,5±6,3% – более 10 лет. Кроме того, в число больных, получивших ПВТ, вошел 1 больной (3,8±3,8%), впервые выявленный в 2012 году.

Изучение эпидемиологического анамнеза выявило, что у детей больных ХГС наиболее вероятным путем передачи инфекции был вертикальный. Однако матери наблюдаемых больных не были обследованы во время беременности на наличие у них антител к HCV. Чаще всего родители обследовались по контакту при обнаружении анти-HCV антител у детей. Выявление же ХГС у детей чаще было случайным: при обследовании по поводу другого заболевания не инфекционной природы (15,4±7,1%), оформлении опекунов (23,1±8,3%), а также при оформлении в детские учреждения (38,5±9,5%). У части наблюдаемых больных эпидемиологический анамнез выяснить не удалось (19,2±7,7%). После выявления анти-HCV антител у всех наблюдаемых больных при первичном обследовании в диспансерном кабинете был выставлен диагноз ХГС.

Оценка клинической картины позволила установить, что у наблюдаемых больных чаще выявлялись проявления астеновегетативного (73,1±8,7%) и диспепсического синдромов (57,7±9,7%). Однако четвертая часть пациентов (26,9±8,7%) вообще не имела каких-либо жалоб, что согласуется с мнением исследователей о характерном для ХГС малосимптомном течении заболевания [4, 6]. Среди объективных данных наиболее часто встречающимся признаком являлось незначительное увеличение размеров печени, в основном за счет правой доли (65,4±9,3%). Однако, у детей с длительностью заболевания более 5 лет и развитием фиброза печени при объективном осмотре достоверно чаще определялись внепеченочные знаки: капиллярит на щеках и межлопаточной области (66,7±15,7%), единичные сосудистые звездочки, локализованные на тыльной поверхности кистей (22,2±13,9%), намеченная венозная сеть на груди и животе (66,7±15,7%), «синяки» на нижних конечностях (22,2±13,9%) ( $P < 0,05$ ).

При оценке биохимических показателей было установлено, что цитолитический синдром у больных с ХГС имел место в 50±9,8% (13 чел.) случаев, с преобладанием минимальной (53,8±13,8%) и умеренной (38,5±13,5%) степени активности патологического процесса в печени. Повышение активности аминотрансфераз свыше 8 норм было выявлено всего у 1 чел (7,7±7,4%).

В то же время у большинства детей с ХГС (84,6±7,1%) имела место высокая вирусная нагрузка. Низкая вирусная нагрузка ( $RNA\ HCV \leq 10^3$  МЕ/мл) отмечена только у 3 больных ХГС (11,5±6,3%).

Определение генотипа HCV позволило установить, что у наблюдаемых больных, преобладающим является генотип 1в (53,8±9,8%) – 14 чел., генотип 3а встречался у 11 чел. (42,3±9,7%), а у 1 ребенка был выявлен генотип 2 (3,8±3,8%).

Анализ результатов морфологического исследования гепатобиоптатов, а также применение фиброэластометрии позволили выявить фиброз печени у всех больных ХГС. Выраженность фиброза была различной, однако F1 (9 чел.) и F2 стадии (9 чел.) встречались одинаково часто и составили 34,6±9,3%, реже выявлялся F3 (26,9±8,7%) и F4 (3,8±3,8%).

При проведении ПВТ у больных ХВГ среди побочных эффектов наиболее часто встречаемым являлся гриппоподобный синдром, который регистрировался у 80,8±7,7% больных (табл. 1). Необходимо отметить, что выраженность и длительность гриппоподобного синдрома была различной. У 14,3±7,6% больных ХГС гриппоподобный синдром выявлялся лишь на 1 инъекцию Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, средняя длительность температурной реакции у данной группы больных составила 2,4 дня. На вторую и последующие инъекции Пег-ИФН- $\alpha$ 2а повышения температуры не отмечалось, больные чувствовали себя хорошо, жалоб не предъявляли. Однако у 28,6±9,9% наблюдаемых больных с ХГС длительность гриппоподобного синдрома варьировала в среднем от 4 до 8 недель. Кроме того, у 28,6±9,9% больных ХГС гриппоподобный синдром сохранялся вплоть до 16-й недели ПВТ. Необходимо отметить, что дети в возрасте 15-17 лет лучше переносили ПВТ, с максимальным повышением температуры до 38,5<sup>o</sup>C. В то же время у пациентов до 15 лет лихорадка была более выраженной, с максимальным подъемом до 39,5-40<sup>o</sup>C.

Повышение температуры чаще возникало спустя 4-5 часов после инъекции ПВП (85,7±7,6%), сопровождалось ознобом (66,7±10,3%), мышечными и суставными болями (81,0±8,6%). Большая часть пациентов (85,7±7,6%) предъявляла жалобы на слабость, вялость и недомогание. С целью купирования гриппоподобного синдрома в день инъекции всем детям назначалось обильное питье, а также прием нестероидных противовоспалительных препаратов за 1 час до инъекции Пег-ИФН- $\alpha$ 2а.

Помимо гриппоподобного синдрома у 53,8±9,8% больных, получающих ПВТ, имели место и диспепсические расстройства, как правило, возникающие с первого дня терапии. Жалобы на снижение аппетита, тошноту отмечались

у половины наблюдаемых больных, рвота возникала в 42,3±9,7% случаев. Длительность диспепсических расстройств варьировала от 2 (15,4±10,0%) до 16 (30,8±12,8%) недель.

Снижение массы тела зарегистрировано у 80,8±7,7% больных ХГС. При этом у 66,7±10,3% детей потеря массы составила 1-3 кг, у 28,6±9,9% – 4-5 кг, только у 1 (4,8±4,6%) больного ХГС потеря в массе составила 10 кг.

Местная аллергическая реакция на введение Пег-ИФН- $\alpha$ 2а была выявлена у 11,5±6,3% больных с ХГС. Такие нежелательные явления, как психо-эмоциональный дискомфорт, алопеция, встречались значительно реже и возникали в основном на 12 неделе ПВТ. Нарушение психо-эмоциональной сферы имело место у 19,2±7,7%, повышенное выпадение волос – у 46,2±9,8% пациентов с ХГС.

На фоне проведения ПВТ у половины наблюдаемых больных ХГС (53,8±9,8%) были выявлены незначительные изменения со стороны клинического анализа крови. Умеренная тромбоцитопения (168,5×10<sup>9</sup>/л) имела место у 38,5±9,5% детей, снижение концентрации гемоглобина было незначительным (до 90 г/л) и выявлялось лишь у 4 больных ХГС (15,4±7,1%). Однако эти изменения были кратковременными, при повторном обследовании через 1 месяц у всех больных количество тромбоцитов и уровень гемоглобина соответствовали норме, что не потребовало изменения дозы, а тем более отмены ПВТ.

Необходимо отметить, что у детей младше 15 лет длительность гриппоподобного синдрома, снижение аппетита были более кратковременными по сравнению с пациентами старшего возраста (p<0,05). Однако рвота встречалась достоверно чаще именно среди детей первой возрастной группы (табл. 1).

Анализируя эффективность ПВТ, следует отметить, что у пациентов с минимальной и умеренной степенью активности нормализация биохимических показателей в большинстве случаев (69,2±12,8%) произошла уже к концу 2-й недели, у 32,5±13,0% – через 4 недели от начала ПВТ. Лишь у 1 больного, имеющего высокую степень активности на момент скрининга, нормализация биохимических показателей произошла только к 12-й неделе терапии (7,7±7,4%).

Таблица 1

### Побочные эффекты при проведении комбинированной противовирусной терапии у больных ХГС

Показатель	ХГС до 15 лет (n= 15)	Длительность, нед.		ХГС ≥15 лет (n= 11)	Длительность, нед.	
		Ме	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>		Ме	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Гриппоподобный синдром	66,7±12,2%	2	2-12	63,6±14,5%	4 p<0,05	4-16
Снижение аппетита	53,3±12,9%	2	2-8	45,5±15,0%	8 p<0,05	4-16
Рвота	26,7±11,4%	2	2-4	9,1±8,7%, p<0,05	1	1-1
Снижение массы тела	93,3±6,4%	12	8-24	81,8±11,6%	12	8-24
Местная аллергическая реакция	13,3±8,8%	4	2-4	18,2±11,6%	2	2-4
Нарушение психо-эмоциональной сферы	13,3±8,8%	4	2-8	27,3±13,4%	6	4-8
Алопеция	46,7±12,9%	4	2-6	45,5±15,0%	4	2-6
Дисменоррея	0	0	0	18,2±11,6%, p<0,05	8	4-12
Анемия	18,7%	1	1-4	18,2±11,6%	2	2-4
Снижение содержания тромбоцитов	45,4%	1	1-4	36,4±14,5%	2	2-4

Примечание: p – статистически значимые различия между группами.

Таблица 2

**Динамика вирусной нагрузки при проведении противовирусной терапии (ПВТ) комбинацией пегилированного интерферона-α и рибавирина в общей группе больных ХГС (26 чел.)**

Параметры	4 нед.	8 нед.	12 нед.	24 нед.	48 нед.	Через 6 мес после ПВТ
Полный вирусологический ответ	50,0±9,8%	69,2±9,1%	84,6±7,1%	84,6±7,1%	84,6±7,1%	84,6±7,1%
Частичный вирусологический ответ (снижение вирусной нагрузки на 2 log <sub>10</sub> МЕ/мл)	11,5±6,3%	15,4±7,1%	7,7±5,2%	11,5±6,3%	11,5±6,3%	11,5±6,3%
Отсутствие вирусологического ответа	38,5±9,5%	11,5±6,7%	3,8±3,8%	3,8±3,8%	3,8±3,8%	3,8±3,8%
Вирусологический прорыв	0	0	3,8±3,8%	0	0	0

При оценке вирусной нагрузки в общей группе больных ХГС БВО был достигнут у 50±9,8% детей. У 11,5±6,3% на 4-й неделе ПВТ отмечено снижение уровня вирусной нагрузки более чем на 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл.

К 8-й неделе проведения ПВТ вирусологический ответ был достигнут у 69,2±9,1%, снижение уровня вирусной нагрузки более чем на 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл выявлено у 15,4±7,1%. Лишь у 3 больных (11,5±6,3%) имело место отсутствие вирусологического ответа.

На 12-й неделе проведения ПВТ у 84,6±7,1% (22 чел.) зарегистрирован ранний вирусологический ответ, у 2 пациентов (7,7±5,2%) – частичный вирусологический ответ. Однако у 1 ребенка возник «вирусологический прорыв» (3,8±3,8%), и 1 (3,8±3,8%) пациент не ответил на ПВТ.

На 24-й неделе ПВТ вирусологический ответ выявлен у 84,6±7,1% детей, у 11,5±6,3% – частичный вирусологический ответ и лишь 1 (3,8±3,8%) ребенок не ответил на ПВТ.

К моменту окончания ПВТ в общей группе больных НВО был выявлен в 84,6±7,1% случаев, что позволяет говорить о значительной эффективности проводимой терапии (табл.2).

При оценке эффективности ПВТ в зависимости от генотипа вируса было установлено, что у больных с генотипом 1 БВО регистрировался в 50±13,4% случаев, РВО составил 28,6±12,1%, ЧВО – 21,4±11,0%.

Из 14 больных с генотипом 1 к 36-й недели ПВТ вирусологический ответ достигнут в 78,6±11,0% случаев, у 21,4±11,0% пациентов – имело место снижение уровня вирусной нагрузки на 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл от исходного уровня. К моменту окончания ПВТ (48 нед.) у 78,6±11,0% больных также отмечен непосредственный вирусологический ответ.

Через 6 месяцев после окончания ПВТ устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у 11 чел. (78,6±11,0%). Пациентов с генотипом 1, не ответивших на терапию, не было.

В отличие от больных с генотипом 1, у пациентов с генотипом 2, 3 (12 чел.) БВО зарегистрирован в 66,7±13,6% случаев, РВО – у 16,7±10,8%, ЧВО – у 8,3±8,0% больных. Только 1 ребенок (8,3±8,0%) не ответил на ПВТ. К моменту окончания ПВТ НВО имел место в 83,3±10,8%.

В настоящее время курс ПВТ закончен у всех детей с ХГС генотипом 2,3 с развитием УВО у 83,3±10,8% пациентов.

Однако, при оценке эффективности ПВТ в зависимости от генотипа вируса нами не установлено статистически

значимых различий по большинству критериев (БВО, РВО, НВО, УВО). Только развитие ЧВО у пациентов с генотипом 2, 3 имело достоверную разницу по сравнению с больными генотипа 1 (рис. 1).

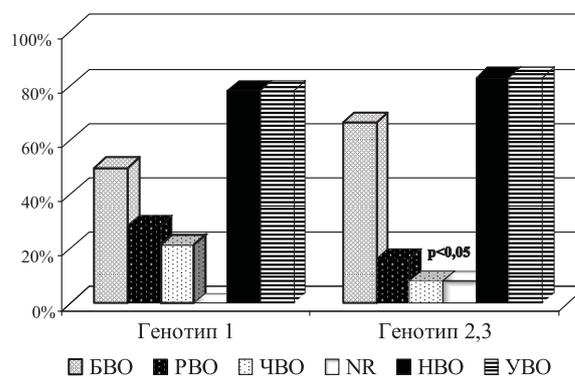


Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии у детей в зависимости от генотипа вируса.

Примечание: БВО – быстрый вирусологический ответ; РВО – ранний вирусологический ответ; ЧВО – частичный вирусологический ответ; NR – отсутствие вирусологического ответа; НВО – непосредственный вирусологический ответ; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

**Заключение**

Таким образом, несмотря на отсутствие клинических проявлений и незначительно выраженного цитолитического синдрома, развитие фиброза печени у пациентов с ХГС обуславливает необходимость проведения ПВТ. Среди побочных эффектов при проведении ПВТ наиболее часто встречающимися были гриппоподобный синдром, и диспепсические нарушения, возникающие с момента начала терапии и сохраняющиеся у части пациентов вплоть до 16 недель лечения.

Результаты проводимого исследования подтверждают, что схема ПВТ в виде комбинации Пег Интрона и рибавирина является эффективной при лечении детей с ХГС и позволяет добиться УВО у 78,6±11,0% больных ХГС с генотипом 1 и 83,3±10,8% детей с генотипом 2,3.

**Литература**

1. Желудкова О.Г. Современные аспекты хронического гепатита С у детей // Гепатологический форум. – 2011. – № 3. – С. 14-21.
2. Игнатова Т.М. Хронический вирусный гепатит и беременность // Гепатологический форум. – 2011. – № 3. – С. 2-11.

3. Сенягина Н.Е., Лаврова А.Е., Зорин В.В., Галова Е.А. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С // Медицинский альманах. — 2011. — № 4. — С. 34-36.

4. Соловьева И.А., Мартынова Г.П., Савченко А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у подростков // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 19-22.

5. Cowan M.L., Thomas H.C., Foster G.R. Therapy for chronic viral hepatitis: current indications, optimal therapies and delivery of care // Clin. Med. — 2011. — № 11. — P. 184-189.

6. Di Marco V. Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease // Dig. Liver Dis. — 2011. — № 43. — P. 266-267.

7. Di Bisceglie A.M., Shiffman M.L., Everson G.T., Lindsay K.L., Everhart J.E., Wright E.C., Lee W.M., Lok A.S., Bonkovsky H.L., Morgan T.R., Ghany M.G., Morishima C., Snow K.K., Dienstag J.L. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon // Engl. J. Med. — 2008. — № 359. — P. 2429-2441.

8. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M., Saitoh S., Someya T., Hosaka T., Sezaki H., Akuta N., Suzuki Y., Suzuki F., Kumada H. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients // Dig. Dis. Sci. — 2006. — Vol. 51. — P. 603-609.

9. Krawitt E.L., Ashikaga T., Gordon S.R., Ferrentino N., Ray M.A., Lidofsky S.D. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C // J. Hepatol. — 2005. — № 43. — P. 243-249.

10. Mohamed M.K., Magder L.S., Abdel-Hamid M. El-Daly M., Mikhail N.N., Abdel-Aziz F., Medhat A., Thiers V., Strickland G.T. Transmission of hepatitis C virus between parents and children // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — № 75. — P. 16-20.

11. Parise E., Cheinquer H., Crespo D., Meirelles A., Martinelli A., Sette H., Gallizi J., Silva R., Lacet C., Correa E., Cotrim H., Fonseca J., Paraná R., Spinelli V., Amorim W., Tatsch F., Pessoa M. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy // Braz. J. Infect. Dis. — 2006. — № 10. — P. 11-16.

12. Rosen H.R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 364. — P. 2429-2438.

#### References

1. Zheludkova O.G. Modern aspects of chronic hepatitis C in children // Hepatology forum. — 2011. — № 3. — P. 14-21.

2. Ignatova T.M. Chronic viral hepatitis and pregnancy // Hepatology forum. — 2011. — № 3. — P. 2-11.

3. Senyagina N.E., Lavrova A.E., Zorin V.V., Galova E.A. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus // Medical Almanac. — 2011. — № 4. — P. 34-36.

4. Solovyova I.A., Martynova G.P., Savchenko A.A. Clinical and epidemiological characteristics of chronic viral hepatitis B and C in adolescents // Children. — 2012. — № 4. — P. 19-22.

5. Cowan M.L., Thomas H.C., Foster G.R. Therapy for chronic viral hepatitis: current indications, optimal therapies and delivery of care // Clin. Med. — 2011. — № 11. — P. 184-189.

6. Di Marco V. Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease // Dig. Liver Dis. — 2011. — № 43. — P. 266-267.

7. Di Bisceglie A.M., Shiffman M.L., Everson G.T., Lindsay K.L., Everhart J.E., Wright E.C., Lee W.M., Lok A.S., Bonkovsky H.L., Morgan T.R., Ghany M.G., Morishima C., Snow K.K., Dienstag J.L. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon // Engl. J. Med. — 2008. — № 359. — P. 2429-2441.

8. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M., Saitoh S., Someya T., Hosaka T., Sezaki H., Akuta N., Suzuki Y., Suzuki F., Kumada H. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients // Dig. Dis. Sci. — 2006. — Vol. 51. — P. 603-609.

9. Krawitt E.L., Ashikaga T., Gordon S.R., Ferrentino N., Ray M.A., Lidofsky S.D. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C // J. Hepatol. — 2005. — № 43. — P. 243-249.

10. Mohamed M.K., Magder L.S., Abdel-Hamid M. El-Daly M., Mikhail N.N., Abdel-Aziz F., Medhat A., Thiers V., Strickland G.T. Transmission of hepatitis C virus between parents and children // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — № 75. — P. 16-20.

11. Parise E., Cheinquer H., Crespo D., Meirelles A., Martinelli A., Sette H., Gallizi J., Silva R., Lacet C., Correa E., Cotrim H., Fonseca J., Paraná R., Spinelli V., Amorim W., Tatsch F., Pessoa M. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy // Braz. J. Infect. Dis. — 2006. — № 10. — P. 11-16.

12. Rosen H.R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 364. — P. 2429-2438.

#### Сведения об авторах

*Мартынова Галина Петровна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8(391) 2243305; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

*Соловьева Ирина Андреевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8(391)2243305; e-mail: iasolov@mail.ru.

*Жуковская Татьяна Анатольевна* — врач-инфекционист МБУЗ Городская клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона, г. Красноярск.

Адрес: 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12; тел. 8(391) 2642556; e-mail: lisen20@mail.ru.

*Белкина Анжелика Борисовна* — заместитель главного врача по лечебной работе МБУЗ Городская клиническая больница № 1, г. Красноярск.

Адрес: 660021, г. Красноярск, ул. Ленина, 149; тел. 8(391)2119396; e-mail: muzgdkb1@mail.ru.

# Менеджмент и экономика здравоохранения



© МЫЛЬНИКОВА Т. А., ФИНЧЕНКО Е. А., ЦЫЦОРИНА И. А., ШАЛЫГИНА Л. С., ИВАНИНСКИЙ О. И.

УДК 617.3-036.8-053.2:616.7-001-008.4:614.8

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ НА УСЛОВНО ПРЕДОТВРАТИМУЮ СМЕРТНОСТЬ

Т. А. Мыльникова<sup>1</sup>, Е. А. Финченко<sup>1</sup>, И. А. Цыцорина<sup>2</sup>, Л. С. Шалыгина<sup>1,2</sup>, О. И. Ивановский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна Министерства здравоохранения РФ, директор — д. м. н., проф. М. А. Садовой; <sup>2</sup> ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. О. Маринкин; кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППв, зав. — д. м. н., проф. М. А. Садовой.

**Цель исследования.** Оценка влияния травматолого-ортопедической помощи детям на условно предотвратимую смертность.

**Материалы и методы.** Разработана экспертная карта, позволяющая провести экспертную оценку влияния травматолого-ортопедической помощи детям на условно предотвратимую смертность. В качестве экспертов привлечено 99 специалистов из субъектов Российской Федерации, входящих в Сибирский федеральный округ.

**Результаты.** Эффективными инвестициями, позволяющими снизить условно предотвратимую смертность детского населения, являются инвестиции в специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь.

**Заключение.** Эффективная организация травматолого-ортопедической помощи может снизить условно предотвратимую смертность у детей на 22-59 % по разным видам медицинской помощи.

**Ключевые слова:** травматолого-ортопедическая помощь, детское население, условно предотвратимая смертность, экспертная оценка.

## RESULTS OF EVALUATION OF TRAUMA EXPERT-FITTING CHILD TO CONDITIONAL PREVENTABLE DEATHS

T. A. Mylnikova<sup>1</sup>, E. A. Finchenko<sup>1</sup>, I. A. Tsytsorina<sup>2</sup>, L. S. Shalygina<sup>1,2</sup>, O. I. Ivaninsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n. a. Ya. L. Tsivyan; <sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University

*The aim of the study is assessing the impact of trauma and orthopedic care for children on probation preventable mortality.*

**Materials and Methods.** We developed expert card that allows to conduct an expert assessment of the impact of trauma and orthopedic care for children on probation preventable mortality. The experts involved 99 experts from the Russian Federation subjects of the Siberian Federal District.

**Results.** Effective investments that contribute to preventable deaths conditionally child population are investing in high-tech and specialized medical care.

**Conclusion.** Effective organization of trauma and orthopedic care can reduce preventable mortality conditional on children 22-59 % for different types of medical care.

**Key words:** trauma and orthopedic care, child population, relatively preventable mortality, expert evaluation.

### Введение

Травматизм и болезни опорно-двигательного аппарата занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и инвалидности детского населения. Количество детей с заболеваниями костно-мышечной системы, обусловленными врожденными пороками развития и наследственно-системными болезнями ежегодно увеличивается. Динамика травматизма также характеризуется ростом. Так, за период 2007-2012 гг. уровень детского травматизма в Новосибирской области увеличился на 26,7% [3, 4, 5, 6, 7].

В настоящее время недостаточно изученной остается предотвратимая смертность, которая может быть использована как обобщенный индикатор оценки деятельности системы здравоохранения. При подготовке и принятии организационных решений в последнее время большое внимание уделяется такому виду информации как экспертная оценка, которая является важной, достаточно объективной и содержательной информацией [8]. Механизмы снижения смертности населения, определенные экспертами как предотвратимые усилиями системы

здравоохранения, могут быть использованы для повышения эффективности деятельности здравоохранения [1, 2].

Цель исследования — оценить влияние травматолого-ортопедической помощи детям на условно предотвратимую смертность для принятия организационных решений в здравоохранении на региональном уровне.

### Материалы и методы

В рамках настоящего исследования разработана экспертная карта, включающая следующие разделы: факторы (доступность, своевременность, объем, качество, стоимость), ресурсы здравоохранения (кадровые, материально-технические, финансовые, правовые, информационно-технические, организационные) и дефекты оказания медицинской помощи (несвоевременное обращение больного, организационные и клинические дефекты), влияющие на условно предотвратимую смертность на разных этапах оказания травматолого-ортопедической помощи детям; виды (первичная медико-санитарная помощь (ПМСП), скорая медицинская помощь (СМП), специализированная медицинская помощь (СпМП), высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП), медицинская реабилитация) и разделы (профилактика, ранняя выявляемость, амбулаторное и стационарное лечение) травматолого-ортопедической помощи детям; инвестиции (кадровые, материально-технические), которые могут дать наибольший эффект в снижение условно предотвратимой смертности.

Опрос проведен по методике Е.Н. Шигана (1986) [9]. В качестве экспертов привлечено 99 специалистов из числа руководителей органов управления здравоохранением (22,7%) и главных специалистов (травматологов-ортопедов) (77,3%) субъектов Российской Федерации, входящих в Сибирский федеральный округ.

Экспертная оценка проведена с использованием градации ответов по пятибалльной шкале (5 баллов — очень высокая оценка, 4 балла — высокая оценка, 3 балла — средняя оценка, 2 балла — низкая оценка, 1 балл — очень низкая оценка).

Описательные статистики представлены процентными долями и их стандартной ошибкой ( $P \pm m$ ). Уровень согласованности экспертов определялся с помощью коэффициента конкордации Кендалла.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием стандартных пакетов обработки данных Statistica v. 6,0 и Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование позволило получить следующие результаты.

По оценкам экспертов, кадровые и материально-технические инвестиции (ресурсы) могут дать наибольший эффект в снижении условно предотвратимой смертности детского населения (по следующим классам болезней):

- болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в целом — на  $46,68 \pm 7,52\%$ , при вложении ресурсов в профилактику —  $51,91 \pm 7,53\%$ , раннюю выявляемость заболеваний —  $45,13 \pm 7,50\%$ , стационарное лечение —  $43,0 \pm 7,46\%$ ;

- травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (травмы) в целом — на  $46,50 \pm 7,52\%$ , в профилактику —  $37,29 \pm 7,29\%$ , раннюю выявляемость заболеваний —  $42,47 \pm 7,45\%$ , стационарное лечение —  $59,75 \pm 7,39\%$ ;

- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения в целом — на  $44,45 \pm 7,49\%$ , в профилактику —  $41,4 \pm 7,43\%$ , раннюю выявляемость заболеваний —  $42,0 \pm 7,44\%$ , стационарное лечение —  $49,9 \pm 7,54\%$ .

По мнению экспертов, наиболее эффективными инвестициями в травматолого-ортопедическую помощь, позволяющими снизить условно предотвратимую смертность детского населения, являются инвестиции в диагностику и лечение следующих заболеваний: системные поражения соединительной ткани —  $50,87 \pm 7,54\%$ , дорсопатии —  $48,92 \pm 7,54\%$ , политравма —  $48,04 \pm 7,53\%$ , травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза —  $47,97 \pm 7,53\%$ .

В профилактике наиболее эффективными являются инвестиции в диагностику и лечение болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (дорсопатии —  $56,8 \pm 7,47\%$ ; системные поражения соединительной ткани —  $48,5 \pm 7,53\%$ ).

В ранней выявляемости заболеваний также наиболее эффективными являются инвестиции в диагностику и лечение болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (системные поражения соединительной ткани —  $53,7 \pm 7,52\%$ , дорсопатии —  $47,5 \pm 7,53\%$ ).

При стационарном лечении наиболее эффективными являются инвестиции в лечение травм (верхние конечности —  $65,8 \pm 7,15\%$ , нижние конечности —  $63,7 \pm 7,25\%$ , травмы живота —  $59,0 \pm 7,42\%$ ).

Таким образом, по мнению экспертов, наиболее эффективными инвестициями в травматолого-ортопедическую помощь, позволяющими снизить условно предотвратимую смертность детского населения, являются инвестиции в диагностику и лечение болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани — на  $46,68\%$  и травм —  $46,50\%$ .

Экспертная оценка видов травматолого-ортопедической помощи, в которые инвестиции (кадровые и материально-технические) позволят снизить условно предотвратимую смертность детского населения позволила получить следующие результаты.

Вложение инвестиций в следующие классы болезней может снизить условно предотвратимую смертность детского населения:

- болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — при вложении в ПМСП — на  $41,79 \pm 7,44\%$ , СМП —  $22,50 \pm 6,30\%$ , СпМП —  $59,33 \pm 7,41\%$ , ВМП —  $45,89 \pm 7,51\%$ , медицинскую реабилитацию —  $38,37 \pm 7,33\%$ ;

- травмы — в ПМСП — на  $37,0 \pm 7,28\%$ , СМП —  $43,08 \pm 7,47\%$ , СпМП —  $47,16 \pm 7,53\%$ , ВМП —  $33,41 \pm 7,11\%$ , медицинскую реабилитацию —  $26,99 \pm 6,69\%$ ;

- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения — в ПМСП — на  $35,5 \pm 7,21\%$ , СМП —  $23,6 \pm 6,40\%$ , СпМП —  $68,3 \pm 7,01\%$ , ВМП —  $39,3 \pm 7,36\%$ , медицинскую реабилитацию —  $35,2 \pm 7,20\%$ .

По заболеваниям наиболее эффективными являются инвестиции в диагностику и лечение в:

– ПМСП – болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (системные поражения соединительной ткани – 42,4±7,45%, дорсопатии – 42,3±7,45%);

– СМП – травм (живота – 47,3±7,53%, головы – на 45,9±7,51%);

– СпМП – врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений – на 68,3±7,01%, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (болезни мышц – на 66,8±7,10%, артрозы и другие поражения суставов – на 64,0±7,24%, дорсопатии – на 59,2±7,41%);

– ВМП – артрозов и других поражений суставов – на 47,9±7,53%, системных поражений соединительной ткани – 47,5±7,53%, болезней мышц – 47,4±7,53%;

– медицинской реабилитации – болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (дорсопатии – на 44,1±7,49%).

Таким образом, по мнению экспертов, наиболее эффективными инвестициями в травматолого-ортопедическую помощь, позволяющими снизить условно предотвратимую смертность детского населения, являются инвестиции в СпМП и ВМП.

Наибольшее влияние на условно предотвратимую смертность детского населения оказывают: доступность – 49,52±7,54%, качество – 47,94±7,53% и своевременность оказания травматолого-ортопедической помощи – 46,48±7,52%. В меньшей степени – объемы оказания – 43,94±7,48% и стоимость медицинской помощи – 43,37±7,47% (табл. 1).

Коэффициент конкордации Кендалла  $W = 0,65$  ( $p < 0,01$ ).

В ПМСП наибольшее влияние на условно предотвратимую смертность оказывают качество – 46,9±7,52% и доступность медицинской помощи – 46,8±7,52%; СМП – своевременность – 57,2±7,54% и доступность – 57,3±7,46%; СпМП – стоимость – 51,0±7,54% и качество медицинской помощи – 46,9±7,52%.

Таким образом, по мнению экспертов, наибольшее влияние на условно предотвратимую смертность детского населения оказывают: доступность, качество и своевременность оказания травматолого-ортопедической помощи.

Экспертная оценка влияния ресурсов здравоохранения на условно предотвратимую смертность детского населения позволила получить следующие результаты (табл. 2).

Из ресурсов здравоохранения на условно предотвратимую смертность детского населения наибольшее влияние оказывают: материально-технические – 56,61±7,47%, кадровые – 55,48±7,49%, финансовые – 53,80±7,52% и организационные ресурсы – 52,93±7,52%.

Коэффициент конкордации Кендалла  $W = 0,67$  ( $p < 0,01$ ).

В ПМСП наибольшее влияние на условно предотвратимую смертность детского населения оказывают:

Таблица 1

**Факторы здравоохранения, влияющие на условно предотвратимую смертность детского населения по видам травматолого-ортопедической помощи (в процентах) ( $P \pm m$ )\***

Факторы	ПМСП	СМП	СпМП	Медицинская помощь в целом
Всего	44,8±7,50	49,2±7,54	44,7±7,50	46,2±7,52
Доступность	46,8±7,52	57,3±7,46	44,5±7,49	49,5±7,54
Своевременность	45,0±7,50	57,2±7,54	37,3±7,29	46,4±7,52
Объем	40,8±7,41	47,1±7,53	44,0±7,48	43,9±7,48
Качество	46,9±7,52	50,0±7,54	46,9±7,52	47,9±7,53
Стоимость	44,8±7,50	34,3±7,16	51,0±7,54	43,3±7,47

( $P \pm m$ )\* – средняя процентная доля и средняя ошибка.

Таблица 2

**Ресурсы здравоохранения, влияющие на условно предотвратимую смертность детского населения по видам травматолого-ортопедической помощи (в процентах) ( $P \pm m$ )\***

Факторы	ПМСП	СМП	СпМП	Медицинская помощь в целом
Всего	53,7±7,52	47,3±7,53	53,7±7,52	51,5±7,53
Кадровые	57,1±7,46	54,4±7,51	55,0±7,50	55,4±7,49
Материально-технические	57,4±7,45	52,2±7,53	60,2±7,38	56,6±7,47
Финансовые	56,9±7,47	48,8±7,54	55,7±7,49	53,8±7,52
Правовые	48,5±7,53	39,9±7,38	44,9±7,50	44,4±7,49
Информационно-технические	45,8±7,51	38,3±7,33	54,0±7,51	46,0±7,51
Организационные	56,4±7,48	50,1±7,54	52,2±7,53	52,9±7,52

( $P \pm m$ )\* – средняя процентная доля и средняя ошибка.

материально-технические – 57,4±7,45% и кадровые ресурсы – 57,1±7,46%; в СМП – кадровые – 54,4±7,51% и материально-технические ресурсы – 52,2±7,53%; в СпМП – материально-технические – 60,2±7,38%, кадровые – 55,0±7,50% и финансовые ресурсы – 55,7±7,49%.

Таким образом, по мнению экспертов, наибольшее влияние на условно предотвратимую смертность детского населения оказывают кадровые и материально-технические ресурсы.

Экспертная оценка дефектов оказания медицинской помощи, влияющих на условно предотвратимую смертность детского населения позволила получить следующие результаты (табл. 3).

Коэффициент конкордации Кендалла  $W = 0,62$  ( $p < 0,01$ ).

Основными дефектами по видам травматолого-ортопедической помощи детям, оказывающими влияние на условно предотвратимую смертность, являются: несвоевременное обращение больного за травматолого-ортопедической помощью – 48,68±7,54%, при этом организационные – 42,07±7,44% и клинические дефекты – 40,05±7,39% оказывают значительно меньшее влияние. Подобная ситуация отмечается по всем видам травматолого-ортопедической помощи.

Таблица 3

**Дефекты оказания медицинской помощи, влияющие на условно предотвратимую смертность детского населения по видам травматолого-ортопедической помощи (в процентах) ( $P \pm m$ )\***

Факторы	ПМСП	СМП	СпМП	Медицинская помощь в целом
Всего	50,0± 7,54	46,7± 7,52	34,1± 7,15	43,6±7,48
Несвоевременное обращение больного	54,3± 7,51	52,1± 7,53	39,6± 7,37	48,6±7,54
Организационные дефекты	47,5± 7,53	46,5± 7,52	32,2± 7,04	42,0±7,44
Клинические дефекты	48,1± 7,53	41,5± 7,43	30,6± 6,94	40,0±7,39

( $P \pm m$ )\* – средняя процентная доля и средняя ошибка.

Таким образом, по мнению экспертов, наибольшее влияние на условно предотвратимую смертность детского населения в ПМСП, СМП и СпМП оказывает несвоевременное обращение больного за медицинской помощью – 54,3%±7,51, 52,1±7,53% 39,6±7,37% соответственно.

#### Заключение

По результатам проведенного исследования на основании экспертных оценок можно сделать следующие выводы.

Наибольшее влияние на условно предотвратимую смертность детского населения оказывают: доступность, качество и своевременность оказания медицинской помощи; из ресурсов здравоохранения – кадровые и материально-технические. Основным фактором, влияющим на условно предотвратимую смертность, является несвоевременное обращение больного за медицинской помощью.

Совершенствование травматолого-ортопедической помощи детям по этим направлениям позволит, по мнению экспертов, снизить условно предотвратимую смертность на разных этапах ее оказания на 22-59%.

#### Литература

1. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., Землянова Е.В., Бабкина Л.М., Сокович О.Г. Предотвратимые потери здоровья в детском возрасте: концептуальные подходы // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. – 02.12.2010. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/246/30/lang,ru/>.

2. Михайлова Ю.В., Шестаков М.Г., Соболева Ю.В., Сабгайда Т.П., Назаров В.И. Предотвратимые потери здоровья населения как объект анализа // Экономика здравоохранения. – 2008. – № 2 (123). – С. 37-42.

3. Основные показатели здоровья и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2008 году // Сборник статистических и аналитических материалов. – Новосибирск: Сибмедиздат «Новосибирский государственный медицинский университет», 2009. – 310 с.

4. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2009 году

// Сборник статистических и аналитических материалов. – Новосибирск: ООО Издательский дом «Манускрипт», 2010. – 396 с.

5. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2010 году // Сборник статистических и аналитических материалов. – Новосибирск: ООО «Альфа Ресурс», 2011. – 426 с.

6. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2011 году // Сборник статистических и аналитических материалов. – Новосибирск: ООО «ТД Сибирский», 2012. – 436 с.

7. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2012 году // Сборник статистических и аналитических материалов. – Новосибирск: ООО «Альфа Ресурс», 2013. – 444 с.

8. Фисунов К.В. Использование экспертных оценок при принятии управленческих решений // Теория и практика общественного развития. – 2012. – № 10. – С. 238-241.

9. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. – М.: Медицина, 1986. – 208 с.

#### References

1. Zelinskaya D.I., Terletskaia R.N., Zemlyanova E.V., Babkina L.M., Sokovich O.G. Avoidable loss of health in childhood: Approaches // Social aspects of public health: electronic scientific journal. 02.12.2010. – Mode of access: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/246/30/lang,ru/>.

2. Mikhaylova Yu.V., Shestakov M.G., Soboleva Yu.V., Sabgayda T.P., Nazarov V.I. Avoidable loss of population health as an object of analysis // Health Economics. – 2008. – № 2 (123). – P. 37-42.

3. Key indicators of health and health care of the Siberian Federal District in 2008 // Collection of statistical and analytical materials. Novosibirsk Sibmedizdat «Novosibirsk State Medical University», 2009. – 310 p.

4. Key indicators of health and health-Siberian Federal District in 2009 // Collection of statistical and analytical materials. Novosibirsk: Publishing house «Manuscript», 2010. – 396 p.

5. Key indicators of health and health-Siberian Federal District in 2010 // Collection of statistical and analytical materials. Novosibirsk: «Alfa Resource», 2011. – 426 p.

6. Key indicators of health and health-Siberian Federal District in 2011 // Collection of statistical and analytical materials. Novosibirsk: «TD Siberian», 2012. – 436 p.

7. Key indicators of health and health-Siberian Federal District in 2012 // Collection of statistical and analytical materials. Novosibirsk: «Alfa Resource», 2013. – 444 p.

8. Fisunov R.V. Using expert estimates in management decisions // Theory and Practice of Community Development. – 2012. № 10. – P. 238-241.

9. Prediction methods and modeling in social hygiene studies. – M.: Medicine, 1986. – 208 p.

#### Сведения об авторах

Мыльникова Тамара Алексеевна – руководитель научно-организационного отдела ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 8(383) 3633131 (1441); e-mail: TMylnikova@niito.ru.

Финченко Евгений Александрович – главный научный сотрудник ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 8(383) 3633131 (1239); e-mail: EFinchenko@niito.ru

Цыцорина Ирина Агольфовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППВ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, г. 52; тел. 8(383) 2011301; e-mail: tsytsorina@mail.ru.

Шалыгина Лада Станиславовна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна МЗ РФ, ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППВ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 8(383) 2244777; e-mail: L.Shalygina@mail.ru.

Иванинский Олег Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППВ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, г. 17; тел. 89139154400; e-mail: ivaninskiy@gmail.com.

## Случаи из практики



© ЕГОРОВА А. Т., БАЗИНА М. И., МАЙСЕЕНКО Д. А., КИСЕЛЕВА Е. Ю., ЦАРЮК Е. П.  
УДК 616.36 – 008.82:546.56] – 06:618.3

### БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА И БЕРЕМЕННОСТЬ

А. Т. Егорова, М. И. Базина, Д. А. Маисеенко, Е. Ю. Киселева, Е. П. Царюк

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра акушерства и гинекологии ИПО, зав. – д. м. н., проф. А. Т. Егорова; МБУЗ ГКБ № 20 имени И. С. Берзона, гл. врач – к. м. н., В. А. Фокин.

**Резюме.** Болезнь Вильсона-Коновалова многие врачи считают очень редким заболеванием. Однако, несмотря на редкость в популяции в целом, в гепатологических стационарах доля больных, которые страдают от этого заболевания, может составлять до 7%. В статье представлен клинический случай сочетания болезни Вильсона-Коновалова и беременности с неблагоприятным перинатальным исходом и случаем материнской смертности.

**Ключевые слова:** беременность, болезнь Вильсона-Коновалова, медь, печень.

### WILSON-KONOVALOV DISEASE AND PREGNANCY

A. T. Egorova, M. I. Bazina, D. A. Maiseenko, E. Yu. Kiseleva, E. P. Tsaryuk

City hospital №20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia;  
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasensky

**Abstract.** Wilson-Konovalov disease is considered by many doctors as a very rare disease. However, despite the rarity of the general population, in hepatology hospitals the proportion of patients who suffer from this disease, can be up to 7%. The article presents a clinical case of a combination of Wilson's disease and pregnancy with adverse perinatal outcome and maternal mortality.

**Key words:** pregnancy, Wilson's disease, copper, liver.

Болезнь Вильсона-Коновалова – (гепатоцеллюлярная дистрофия, болезнь Вильсона, гепатолентикулярная дегенерация) – редкое наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме.

Впервые заболевание описано английским невропатологом – А. К. Вильсоном в 1912 году и названо им «гепатолентикулярная дегенерация – ГЛД». Более детально данный патологический синдром был описан в 1960 году Н. В. Коноваловым под названием гепатоцеребральная дистрофия [2, 5].

Число заболеваний данной патологией составляет от 10 до 30 случаев на 1 миллион населения. Чаще болеют мужчины, чем женщины (4:1). Болезнь манифестирует в возрасте 8-16 лет, однако неврологические симптомы появляются только к 19-20 годам [2, 6].

Болезнь Вильсона – наследственное заболевание, которое передается по аутосомно – рецессивному типу (оба родителя являются носителями аномального гена). Причиной заболевания является мутация гена, отвечающего за синтез белка, который осуществляет транспорт меди (церулоплазмин). Этот ген имеет название АТ-Р7В, и он находится на длинном плече хромосомы под номером 13. В случае избытка медь накапливается в печени. В то же время блокируется процесс выделения микроэлемента с желчью, что еще больше увеличивает ее количество. Постепенно избыток меди приводит к хронической интоксикации, медь накапливается в других органах и системах (нервная система) [1, 4].

В патогенезе болезни Вильсона-Коновалова основную роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У пациентов с этим заболеванием процессы абсорбции меди в желудочно-кишечном тракте не нарушены, но отмечается значительное снижение активности

процесса выведения меди с желчью, что приводит к накоплению этого микроэлемента в гепатоцитах. Снижение экскреции меди при болезни Вильсона-Коновалова связано с дефицитом или полным отсутствием транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа (его детерминирует ген АТР7В), который в норме способствует транспорту меди в аппарат Гольджи и его высвобождению лизосомами в желчь [1, 3, 6].

При болезни Вильсона-Коновалова также нарушается включение меди в церулоплазмин, синтезируемый в печени, следствием чего является низкий уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (определение этого показателя имеет диагностическое значение).

Снижение билиарной экскреции меди при болезни Вильсона-Коновалова приводит к ее избыточному накоплению в организме. Первоначально медь накапливается в печени, поэтому заболевание чаще всего манифестирует с появления симптомов поражения именно этого органа (в 42% случаев). Как правило, у больных это происходит в возрасте 8-12 лет (иногда раньше), хотя уже с рождения у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова могут повышаться уровни печеночных аминотрансфераз.

После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, накопление меди происходит в других органах и системах, прежде всего в ЦНС, в базальных ганглиях головного мозга (хвостатом ядре, скорлупе, бледном шаре), в которых содержание меди увеличивается в 50 и более раз по сравнению с нормой. Это приводит к возникновению нейропсихических нарушений, которые чаще всего наблюдаются во втором и третьем десятилетиях жизни.

При быстром поступлении больших количеств меди в кровь развивается значительная купремия, и медь, фиксируясь на мембране эритроцитов и образуя комплексы с белками, провоцирует развитие гемолитической анемии. Поэтому у 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.

Отложение меди и накопление в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера-Флейшера (пигментация желто-коричневого или зеленоватого цвета). В роговице отложение меди происходит почти одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени). Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает внепеченочное повреждение тканей почек, сердца, суставов [2, 3].

Болезнь Вильсона-Коновалова может протекать в трех клинических формах:

- с преимущественным поражением печени;
- нервной системы;
- смешанная форма.

В детском возрасте в 42% болезнь Вильсона-Коновалова проявляется симптомами поражения печени. Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро, с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии, повышения

температуры. Может наблюдаться стеатоз и развивается печеночная недостаточность (иногда фульминантная форма).

При второй форме заболевания признаки поражения нервной системы появляются чаще к 19-20 годам и позднее. Клиническая симптоматика выражается в обеднении мимики, повышенной саливации, расстройствах речи и координации движений, мелкой моторики и походки. Появление нейропсихических нарушений при болезни Вильсона-Коновалова связано с насыщением печени медью и началом накопления этого микроэлемента в ЦНС.

Неврологическая и психическая симптоматика наблюдается у 34 и 10% больных соответственно. Психические нарушения заключаются в появлении компульсивно-импульсивного поведения, агрессивных реакций, фобий, при этом интеллект, как правило, сохранен [2].

При смешанной форме заболевания у 15% пациентов болезнь Вильсона-Коновалова проявляется гематологическими синдромами и прежде всего гемолитической анемией.

Кроме того, поражаются также:

- почки;
- кожа (голубые лунки у ногтевого ложа, гиперпигментации);
- сердце (кардиомиопатии);
- кости (спонтанные переломы);
- суставы (артропатии);
- эндокринная система (гинекомастия).

Болезнь Вильсона-Коновалова может протекать в острой и хронической формах.

Острое течение болезни Вильсона-Коновалова отмечается, как правило, в раннем детском возрасте и протекает молниеносно. В большинстве случаев заканчивается летально, несмотря на проводимое лечение.

Хроническое течение болезни Вильсона-Коновалова проявляется в возрасте 13-16 лет, клиника развивается медленно. Заболевание начинается с признаков поражения печени: печеночная недостаточность, с последующим переходом в цирроз печени.

Диагноз заболевания устанавливается на основе:

- физического исследования;
- результатах лабораторных анализов, (снижение уровня церулоплазмينا в крови, повышение суточной экскреции меди с мочой);
- данных визуализирующих методов: (УЗИ, КТ и МРТ), при которых выявляются гепато- и спленомегалия, дегенерация базальных ганглиев головного мозга. В биоптатах печени обнаруживается повышенное содержание меди. Проводится генетическое тестирование пациента и его ближайших родственников [3].

*Описание собственного клинического случая.*

Беременная К. Н. Н., 28 лет, жительница г. Красноярск, доставлена машиной скорой медицинской помощи в городскую больницу № 4 г. Красноярска, где от госпитализации отказалась и поступила в родильный дом городской клинической больницы № 20 с диагнозом: беременность 19-20 недель. Гепатолентикулярная дегенерация

(болезнь Вильсона-Коновалова), гиперкинетическая форма, с бульбарным синдромом (наличие дизартрии, дисфагии, дисфонии), парез с преимущественным мозжечковым компонентом, с миоклоническими гиперкинезом левой руки, декомпенсация.

Соматический анамнез: наследственность не отягощена. В десятилетнем возрасте перенесла клещевой энцефалит. Простудные заболевания отмечает ежегодно. В анамнезе аппендэктомия.

Замужем, брак не зарегистрирован.

Репродуктивный анамнез: менструальная функция не нарушена.

Гинекологические заболевания: наблюдается эктопия шейки матки (не лечила). В анамнезе шесть беременностей, из них одни срочные роды в возрасте 22 лет, масса ребенка при рождении 3300 гр. Послеродовый период осложнился эндометритом, по поводу чего произведено выскабливание полости матки. Медицинских аборт — четыре, без осложнений. В 2003 году произведена резекция левого яичника в связи с эндометриоидной кистой.

Анамнез заболевания: головные боли беспокоят со школьного возраста, с тенденцией к прогрессированию. Впервые в возрасте 25 лет появился тремор рук, а через год, т. е. в 26 лет подергивания левой руки. Обратилась за медицинской помощью в Краевую клиническую больницу №1, где проведено обследование:

- исследование содержания в крови меди — 17,93 мкмоль/л (при норме — 12 - 24 мкмоль/л);
- офтальмоскопия — гипертоническая ангиоретинопатия сетчатки;
- МРТ головного мозга: нейродегенеративные изменения по типу ГЛД, умеренная заместительная гидроцефалия (симметрично в бледных ядрах-ножках мозга и мосту диффузные гиперинтенсивные в T2 и гипоинтенсивные в T1).

Больной был назначен купренил по поводу ГЛД, переносимость удовлетворительная. Однако уровень гиперкинеза оставался близким к прежнему. Через два месяца назначена Лирика по 75 мг (1 капсула) два раза в день. Отмечалось небольшое изменение выраженности гиперкинеза, но в целом недостаточное. Относительно стабильное течение наблюдалось в течение шести месяцев. Затем больная перестала принимать купренил, т.к. наступила спонтанная беременность (последняя менструация у женщины 05.09.2008 г.). У больной возник парез взора, поперхивание при питье, атаксия.

Была госпитализирована в ФГУЗ МСЧ-96 ФМБА России-46, проводимая терапия без существенного эффекта. При выписке из стационара — выраженность расстройств прогрессирует (исследование содержания в крови меди — 9,18 мкмоль/л, церулоплазмин — 33,2 (норма 20-60)

Неврологический статус. В сознании, сонлива, отмечается слабость. Критика снижена. Глазные щели D=S, зрачки D=S. Зрачковые реакции удовлетворительные. Парез вертикального взора. Тригеминальные точки безболезненные. Чувствительных расстройств нет. Носогубные

складки несколько асимметричны. Язык по средней линии, в пробе Черни дрожит, веки дрожат. Дизартрия, дисфония, слюнотечение. При питье — поперхивание. Сухожильные рефлексы высокие, выше слева, патологических рефлексов нет. Мышечный тонус дистонический. Мышечная сила сохранена. В позе Ромберга не стоит. Менингеальные симптомы — отрицательные.

Диагноз при выписке: гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), гиперкинетическая форма с бульбарным синдромом (наличием дизартрии, дисфагии, дисфонии), парезом вертикального взора, атаксией, с миоклоническим гиперкинезом левой руки, декомпенсация.

С 2007 года лечилась по поводу болезни Вильсона — Коновалова купренилом. Неоднократно находилась на стационарном лечении.

Состояние при поступлении тяжелое, в сознании, контакту недоступна, заторможена, нарушено глотание, выраженное слюнотечение, отмечаются речевые расстройства. В течение последних трех дней отмечалось ухудшение состояния, рвота после еды, выраженная заторможенность.

Объективно: правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледные. Отмечаются гиперкинетические сокращения мышц. АД 105/70 мм рт. ст., 106/74 мм рт. ст. Пульс 75 уд/мин.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот увеличен за счет беременной матки. Матка в нормотонусе. Окружность живота (ОЖ) — 69 см, высота дна матки (ВДМ) — 20 см. Шевеления плода не ощущает. Сердечные тоны плода не выслушиваются. При вагинальном исследовании особенностей не выявлено.

Выставляется DS: Беременность 19-20 недель. Маловодие. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), декомпенсация на фоне беременности.

Неврологом назначен прием купренила до 10-12 таблеток в сутки, частая санация ротоглотки отсосом, кормление через зонд (до 2 л в сутки), инфузионная терапия плазмолитом до 1000 мл в сутки.

По заключению анестезиолога показаний для реанимационных мероприятий на момент осмотра не было.

На вторые сутки больная осмотрена консилиумом в составе зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО, главного акушера-гинеколога г. Красноярск, зам. главного врача ГКБ № 20 по родовспоможению, невролога, реаниматолога. Заключение консилиума: родоразрешить больную в экстренном порядке путем операции малого кесарева сечения в условиях реанимационного отделения МУЗ Родильный дом № 1 с дальнейшим лечением основного заболевания в условиях многопрофильной больницы.

17.01.2009 г. проведена лапаротомия. Малое кесарево сечение. Извлечен мертвый плод массой 370,0 грамм. В послеоперационном периоде проводилась: антибактериальная (цефтриаксон по 0,1 внутривенно капельно), обезболивающая, инфузионно — трансфузионная (альбумин 10% — № 2), утеротоническая терапия (окситоцин 5ЕД

внутривенно × 2 раза), низкомолекулярные гепарины (фраксипарин по 0,3 п/к), терапия основного заболевания (купренил 2 табл. × 3 раза и цинка сульфат 1 капсула в день). Послеоперационный период протекал на фоне анемии II ст. Швы сняты на девятые сутки заживление первичным натяжением.

Результаты обследования: УЗИ матки от 26.01.2009 г. – матка 84×57×76 см, миометрий однородный. Заключение – рубец на матке после корпорального кесарева сечения.

Группа крови А(II); Rh (+) положительный от 17.01.2009 г. Развернутый анализ крови от 22.01.2009 г.: гемоглобин – 97 г/л, лейкоциты – 3,4×10<sup>9</sup> (э-2, п/я-2, с/я-59, л-31, м-6), тромбоциты крови – 100×10<sup>9</sup>, СОЭ – 14 мм/час. Биохимический анализ крови от 21.01.2009 г.: сахар – 5,5 ммоль/л, общий белок – 56,8 г/л, мочевины – 2,2 ммоль/л, креатинин – 53,3 ммоль/л, билирубин – 6,6 ммоль/л, АлТ – 10,7, АсТ – 19,6, ЩФ – 107,0. Учитывая положительную динамику в состоянии, по заключению консилиума специалистов 27.01.2009 г. больная переведена в неврологическое отделение МУЗ ГКБ № 20 на лечение основного заболевания, где находилась в течение одного месяца, получала специфическое лечение. Однако положительной динамики в течении основного заболевания не отмечалось, и пациентка была выписана домой под наблюдение врачей с рекомендациями продолжить прием специфических препаратов. Через шесть месяцев наступил летальный исход в результате декомпенсированной печеночной недостаточности и тяжелых бульбарных расстройств.

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что отмена специфического лечения самой женщиной из-за наступившей беременности привело к резкому ухудшению ее состояния, декомпенсации болезни и летальному исходу.

Беременность абсолютно противопоказана при синдроме Вильсона-Коновалова:

- при наличии активного гепатита;
- циррозе печени;
- при поражении нервной системы;
- при отсутствии специфической терапии.

В целях снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, врачам у пациенток с болезнью Вильсона-Коновалова необходимо своевременно решить вопрос о методе контрацепции, так как беременность на фоне данного заболевания протекает неблагоприятно, а правильно подобранный метод контрацепции служит профилактикой развития тяжелых осложнений для жизни женщины.

### Литература

1. Валикова Т. А., Филимонова М. Н., Корягина О. Ю., Диденко Л. И., Котельникова О. А., Гордеева Н. М., Пугаченко Н. В. Болезнь Вильсона – Коновалова // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – приложение № 1. – С. 191-194.
2. Пономарев В. В. Болезнь Вильсона-Коновалова: «великий хамелеон» // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 161-165.
3. Щербинина М. Б., Меланич С. Л., Попок Д. В. Проблемы диагностики и тактика ведения пациентов с болезнью

Вильсона – Коновалова // Современная гастроэнтерология. – 2009. – № 3 (47). – С. 107-113.

4. Kazemi K., Geramizadeh B., Nikeghbalian S. et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease // Exp. Clin. Transplant. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 261-263.
5. Linn F. H., Houwen R. H., Hattum J., van der Kleij S., van Erpecum K. J. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // Hepatology. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 1442-1452.
6. Wilson A. M., Schlade-Bartusiak K., Tison J. L., Macintyre G., Cox D. W. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease // Biochemie. – 2009. – Vol. 91, № 10. – P. 1342-1345.

### References

1. Valikova T. A., Filimonova M.N, Koryagina O. Yu., Didenko L.I., Kotelnikova O. A., Gordeeva N. M., Pugachenko N.V. Wilson-Konovalov disease // Bulletin of Siberian Medicine. – 2008. – Application number 1. – P. 191-194.
2. Ponomarev V.V. Wilson-Konovalov disease: «the great chameleon» // International Journal of Neurological – 2010. – № 3. – P. 161-165.
3. Scherbinina M.B., Melanich S.L., Popok D.V. Problems of diagnosis and treatment tactics of patients with Wilson – Konovalov disease / / Contemporary Gastroenterology . – 2009. – № 3 (47). – P. 107-113.
4. Kazemi K., Geramizadeh B., Nikeghbalian S. et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease // Exp. Clin. Transplant. – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 261-263.
5. Linn F. H., Houwen R. H., Hattum J., van der Kleij S., van Erpecum K. J. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // Hepatology. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 1442-1452.
6. Wilson A. M., Schlade-Bartusiak K., Tison J. L., Macintyre G., Cox D. W. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease // Biochemie. – 2009. – Vol. 91, № 10. – P. 1342-1345.

### Сведения об авторах

Егорова Антонина Тимофеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2360621; e-mail: fetus@krasgma.ru.

Базина Марина Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2642983; e-mail: sonya189@mail.ru.

Маисеенко Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2642983; e-mail: dmitrij.maiseenko@pochta.ru.

Киселева Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2376389; e-mail: kiselevae.kgmu@yandex.ru.

Царюк Елена Павловна – заместитель главного врача по акушерству и гинекологии МБУЗ ГКБ №20 имени И. С. Берзона.

Адрес: 660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12; тел. 8(391) 2642487; e-mail: roddomgkb20@mail.ru.

# Вузовская педагогика



© БУЯНКИНА Р. Г., ТАПТЫГИНА Е. В., РУДАКОВА Л. В.

УДК 373.57:378.4:61

## МОТИВАЦИЯ ВЫБОРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ АБИТУРИЕНТАМИ

Р. Г. Буйанкина, Е. В. Таптыгина, Л. В. Рудакова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; факультет довузовского  
и непрерывного профессионального образования, отдел управления качеством подготовки специалистов.

**Резюме.** В статье представлены результаты применения открытого целевого анкетирования для получения целостного представления о степени удовлетворенности абитуриентов на этапе поступления в КрасГМУ.

**Ключевые слова:** система менеджмента качества, мотивация, профессиональная ориентация.

## MOTIVATION OF CHOICE THE EDUCATIONAL INSTITUTION BY APPLICANTS

R. G. Buyankina, E. V. Tapytgina, L. V. Rudakova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The article presents the results of an open target questionnaires to understand the degree of satisfaction the applicants on the stage of admission to KrasSMU.

**Key words:** quality management system, motivation, professional orientation.

### Введение

Модернизация российского высшего образования неразрывно связана с обеспечением качественного отбора будущих студентов для обучения в вузе. Одним из эффективных инструментов данной проблемы является разработка и внедрение в образовательных организациях (ОО) системы менеджмента качества (СМК). Важным принципом СМК – является ориентация на потребителя. Одним из способов измерения успешной работы СМК – мониторинг удовлетворенности потребителей, изучение их требований и ожиданий [2, 3].

Основой для непрерывного улучшения качества образовательного, научного, производственного и иных процессов является система эффективной обратной связи со всеми заинтересованными сторонами [6].

Мониторинг удовлетворенности потребителей – систематическая и регулярная комплексная процедура, ориентированная на решение основной задачи университета по обеспечению и повышению качества образовательных услуг посредством системы взаимодействия вуза с различными группами потребителей [4, 5, 6, 7].

В настоящее время не выработано единого подхода к оценке удовлетворенности потребителей образовательных услуг [1].

### Материалы и методы

В ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-

Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ (далее – КрасГМУ) мониторинг удовлетворенности потребителей проводится методом анкетирования. Перед анкетированием проводится валидация (экспертиза) анкет. Экспертиза проводится на соответствие материалов для анкетирования целям и задачам мониторинга удовлетворенности потребителей, соотношение с избранными критериями удовлетворенности потребителей, наличие корректных и недвусмысленных формулировок, в пределах компетентности опрашиваемых.

Для реализации поставленной цели – проведение мониторинга удовлетворенности потребителей, изучение их требований и ожиданий, были поставлены следующие задачи:

1. Определить спектр потребностей и удовлетворенности абитуриентов в процессе поступления в КрасГМУ.

2. Разработать рекомендации (корректирующие и предупредительные меры), направленные на повышение качества профессиональной ориентации абитуриентов.

Метод исследования: открытое целевое анкетирование.

Оценка и анализ удовлетворенности внешних потребителей (абитуриентов) КрасГМУ проводится один раз в год.

Статистическая обработка результатов включала стандартные методы описательной статистики (абсолютные значения, процентные доли).

**Результаты и обсуждение**

В 2012 году в анкетировании приняли участие 473 студента первого курса КрасГМУ факультета фундаментального медицинского образования. Результаты опроса первокурсников – бывших абитуриентов, позволяют утверждать, что у большинства из них было сформировано представление о престижности КрасГМУ, что отметили 63% опрошенных. Более того, старшеклассники были уверены в выборе профессии: в 14 лет об этом мечтали 16,4%, в 15 лет – 22,2% , в 16 лет – 15,3% опрошенных (рис. 1).

При выборе будущей профессии будущие студенты руководствовались возможностью помогать людям в 46,5%, уважением и престижностью профессии в 45,2% случаев, полезностью профессии для жизни – в 44,9% случаев, возможностью иметь хороший заработок в будущем – 37,7%, в 15% случаев – это продолжение семейной традиции (рис. 2).

На вопрос: «Когда Вы приняли окончательное решение поступать в медицинский вуз?» – 52,0% опрошенных первокурсников ответили, что за 1 – 3 года до окончания школы, а у 19,6% такое решение созрело еще в раннем детстве (рис. 3).

Ежегодно более 500 абитуриентов проходят довузовскую подготовку на базе факультета довузовского и непрерывного профессионального образования (далее – ФДиНПО). Ежегодно свыше 150 выпускников 9-х классов поступает на 2-годичную подготовительную программу – Малую медицинскую академию (ММА), что подтверждает серьезность намерений абитуриентов по выбору вуза и уровню подготовки к поступлению.

По данным анализа эффективности подготовительных программ (процент абитуриентов, поступивших в вузы) в зависимости от их продолжительности, была выявлена закономерность: что выпускники Малой медицинской академии (2 года обучения), имеют стабильный показатель поступления в вузы в среднем 93,4 %. Колебания показателя в течение 5 лет различаются незначимо (от 89 % до 96 %) [10].

В Малой медицинской академии училось 23,3% респондентов, 21,5% приходили на экскурсии в КрасГМУ, 39% никогда не посещали наш вуз.

У 22,5% поступающих в наш вуз мамы работают медицинскими работниками, у 38,4% – кто-то из родственников, а 34,8% не имеют медицинских работников в своих семьях и в семьях родственников (рис. 4).

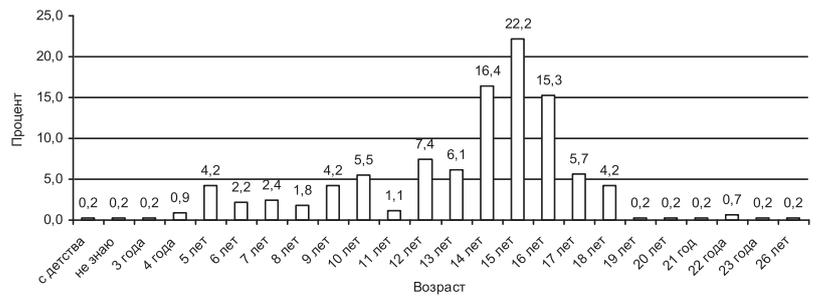


Рис. 1. Возраст абитуриентов, в котором они задумались о выборе медицинской профессии.

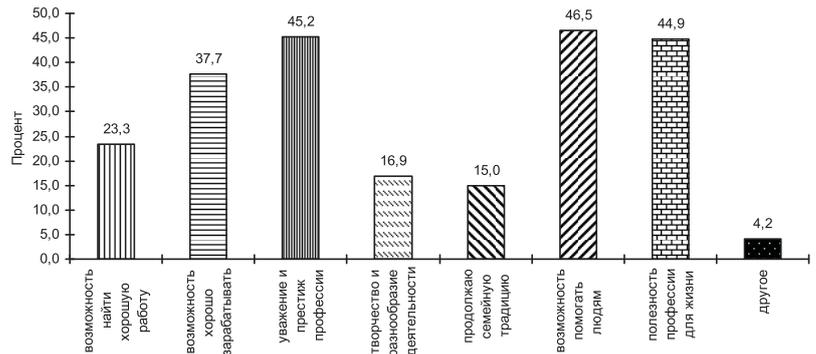


Рис. 2. Мотивация студентов при выборе профессии врача.

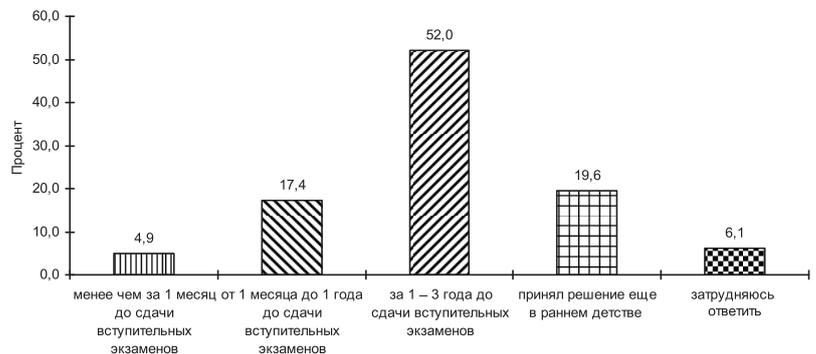


Рис. 3. Принятие окончательного решения при выборе вуза.

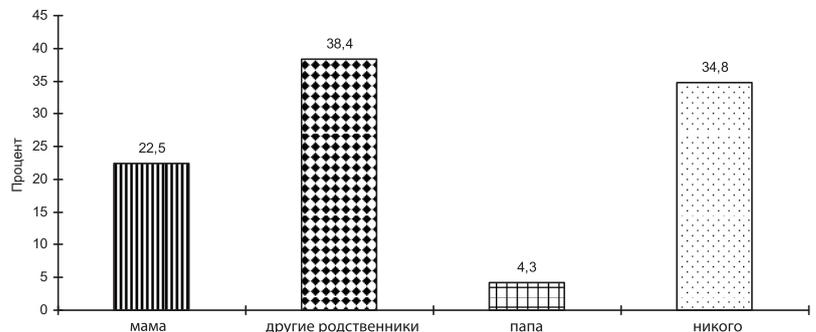


Рис. 4. Профессия родственников связана с медициной.

На решение абитуриентов поступать в медицинский вуз в 62,0% случаев повлияли родители (в 75% случаев родители активно поддерживали своих детей при поступлении в вуз), в 10,6% – врачи, у которых лечились выпускники

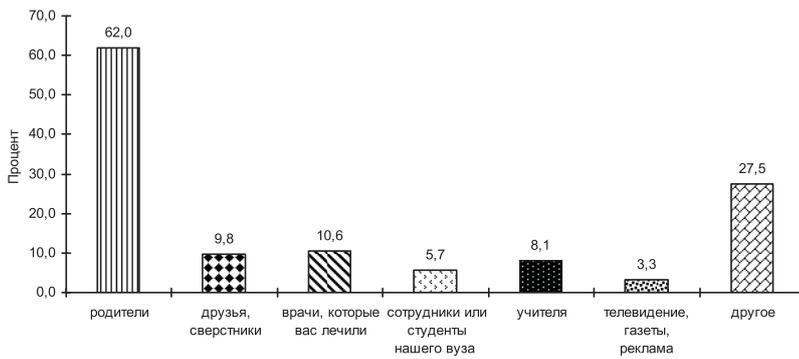


Рис. 5. Влияние со стороны на решение поступить в медицинский университет.

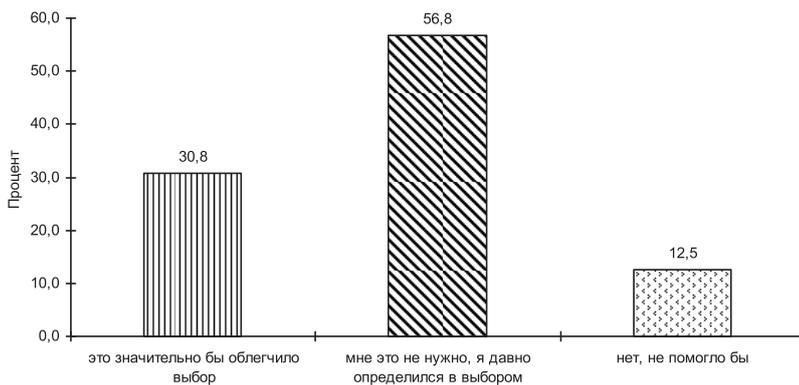


Рис. 6. Влияние знания практической стороны специальности на выбор факультета.

школ, в 27,5% — это было самостоятельным решением, информация с сайта университета (рис. 5).

На вопрос: «Если бы Вы заранее имели возможность узнать практическую сторону специальностей КрасГМУ, это помогло бы вам с выбором факультета?» — почти 60% респондентов ответили, что давно определились с выбранной профессией, 30,8% опрошенных считают, что это облегчило бы выбор жизненного пути (рис. 6).

Профориентационная работа проводится с выпускниками средних общеобразовательных школ, средних профессиональных учебных заведений г. Красноярска, Красноярского края, Республик Тыва и Хакасия для привлечения абитуриентов, осуществления набора в КрасГМУ профессионально ориентированных студентов и повышению имиджа вуза с целью доведения до абитуриентов сведений о системе качества образования в КрасГМУ, специальностях, направлениях подготовки специалистов, правилах приёма в КрасГМУ. Результатами профориентационной работы являются качество и количество абитуриентов, подавших заявление для поступления в КрасГМУ [7].

В профориентационной работе совместно заняты факультет довузовского и непрерывного профессионального образования (далее — факультет ДиНПО), факультеты, институты, приёмная комиссия (ПК) КрасГМУ. Ответственность за профориентационную работу возложена на декана факультета ДиНПО.

Профессионально-ориентационная работа проводится по следующим направлениям:

- проведение бесед профессорско-преподавательского состава со школьниками;
- проведение дней открытых дверей и иных мероприятий (профориентационные экскурсии, «погружения в медицину», экскурсии в музей патологической анатомии, музей анатомии и гистологии человека, посещение профильных кафедр вуза);
- участие в ярмарках учебных и рабочих мест, организуемыми Агентством труда и занятости населения Красноярского края (охват города и районы Красноярского края);
- участие в профориентационных мероприятиях, организуемых Министерством образования и науки Красноярского края (охват Красноярск и районы края);
- участие в «Ярмарках профессий», организуемых межшкольными учебными комбинатами, школами города;
- тестирование абитуриентов на сайте вуза по профессиональной ориентации (профессиональные установки, доминирующие сферы интересов), профильным предметам;
- разработка информационных буклетов о направлениях высшего образования в КрасГМУ;

- публикации в печатных изданиях информации о факультетах и правилах приема в КрасГМУ;
- формирование пакетов с информационно-рекламными материалами для работы сотрудников кафедр, ответственных за профориентационную работу.
- координация деятельности подразделений КрасГМУ, участвующих в профориентационной работе (деканаты факультетов, институты, кафедры).
- проведение олимпиад, семинаров, тренингов, выставок и других мероприятий учебного и профессионально ориентированного характера;
- оказание консультативной помощи выпускникам факультета ДиНПО о направлениях получения образования в КрасГМУ [9].

На сайте университета оформлен раздел, посвящённый абитуриентам. Здесь можно найти все регламентирующие документы по работе с абитуриентами, расписание занятий подготовительных курсов и ММА, правила приёма в КрасГМУ и др.

Особое внимание уделяется агитационно — разъяснительной работе. Регулярно идет рассылка печатных агитационных материалов во все территории Красноярского края, Тывы, Хакасии, Бурятии, Кемеровской и Иркутской областей. Активно используется электронная почта. Ведётся активная работа со школами, муниципальными образовательными центрами. Регулярно размещается информация в местных газетах, на каналах телевидения (ТВ) и краевом радио.

КрасГМУ постоянно анализирует свои способности выполнять требования, относящиеся к профориентационным мероприятиям, во-первых, в рамках деятельности по связям с потребителями, и, во-вторых, мониторинга и измерения удовлетворенности заинтересованных сторон качеством профессионального образования [8].

#### Заключение

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие характерные мотивации для абитуриентов КрасГМУ:

1. В 2012 году основным каналом поступления информации для абитуриентов КрасГМУ являются знакомые, друзья, родственники. В момент принятия решения абитуриенты учитывают мнение людей, которым доверяют. Необходим механизм управления основным каналом поступления информации для абитуриентов.

2. Респонденты (62,2% от участников анкетирования) выбрали КрасГМУ для получения высшего образования, потому что этот вуз порекомендовали родители.

3. Около 60% абитуриентов (56,8%) сориентированы на выбранную профессию задолго до поступления (за 1-3 года) в вуз.

#### Литература

1. Баталова О. С. Специфика образовательной услуги как основа маркетинговой политики вуза // Актуальные вопросы экономики и управления: материалы международной научной конференции. – М.: РИОР, 2011. – С. 7-12.
2. Елисеева Е.Н. Оценка удовлетворенности потребителей образовательных услуг на факультете управления // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – № 3, Вып. 8. – С. 107-110.
3. Ефимов В.В. Улучшение качества продукции, процессов, ресурсов / Учебное пособие. – М.: КНОРУС, 2007. – 223 с.
4. Злобина Н.В., Висков М.М., Толстошеина В. А. Современные инструменты развития системы менеджмента качества организации. – ФБОУ ВПО «ТГТУ», 2011. – 100 с.
5. ГОСТ ИСО 9004 – 2010 Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. – М.: Стандартинформ, 2011. – 46 с.
6. ГОСТ ISO 9001 – 2011. Система менеджмента качества. Требования. – М.: «Стандартинформ», 2011. – 25 с.
7. ГОСТ Р ИСО 54732 – 2011 Менеджмент качества. Удовлетворенность потребителей. Руководящие указания по мониторингу и измерению. – М.: Стандартинформ, 2012. – 28 с.
8. Кучер С. Н., Гозман Т. М. Организация внутреннего мониторинга качества образования в образовательном учреждении / Методические рекомендации для руководителей образовательных учреждений, специалистов муниципальных органов управления образованием. – Барнаул, 2010. – 131 с.
9. СТО СМК 7.2.02-12 «Управление профессиональной ориентации абитуриентов в ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России». – КрасГМУ, 2012. – 16 с.

10. Шилина Н.Г., Таптыгина Е.В. Модель довузовского образования, реализуемая в Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №2. – С. 18-25.

#### References

1. Batalova O. S. Specificity of educational services as the basis of the marketing policy of the university // Current Issues in Economics and Management: Materials of the International Scientific Conference. – M.: RIOR 2011. – P. 7-12.
2. Yeliseeva E. N. Evaluation of satisfaction of the educational services consumers at the Faculty of Management // Bulletin of Chelyabinsk State University. – 2013. – № 3, Issue № 8. – P. 107-110.
3. Yefimov V.V.. Improving the quality of products, processes, resources / Tutorial. – M.: KNORUS, 2007. – P. 223.
4. Zlobina N.V., Viskov M.M., Tolstosheina V.A. Modern tools of the quality management system development in the organization. – FBOU VPO "TGTU", 2011. – P. 100.
5. GOST R ISO 9004-2010 Managing for the sustained success of an organization. – M.: «Standartinform», 2011. – P. 46
6. GOST ISO 9001-2011. The quality management system. Requirements. – M.: «Standartinform», 2011. – P. 25.
7. ISO 54732 - 2011 Quality Management. Customer satisfaction. Guidelines for monitoring and measuring. – M.: Standartinform, 2012. – P. 28.
8. Kutcher S.N., Gozman T. M. Organization of the internal monitoring the quality of education in the educational institution / Guidelines for heads of educational institutions, professionals municipal education authorities. – Barnaul, 2010. – P. 131.
9. SRT QMS 7.2.02-12 «Managing of professional orientation of entrants in FBOU VPO KrasSMU named after V. F. Voyno-Yasenetsky, Minzdravsotsrazvitiya of Russia». – KrasSMU, 2012. – P. 16.
10. Shilina N.G., Taptiygina E.V. Model of pre-university education, implemented in Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky // Modern problems of science and education. – 2013. – № 2. – P. 18-25.

#### Сведения об авторах

*Буянкина Римма Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры-клиники стоматологии ИПО; начальник управления качеством подготовки специалистов ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2200821; e-mail: buyankinar@mail.ru.*

*Таптыгина Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой – центром симуляционных технологий, декан факультета довузовского и непрерывного профессионального образования ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2209832; e-mail: taptiygina@mail.ru.*

*Рудакова Любовь Владимировна – менеджер по профориентационной работе факультета довузовского и непрерывного профессионального образования ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2209832; e-mail: rudakova.lv@krasgmu.ru.*

# Философия и биоэтика



© РАССКАЗОВ Л. Д.

УДК 332. 142: 338.124.4

## ВОСПИТАТЕЛЬНАЯ РАБОТА КУРАТОРА ВУЗА В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛИЗАЦИИ: СОЦИАЛЬНО-ФИЛОСОФСКИЙ АНАЛИЗ КРИЗИСНЫХ ЯВЛЕНИЙ СИСТЕМЫ ОБРАЗОВАНИЯ

Л. Д. Рассказов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра философии и социально-  
гуманитарных наук, зав. – д. ф. н., проф. В. И. Кудашов.

**Резюме.** В данной статье проанализированы проблемы воспитательной работы куратора вуза в условиях глобализации и предложены практические шаги по их решению.

**Ключевые слова:** абсентеизм, воспитательная работа, глобализация, куратор, общекультурные компетенции.

## UPBRINGING WORK OF THE UNIVERSITY CURATOR IN THE CONTEXT OF GLOBALIZATION: THE SOCIO-PHILOSOPHICAL ANALYSIS OF THE CRISIS IN THE EDUCATIONAL SYSTEM

L. D. Rasskazov

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** This article analyzes the problems of the upbringing work of the university curator in the context of globalization and suggests the practical steps to solve them.

**Key words:** absenteeism, educational work, globalization, curator, general cultural competence.

### 1. Философия о воспитании учащихся

Еще в 1913 году вышла в свет небольшая по объёму, но значительная по содержанию брошюра Г. Кершенштейнера (1854-1932) «Трудовая школа», где были описаны принципы и сущность трудового обучения и воспитания детей и молодежи. Многие из этой работы нашло отражение и определило путь и содержание общего и профессионального обучения в 20-м и 21-м вв. Во введении к этому произведению Н.В. Сперанский написал: «Школа всегда по необходимости отстаёт от жизни; но наша школа непозволительно отстала от нашей жизни» [6]. «Одним из пионеров, – по словам Н.В. Сперанского, – пролагающих в Германии новые пути образования, едва ли не самой крупной фигурой должен считаться Г. Кершенштейнер» [6]. Он создал, по сути, модель демократизации общества и образования. С одной стороны, предложена задача нравственного и трудового воспитания личности; с другой – демократизация общества в лице государства. В итоге, цели личности и цели государства должны совпадать или не противоречить друг другу. Согласно Г. Кершенштейнеру, личность и государство – это единое двухполюсное образование с единым центром – сознательно принимаемыми и разделяемыми ценностями: нравственность, ответственность, исполнительность, трудолюбие.

В 20-м веке решались именно эти задачи, а на уровне общества соблюдались именно эти принципы. Но у Г. Кершенштейнера есть сторонник и последователь американский философ Дж. Дьюи (1859-1952). В работе «Демократия и образование» в 1936 году Дж. Дьюи отчасти повторил идеи Г. Кершенштейнера, отчасти внёс своё понимание общества и личности, их взаимодействия с точки зрения профессионального образования. Он писал: «Сама природа жизни состоит в том, чтобы стремиться к продолжению существования. Роль образования в социальной жизни аналогична роли питания и воспроизводства для физиологического существования» [5]. Суть образования, таким образом, состоит в систематизации передачи опыта посредством общения и обучения через демократические и гуманистические преобразования общества и личности. В целом, согласно Дж. Дьюи, «образование – это процесс воспитания, обучения, развития или «выхаживания», «выращивания», «вскармливания» подрастающих членов общества в соответствии с принятыми в нём нормами» [5]. Однако модели профессионального образования в Европе и США в 19-м и 20- вв. опирались на сознание, которое носит дифференцированный и раздробленный характер.

Российская модель образования, во многом заимствованная из-за рубежа, носит отчасти подражательный

характер, но не совпадает полностью с зарубежной моделью и требует, на наш взгляд, иного подхода и вот по каким причинам. Идея «целостности», «недифференцированности», «неотъединённости» от жизни сознания прослеживается в трудах русских философов. Например, Н.Ф. Федоров (1829-1903) писал: «Полнота науки состоит в том, чтобы история или совокупность всех поколений получила одновременное существование или сосуществование, вместо смены, в пределах совокупности всех миростоящих вселенную» [10, 11]. В.С. Соловьёв (1853-1900) полагал, что «по существу общество не есть внешний предел личности, а ее внутреннее восполнение. Оно осуществилось в прошедшем и сохраняется чрез пребывающее общественное *предание*, отчасти осуществляется в настоящем посредством общественных служений и, наконец, предваряют в лучшем сознании общественного идеала свое будущее совершенное осуществление» [9].

Согласно К.Э. Циолковскому (1857-1935) «как будто все зависит от воли разумного существа, подобного человеку. Наш труд, мысль побеждают природу и направляют её по желаемому руслу» [14]. Указывая на место и роль научного сознания, автор пишет: «Смиримся перед нашей наукой и не будем забывать наше ничтожество перед неведомым. Она начало — азбука, а не ответы на вопросы. Будем искать, а не покоиться на лаврах» [12]. В.И. Вернадский (1863-1945), автор «ноосферного» подхода, писал: «Под влиянием научной мысли и человеческого труда биосфера переходит в новое состояние — в ноосферу» [4]. По мысли В.И. Вернадского «сознание человека может максимально проявляться только при максимальном развитии основной формы биогеохимической энергии человека, т. е. при максимальном его размножении» [4].

А.А. Богданов (1873-1928) в 1-й книге «Тектология» пишет: «В педагогике весь смысл деятельности воспитателя заключается в том, чтобы поддерживать и усиливать одни элементы психики ребенка, разрушать и устранять другие и т.п.» [2]. Отсюда общий методологический план всей педагогики автор видит в решении двух задач: первый тип задач: задачи, в которых требуется преодолевать *определённо-изменяющиеся* (курсив А.А. Богданова) воздействия или сопротивления; второй тип задач, в которых эти преодолеваемые величины являются *неопределённо-изменчивыми*» [2]. Во 2-й книге «Тектология» А.А. Богданов даёт философское обоснование и структурирует научное содержание сознания: «Сознание» представляет аппарат наиболее интенсивного подбора наиболее сложных и разнообразных комбинаций; поэтому понятно, что в его работе это направление выступает особенно отчетливо, во всех его продуктах обнаруживается особенно ясно. И не только техника, область, где человек при помощи сознания организует вещи, но также другие сферы его деятельности, где организуются сами люди в сотрудничество и где организуется опыт в идеи, насквозь проникнуты той же тенденцией» [3].

Н.А. Бердяев (1874-1948) пишет о том, что «русское мышление гораздо более тоталитарно и целостно, чем мышление западное, более дифференцированное,

разделенное на категории» [1]. П.А. Флоренский (1882-1936) обращает внимание на то, что «различными путями мысль приходит все к одному и тому же признанию: идеального сродства мира и человека, их взаимообусловленности, их пронизанности друг с другом, их существенной связанности между собою. Гносеологически — всё, познаваемое нами, есть нами усвояемое и в себя нами преобразуемое (всё есть «Я» в смысле И.Г. Фихте)» [12].

Итак, исходя из анализа работ русских философов, мы приходим к следующим выводам о феномене современного сознания.

1. Сознание стало ноосферным, и потому глобальным, согласно В.И. Вернадскому, так как «человек, став крупнейшей геологической силой, может и должен перестраивать своим трудом и мыслью область своей жизни» [4].

2. Сознание в педагогике укрепилось постановкой и решением двух задач в области обучения и воспитания, которые следует производить с учётом а) определённо-изменяющейся среды и её активностей-сопротивлений или с учётом б) неопределённо-изменчивой среды и её активностей-сопротивлений. 3. Сознание — это аппарат наиболее интенсивного подбора материально-вещественного содержимого «по сходству», подбора идеально-психического содержимого «по ассоциации» или «по смыслу».

4. Сознание и мышление — это двуединый процесс, распадающийся на «поле» и «волну», где поле — это всё содержимое опыта сознания, а волна — это выделенная часть опыта в мышлении, подлежащая логическому анализу.

5. Сознание — «скелетно», т.е. устойчиво и живёт дольше, чем среда материальная её породившая, в понятиях, идеях, институтах общества.

6. Сознание, таким образом, это — свойство души, мозга, особое общественное качество, философская и научная категория, с помощью которой человек фиксирует и различает себя в реальности, а также различает различённое в психическом, идеальном мире.

## II. Область пересечения философских и медицинских проблем в воспитании личности врача

Профессор В.И. Кудашов так пишет о взаимодействия философии и медицины: «В ситуации современных проблем, гносеологическая дилемма «философы или медики» обретает новый ракурс: не вместо, а вместе» [8]. В свое время в древней Греции философы занимались врачеванием, а врачеватели были философами. Тогда «медицинская и философская мысль ориентировалась на человека как на конечную цель мироздания, как на центр материальной и духовной природы» [8]. Общество в условиях глобализации, к сожалению, не может порадовать «гуманистическим подходом» в действии. Напротив, человечество, демонстрируя научно-технический прогресс, в большей степени порождает процессы дифференциации в теории и практике человеческой деятельности, нежели процессы интеграции, ориентированные на «антропоцентризм». Такая ситуация, вопреки «гуманистическому оптимизму», порождает проблему, решение которой порождает проблему

межотраслевого и междисциплинарного взаимодействия. Отсюда и способ решения этой проблемы – образование междисциплинарного и межотраслевого пространства – теоретического и практического, позволяющего решать обоюдно важные вопросы медицины и философии.

Одним из таких пересечений является область «общекультурных компетенций и профессиональных компетенций», в которую как раз и помещен куратор вуза. Однако есть и еще один важный вопрос, который мы не можем обойти – взаимодействие «психического» и «физического», что крайне важно учитывать куратору при организации воспитательного процесса в вузе. Профессор В.И. Кудашов по этому вопросу отмечает: «Сознание представляет собой иерархию механизмов, от эволюционно простейших до самых сложных творческих для нахождения оптимального варианта поведения в новых условиях в актуальные моменты восприятия и фиксации результатов в виде поведенческих автоматизмов» [7]. Подход, который называют довольно часто для реализации механизмов организационно-методическими средствами «самоорганизацией», апеллируя к синергетическому подходу, является некорректным. Дело в том, что синергетические принципы заимствованы из области термодинамики, т.е. из природы, по выражению самого нобелевского лауреата в области термодинамики И.Р. Пригожина, «не могут быть перенесены на общество». Поэтому в деле воспитания личности врача следует учитывать механизм самосознания, о котором В.И. Кудашов пишет следующее: «Самосознание базируется на схожести текущего восприятия и активизации наиболее устойчивых программ поведения» [7]. Отсюда и задача куратора – действовать формированию в сознании учащихся модели «Я», которая будет адекватной и для студента, обеспечивающего его продуктивность в процессе обучения, и адекватной для вуза, конституирующего эффективные формы и содержание самого учебного процесса.

### III. Роль куратора в воспитательном процессе вуза

В КрасГМУ, как и во многих других вузах г. Красноярска и России введена должность куратора – координатора, воспитателя студентов, наставника в мире должностных обязанностей и деловых функций. Круг его деятельности в основном ориентирован на внеаудиторную работу. Находясь в окружении руководства деканата, кафедры и активной общественности вуза, актива студентов – старосты и профорга – куратор вынужден либо реагировать на «систему» вуза, либо строить «свою систему». Реагируя на систему вуза, представленную научными, спортивными, профсоюзными, культурными и иного рода элементы организационной инфраструктуры, куратор попадает в ловушку системы, на которую должны работать все учащиеся и учащие. И, наоборот, если куратор создает свою оригинальную систему – эффективную и практичную – он вступает в противоречие с системой традиционной. А ведь инновации, проектная деятельность, КВНы, спортивные мероприятия и др. никто не отменял. Но возникает вопрос: а как быть преподавателю, который имеет дело со студентами-активистами, которые пропускают

занятия, выполняя «распоряжения» деканата, кафедр или администрации вуза, и закрепляя, таким образом, ОК (общекультурные компетенции) в ущерб ПК (профессиональным компетенциям)?

Мы не видим в этом проблемы, однако большое количество пропусков в связи с «общественной необходимостью» все возрастает, система студенческой жизни расширяется, как и сама система образования в целом. Все это говорит о том, что здесь что-то не так: либо необходимо менять вектор развития системы воспитательной работы, опираясь на законы, вызванные к жизни процессами глобализации, либо оставить все как есть, но тогда следует быть готовым к тому, что расширяющаяся информационно-технологическая и усложняющаяся социально-деловая среда, постепенно вытеснит саму учебно-воспитательную среду и заменит ее искусственной. Для этой искусственной среды лечебник – это всего лишь фактор, а не актер, который воспроизводит систему, но не себя с помощью этой системы.

### IV. Проблемы взаимоотношений преподаватель-студент и студент-студент

Так как знания сегодня подменяет информация, то становится понятным, почему снижен познавательный интерес студентов, который, кстати, и объединил всех нас в КрасГМУ. Ведь если бы абитуриент не обладал познавательной потребностью, а преподаватель не имел бы способности к удовлетворению этой познавательной потребности, то мир «учащий-учащийся» так и не был институционально оформлен и структурирован по содержанию. Однако судьба каждого студента и сотрудника вуза, а также история вуза удивительным образом объединила всех под одним куполом и названием «КрасГМУ». Не является проблемой конфликтность во взаимодействии между преподавателями и студентами, если она служит показателем эффективности усвоения учебного материала через создание напряженных социальных коммуникаций. Проблемой является игнорирование законов социальной и образовательной жизни вуза или нежелание в принципе проникнуться научно-педагогической и организационно-функциональной деятельностью лиц, имеющих к ним прямое отношение.

Научно-технический прогресс породил новые феномены и сознание человека, оказалось, в конечном итоге в плену у этих феноменов. Сегодня доля собственно гуманитарной составляющей воспитательно-педагогического процесса снизилась до минимума и максимально повысилась доля сетевого общения с помощью сотовой связи, интернета и др., и общения с помощью организационно-распорядительных документов, таких как расписание, задания для самостоятельной работы и средств электронного сопровождения учебного процесса. В последнем случае речь идет о целевых презентациях, показе слайдов, видеофильмов и др., что само по себе предусмотрено учебным процессом, но, по сути, притупляет мыслительный развивающий процесс, «забивая» сознание «готовой» информационной картинкой по теме. Этот факт сложно игнорировать, но им можно и нужно управлять. Речь должна идти

не о воспитании, а о перевоспитании в пользу личности-специалиста, а не социального агента — представителя семьи, родителей, родственников и знакомых.

*V. Модели регулирования воспитательного процесса в вузе*

Наши предложения исходят из понимания влияния глобализации на систему социализации учащихся и эффективность образования. Опираясь на очевидные факты расширения и усложнения социально-технологической среды и деградации системы ценностей института семьи и института образования, мы предлагаем модели, которые позволят преодолевать кризисные процессы общества и деловой среды.

1. Переход от технократической модели профессионального образования к модели, основанной на принципах гуманизма, где общество вынужденно преодолевает сопротивление в структуре «косного сознания» профессорско-преподавательского кадрового состава вуза и даёт ход «пластичному сознанию» обучающихся в вузе студентов.

2. Преодоление «потребительского сознания» студентов по отношению к вузу и своим родителям, а также формирование «деонтологического сознания» взрослых: должностных лиц вуза, системы образования, родителей, работодателей и представителей власти.

3. Ориентация общества в условиях глобализации на знания не в ущерб развитию личности. Речь идет о поддержании устойчивого интереса учащихся к познанию, через которое и добывается знание, а не через информацию, которая «качается» из Интернета.

4. Переход к модели профессионального образования, которая сопряжена с защитой прав и интересов личности-специалиста в правовом поле на всех уровнях — международном, национальном, региональном, местном, которые часто нарушаются и не выдерживаются на уровне отношений «работодатель-работник» и формируют безответственное «рыночное сознание».

5. Преодоление абсентеизма, который не позволяет студенту в течение дня продуктивно осваивать учебный материал. Феномен «абсентеизма» ещё предстоит осознать преподавателям, должностным лицам вуза, студентам и их родителям. Абсентеизм происходит от латинского *absens/absentis*, что значит дословно «отсутствие», «отсутствующий». Речь здесь не идёт об «отсутствии интереса», «низкой мотивации», «неудовлетворённых потребностях и ожиданиях», «низкой заработной плате» или «родительском давлении/безответственности». Если говорить дословно о феномене абсентеизма применительно к учебному процессу во всех его фазах, то следует дать ему следующее определение. Абсентеизм профессионального образования в среде студентов и преподавателей — это визуально фиксируемый, но неосознаваемый процесс, при котором учащийся и учащий «отсутствуют» в учебном процессе. То есть участники учебного процесса — индивидуального, диалогического или группового — физически, визуально присутствуют в этом учебном процессе, но, при этом, сознательно «отсутствуют». Причин абсентеизма много:

- 1) студент не высыпается — ложится спать, как правило, после полуночи;
- 2) утром едет учиться не позавтракав;
- 3) не восстанавливает свои энергетические ресурсы в течение дня, недели, месяца, года;
- 4) студент ориентирован в течение всего образовательного процесса, на выполнение самостоятельной работы и посещение занятий;
- 5) свою будущую профессию видит исключительно через карьерный рост или достойную заработную плату;
- 6) исключает себя на этот период из активной и культурной жизни вуза и общества и др.

В целях решения проблем абсентеизма, которая, на наш взгляд, фокусирует все остальные проблемы учащихся, мы предлагаем простой и надежный метод, суть которого сводится к следующему. Первое — необходимо, время от времени, *переключать внимание* студентов с учебной деятельности на внеучебную, познавательную-развивающую деятельность. Второе — необходимо, время от времени, *изменять напряженное состояние* студента, которое формируется в учебном процессе, на эмоционально-потрясающую развлекательно-культурную позитивную деятельность. Так через *переключение внимания и изменение состояния* мы достигаем нормального рекреационного эффекта, который и позволяет решать все остальные задачи воспитания компетентного и культурного специалиста-лечебника.

Выводом наших предложений может стать определение: врач — это культурный зрелый гражданин, профессионально выполняющий свои должностные обязанности по воспроизводству здоровья и социального самочувствия общества.

#### Литература

1. Бердяев Н.А. Судьба России. Избранные труды. — М.: Российская политическая энциклопедия (РОССПЭН). — 648 с.
2. Богданов А.А. Тектология: (Всеобщая организационная наука). — В 2-х кн.: Кн. 1. — М.: Экономика, 1989. — 304 с.
3. Богданов А.А. Тектология: (Всеобщая организационная наука). — В 2-х кн.: Кн. 2. — М.: Экономика, 1989. — 351 с.
4. Вернадский В.И. Научная мысль как планетное явление. — М.: Наука, 1991. — 271 с.
5. Дьюи Дж. Демократия и образование. — М.: Педагогика-Пресс, 2000. — 384 с.
6. Кершенштейнер Г. Трудовая школа. — М.: Типография Вильде «ЗАДРУГА», Малая Кисловка, дом №3, 1913. — 64 с.
7. Кудашов В.И. Критика дуализма мозга и сознание в нейронауке и медицине // Сибирское медицинское обозрение. — 2012. — № 2(74). — С. 96-99.
8. Кудашов В.И. Философские проблемы здоровья человека // Сибирское медицинское обозрение. — 2012. — № 4(76). — С. 95-98.
9. Соловьев В.С. Личность и общество. Избранное. — М.: Российская политическая энциклопедия (РОССПЭН), 2010. — 792 с.

10. Федоров Н.Ф. Статьи о регуляции природы. Избранные сочинения. — М.: Российская политическая энциклопедия (РОССПЭН), 2010. — 760 с.

11. Флоренский П.А. Оправдание Космоса. — СПб.: РХГИ, 1994. — 224 с.

12. Циолковский К.Э. Космическая философия. — М.: Эдиториал УРСС, 2001. — 480 с.

13. Циолковский К.Э. Очерки о Вселенной. — М.: ПА-ИМС, 1992. — 256 с.

#### References

1. Berdyaev N.A. The Destiny of Russia. Selected Papers. — M.: Russian Political encyclopedia (ROSSPEN). — P. 648.

2. Bogdanov A.A. Tectology (Universal organizational science). — In 2 books.: Book. 1. — M.: Economy, 1989. — P. 304.

3. Bogdanov A.A. Tectology (Universal organizational science). — In 2 books.: Book. 2. — M.: Economy, 1989. — P. 351.

4. Vernadskiy V.I. Scientific thought as a planetary phenomenon. — Moscow: Nauka, 1991. — P. 271.

5. Dyui Dj. Democracy and Education. — Moscow: Pedagogy-Press, 2000. — P. 384.

6. Kershenshteiner G. „Labor school. — M.: Printing house Wil-de «Zadruga», Small Kislovka Str., house number 3, 1913. — P. 64.

7. Kudashov V.I. Criticism of the brain dualism and mind in neuroscience and medicine // Siberian medical review. — 2012. — № 2(74). — P. 96-99.

8. Kudashov V.I. Philosophical problems of human health // Siberian medical review. — 2012. — № 4(76). — P. 95-98.

9. Solovyev V.S. Person and Society. Favourites. — Moscow: Russian Political Encyclopedia (ROSSPEN), 2010. — P. 792.

10. Fyodorov N.F. Articles about the regulation of nature. Selected Writings. — Moscow: Russian Political Encyclopedia (ROSSPEN), 2010. — P. 760.

11. Florenskiy P.A. Justification of the Cosmos. — St. Petersburg.: RHGI, 1994. — P. 224.

12. Tsiolkovsky K.E. Cosmic philosophy. — Moscow: Editorial URSS, 2001. — P. 480.

13. Tsiolkovsky K.E. Essays about the Universe. — M.: PAIMS, 1992. — P. 256.

#### Сведения об авторах

Рассказов Леонид Дементьевич — кандидат философских наук, доцент кафедры философии и социально-гуманитарных наук ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2217174; e-mail: rasskazov.ld@gmail.com.

© ГЕЦМАНОВА И. В.

УДК 342 : 616 — 089.819.843

## ПРОБЕЛЫ И КОЛЛИЗИИ В ПРАВОВОМ УРЕГУЛИРОВАНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

И. В. Гецманова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра медицинской кибернетики, зав. — д. м. н., проф. К. А. Виноградов.

**Резюме.** В данной статье затрагиваются история и современное состояние отечественного законодательства в сфере трансплантации, несогласованность отдельных правовых норм и пробелы правового регулирования, порождающие проблемы правоприменительной практики.

**Ключевые слова:** законодательство, трансплантация, проблемы правоприменительной практики.

## GAPS AND CONFLICTS IN THE LEGAL REGULATION OF TRANSPLANTATION

I. V. Getcmanova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** This article touches upon the history and current status of national legislation in the field of transplantation, the inconsistency of certain legal norms and regulatory gaps, generating the problems in enforcement practice.

**Key words:** law, transplantation, problems of enforcement practice.

Количество людей, нуждающихся в пересадке органов для спасения жизни и восстановления здоровья, непрерывно возрастает. Для предотвращения неконтролируемого применения достижений медицинской науки требуется наличие и соблюдение определенных правовых предписаний, регулирующих условия и порядок изъятия в лечебных целях *ex mortuo* (от трупа) и *ex vivi* (от живого донора)

человеческих трансплантатов, охрану жизни и здоровья реципиентов и живых доноров.

Понятие «трансплантация» включает полный процесс по удалению органа (ткани) у одного лица (эксплантацию) и имплантацию этого органа (ткани) другому лицу, а также подготовку и хранение трансплантантов. На заре развития трансплантологии Россия занимала лидирующие

позиции: в 1934 году впервые в мире советский хирург Ю.Ю. Воронов пересади почку от донора реципиенту [2].

В сентябре 1937 г. СНК СССР принял постановление, предоставившее Народному комиссариату здравоохранения СССР право издавать распоряжения о порядке осуществления операций по пересадке роговицы глаза, отдельных органов от умерших, а также об использовании в учебных целях медицинскими учебными заведениями трупов невостребованных родственниками людей. Содержание постановления отражает отношение государства того периода к телам умерших соотечественников, которые становились как бы собственностью государства, обслуживая «интересы науки и общества». Данный подход сохранился в изданных в последующие годы подзаконных нормативных актах, регламентирующих некоторые вопросы трансплантации (в том числе: О порядке проведения медицинских операций: постановление СНК СССР от 15 сентября 1937 г.; Об использовании глаз умерших людей для операции пересадки роговицы слепым: инструкция, утвержденная приказом МЗ СССР от 16 февраля 1954 г. № 88; Временная инструкция МЗ СССР для определения биологической смерти и условий, допускающих изъятие органов для трансплантации от 1 января 1977 г.) [10].

Как свидетельствуют публикации в российской прессе, первыми специальными донорами в бывшем Союзе были узники ГУЛАГа. Широкою известность получили факты сбора гипофиза умерших для отправки на единственный в бывшем СССР Каунасский завод в целях изготовления гормональных препаратов. Нормами приказов Минздрава СССР предписывалось осуществлять изъятие гипофизов от трупов при вскрытии, независимо от волеизъявления умершего или согласия его родственников, устанавливался норматив для сбора гипофизов для указанного завода, что нарушало право человека на достойное отношение к нему после смерти и родственников на согласие или несогласие на изъятие органов из тела умершего (от 23 сентября 1977 г. № 866 «О порядке изъятия и организации сбора гипофизов от трупов для производства гормональных препаратов», от 7 июля 1987 г. № 872 «Об увеличении сбора гипофизов от трупов для производства гормональных препаратов»). Решением Верховного Суда РФ от 17 июня 2002 г. они признаны противоречащими федеральному законодательству, недействующими и не подлежащими применению.

Закон РФ от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (далее – Закон о трансплантации) поставил правовой заслон произвольному решению ряда вопросов, связанных с трансплантацией [4].

Так, статьей 1 установлено, что трансплантация органов и (или) тканей от живого донора или трупа применяется только в случае, если другие медицинские средства не могут гарантировать сохранение жизни больного (реципиента) либо восстановление его здоровья; изъятие органов и (или) тканей у живого донора допустимо только в случае, если его здоровью по заключению консилиума врачей-специалистов не будет причинен значительный вред и может иметь место исключительно с согласия живого донора; органы и ткани человека не могут быть предметом купли-продажи.

Изъятие органов и (или) тканей у живого донора для трансплантации реципиенту допускается, если донор:

- предупрежден о возможных осложнениях для его здоровья в связи с предстоящим оперативным вмешательством по изъятию органов и (или) тканей;
- свободно и сознательно в письменной форме выразил согласие на изъятие своих органов и (или) тканей;
- прошел всестороннее медицинское обследование, имеется заключение консилиума врачей-специалистов о возможности изъятия у него органов и (или) тканей для трансплантации (ч.2 ст. 11 Закона о трансплантации).

В 1993 году Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (далее – Основы) закрепили важнейшие запреты общественно опасных действий в сфере трансплантации:

«Органы и (или) ткани человека не могут быть предметом купли, продажи и коммерческих сделок.

Не допускается принуждение к изъятию органов и (или) тканей человека для трансплантации.

Лица, участвующие в указанных коммерческих сделках, купле и продаже органов и (или) тканей человека, несут уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации» (ст. 47).

Вслед за этим Конституция РФ 1993 году провозгласила достоинство одним из неотъемлемых прав человека, запрет пыткам, насилию, другому жестокому или унижающему человеческое достоинство обращению (статья 21). К числу неотъемлемых прав человека отнесено и закрепленное статьей 22 Конституции РФ право на личную неприкосновенность, исключающее любое незаконное воздействие на человека (в том числе психическое), что создало необходимые предпосылки для правовой охраны и уважительного отношения к телу, останкам умершего человека.

Вступившим в действие с 1 января 1997 году Уголовным кодексом Российской Федерации (далее – УК РФ) впервые отнесено к числу преступлений ряд деяний, связанных с изъятием и использованием (в том числе для трансплантации) органов и тканей человека: убийство в целях использования органов или тканей потерпевшего (п. «м» ч. 2 ст. 105 УК РФ), причинение тяжкого вреда здоровью человека в целях использования органов и тканей потерпевшего (п. «ж» ч. 2 ст. 111 УК РФ), принуждение к изъятию органов или тканей человека для трансплантации, совершенное с применением насилия либо с угрозой его применения (ст. 120 УК РФ), п. «ж» ч. 2 ст. 152 УК РФ – купля-продажа несовершеннолетнего либо совершение иных сделок с ним в целях изъятия у него органов или тканей для трансплантации. Федеральным законом от 08.12.2003 № 162-ФЗ последняя статья отменена, введена статья 127.1 УК РФ – торговля людьми, п. «ж» ч. 2 которой – «в целях изъятия у потерпевшего органов или тканей».

Согласно ст. 9 Закона о трансплантации органы и (или) ткани могут быть изъяты у трупа для трансплантации, если имеются бесспорные доказательства факта смерти, зафиксированного консилиумом врачей-специалистов в протоколе.

Изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия

поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкие родственники или законный представитель заявили о своем несогласии на изъятие его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту (ст. 8 Закона о трансплантации). Эта норма получила названия презумпция согласия (неиспрошенного согласия, предполагаемого согласия) на изъятие органов и тканей. При этом процедура оформления несогласия на трансплантацию детально не регламентирована. Граждане в подавляющем большинстве случаев не информированы об этой норме закона и, соответственно, о потенциальной возможности стать донором. В случае, когда у умершего отсутствуют родственники или законный представитель или они не смогли приехать вовремя в медицинское учреждение, последнее самостоятельно распоряжается телом умершего. Это создает почву для конфликтных ситуаций.

Так, решением Октябрьского районного суда города Саратова от 17 сентября 2002 года было отказано в удовлетворении иска гражданки Л.В. Житинской к Саратовской областной больнице о взыскании морального вреда. Свои требования истица обосновывала тем, что из акта судебно-медицинского исследования трупа ее сына, скончавшегося в данной больнице, ей стало известно, что сотрудниками больницы у него в целях трансплантации были изъяты обе почки; о соответствующем намерении врачей она не была поставлена в известность, и изъятие произведено без ее согласия.

Судебная коллегия по гражданским делам Саратовского областного суда, куда Л.В. Житинская обратилась с кассационной жалобой, придя к выводу о том, что статья 8 Закона о трансплантации не соответствует Конституции Российской Федерации, приостановила производство по делу и направила в Конституционный Суд Российской Федерации запрос о проверке ее конституционности.

По мнению заявителя, указанная норма лишает гражданина или его близких родственников (представителей) права на волеизъявление о согласии или несогласии на изъятие органов и (или) тканей из его тела после смерти, поскольку не устанавливает обязанность учреждений здравоохранения выяснять прижизненную волю умершего либо волю его близких родственников (представителей) в отношении такого изъятия. Кроме того, поскольку ею не определяется учреждение здравоохранения, обязанное вести учет граждан, не согласных на изъятие органов, и не предусмотрено создание банка соответствующих данных, граждане лишены возможности предварительно зафиксировать факт своего несогласия. Не устанавливается в оспариваемой норме и порядок извещения граждан о смерти родственника (представляемого лица), а также не указывается, на кого возлагается обязанность известить их об этом; тем самым для граждан исключается возможность выразить свое несогласие непосредственно перед изъятием органов в случаях, когда наступление смерти нельзя было предвидеть. При этом, поскольку изъятие донорских органов производится сразу же после констатации смерти человека, родственникам или законным представителям умершего, проживающим в отдаленных районах, практически невозможно сообщить медицинскому учреждению о своем мнении.

В определении Конституционного Суда РФ об отказе в принятии к рассмотрению запроса областного суда указано, что оспариваемая статья 8 Закона о трансплантации сама по себе не является неясной или неопределенной, а потому не может рассматриваться как нарушающая конституционные права граждан. Презумпция согласия базируется, с одной стороны, на признании негуманным задавать родственникам практически одновременно с сообщением о смерти близкого человека либо непосредственно перед операцией или иными мероприятиями лечебного характера вопрос об изъятии его органов (тканей), а с другой стороны – на предположении, обоснованном фактическим состоянием медицины в стране, что на современном этапе развития трансплантологии невозможно обеспечить выяснение воли указанных лиц после кончины человека в сроки, обеспечивающие сохранность трансплантата [8].

Позиция Конституционного Суда представляется спорной в части оценки ясности и определенности рассматриваемой статьи 8, когда не разработан механизм выражения воли граждан на случай их смерти в условиях преобладания правового нигилизма значительной части нашего общества. Хотя несомненно, что в целях соблюдения баланса прав доноров и реципиентов вопросы, связанные с реализацией гражданами права заявить (письменно или устно) о несогласии на изъятие, требуют более детальной регламентации (как на законодательном уровне, так и в подзаконных нормативных актах), а механизмы информирования граждан о действующем правовом регулировании – развития и совершенствования. Так, следует установить обязанность учреждений здравоохранения при наличии такой возможности выяснять прижизненную волю умершего либо волю его близких родственников (представителей) в отношении такого изъятия, поскольку лишь добровольное (реальное, а не предполагаемое) прижизненное согласие донора является условием нравственной приемлемости эксплантации.

В юридической литературе нет единства мнения по поводу правовой обоснованности наличия подобной презумпции. Сторонники презумпции ссылаются на приоритет интересов живого человека над умершим, противники указывают на ее несогласованность с принципами свободы выбора, выражения воли. Было бы правильнее, на наш взгляд, более четко предусмотреть форму выражения отношения к данному вопросу, например, путем специальной отметки на водительском удостоверении или в паспорте. Так, в Испании отметка «против трансплантации органов не возражаю» производится на водительских правах.

В законодательстве многих стран вопросы трансплантации регламентированы детальнее. В США тем, кто высказывает свое согласие на донорство, выдаются «карточки донора». Доктрина «испрошенного согласия» принята в законодательствах по здравоохранению США, Германии, Канады, Франции, Италии, на данном принципе построены национальные законы о трансплантации Австрии, Бельгии, Дании и других стран. Часто прослеживается зависимость от вида смерти донора. Так, во Франции запрещается использовать трупы самоубийц и жертв преступлений, но разрешается

использовать трупы погибших от автоаварий. В Бразилии для пересадки запрещено пользоваться органами человека, который стал жертвой преступления или автокатастрофы. В Италии разрешается производить пересадку органов любого умершего лица, за исключением случаев, когда это лицо при жизни выразило свое несогласие. Презумпцию согласия потенциального донора Русская православная церковь считает недопустимым нарушением свободы человека [2].

09.02.2007 году Федеральным законом N 15-ФЗ были внесены изменения в ст.4 Закона о трансплантации, согласно которым забор и заготовка органов и (или) тканей человека, а также их трансплантация могут осуществляться не только в государственных, но и муниципальных учреждениях здравоохранения.

В ведомственных приказах наблюдается тенденция к увеличению перечней как органов человека — объектов трансплантации, так и учреждений здравоохранения, которым разрешено осуществлять данное вмешательство. Так, Приложение № 2 к Приказу от 25.05.2007 — (в ред. Приказов Минздравсоцразвития РФ N 423н, РАМН N 33 от 24.05.2011 г.) включает перечень из 96 учреждений, в том числе федеральных — 43, учреждений здравоохранения субъектов — 38, муниципальных — 5, других ведомственных — 3). Приложение № 3 того же приказа включает перечень из 93 учреждений [6]. Приказом Минздравсоцразвития РФ N 863н, РАМН N 78 от 02.11.2009 в указанные перечни включена ГКУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница», которой предоставлено право осуществлять трансплантацию, забор и заготовку трупной роговицы человека.

Вступивший в силу с 1 января 2012 года Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон об охране здоровья) детальнее урегулировал медицинскую профессиональную деятельность и права участников данных правоотношений, сохранил принцип презумпции согласия гражданина на изъятие после его смерти органов и тканей для трансплантации (ст. 47) [7].

По сравнению с Основами 1993 г. регламентация вопросов, касающихся донорства и органов и (или) тканей человека и их трансплантации (статья 47), осуществлена более четко. При этом отдельные положения статьи 47 Закона об охране здоровья отчасти воспроизводят известные нормы Закона о трансплантации и Федерального закона от 12.01.1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле».

Получают нормативное закрепление вопросы выражения несогласия на осуществление донорства и трансплантацию, а также информирования об этом медицинских организаций. Особое внимание законодатель уделил порядку совершения волеизъявления граждан на соответствующие действия граждан, связанных с наличием определенных юридических фактов (состояний). Так, изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) не допускается у живого лица, не достигшего восемнадцатилетнего возраста (за исключением случаев пересадки костного мозга) или признанного в установленном законом порядке недееспособным (ч. 3 ст. 47 Закона об охране здоровья).

Кроме того, в ч. 6 ст. 47 Закона об охране здоровья закрепила формы выражения волеизъявления лица о согласии или о несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти для трансплантации (пересадки):

- 1) устная форма в присутствии свидетелей;
- 2) письменная форма, заверенная руководителем медицинской организации;
- 3) нотариальная форма.

Информация о наличии волеизъявления гражданина, выраженного в устной или письменной форме, а также иных лиц (супруга (супруги), а при его (ее) отсутствии — одного из близких родственников, законных представителей) вносится в медицинскую документацию гражданина (ч. 9 ст.47 Закона об охране здоровья).

Однако новелла, закрепленная в части 8 ст. 47 Закона об охране здоровья об испрошенном согласии родителей умершего несовершеннолетнего или недееспособного лица, породила коллизию с нормой ст. 8 Закона о трансплантации, сохранившей презумпцию согласия на изъятие органов и тканей у любого лица после его смерти.

Сравнительный анализ Закона о трансплантации, Закона об охране здоровья и УК РФ выявляет наличие пробелов правового регулирования, дающих возможность недобросовестным медицинским работникам избегать ответственности за ряд общественно опасных действий.

Необходимо отметить обнаруженную несогласованность п.4 ст.1 Закона о трансплантации, о том, что органы и ткани человека не могут быть предметом купли-продажи и иных коммерческих сделок, ст.47 Закона об охране здоровья, где такой запрет отсутствует (в отличие от утративших силу Основ) и Особенной части УК РФ, где не прописано деяние в виде незаконного оборота трансплантантов. Этим не исчерпываются пробелы и нормативные запреты-декларации, лишенные санкций.

Статья 8 Закона о трансплантации не допускает эксплантацию, если учреждение здравоохранения поставлено в известность о том, что при жизни пациент (его родственники или законный представитель) заявили о своем несогласии на изъятие. Вместе с тем, если извещенные о заявленном несогласии медицинские работники произведут эксплантацию, эти действия не повлекут ответственности, поскольку санкции за нарушение данного условия не предусмотрено. В законодательстве Российской Федерации не установлена ответственность за незаконное изъятие органов или тканей умершего человека для трансплантации или других целей. Статья 244 УК РФ устанавливает ответственность только за надругательство над телами умерших и местами их захоронения; при надругательстве в деяниях лица нет цели на изъятие органов или тканей умершего человека для трансплантации.

Статьей 3 Закона о трансплантации ограничение круга живых доноров связано с несовершеннолетием (за исключением случаев пересадки костного мозга), недееспособностью, наличием опасной для жизни и здоровья болезни, служебной или иной зависимости от реципиента. Нарушение ограничений данного круга не предусмотрено в качестве преступного деяния.

Не менее общественно опасными представляются действия по эксплантации не входящих в нормативно определенный перечень трансплантантов других органов (тканей), однако указанным действиям ни в одном нормативном документе не поставлен заслон. Полагаю, что законодателю нужно последовательно и детально обозначить все возможные запрещенные действия с любыми фрагментами человеческого тела как предметами, изъятыми из товарного оборота, и обозначить соответствующие санкции за нарушения данных запретов.

Вместе с тем следует признать надуманной (потому бездействующей, «мертвой») формулировку статьи 120 УК РФ — принуждение к изъятию органов или тканей человека для трансплантации путем насилия или угрозы его применения. Недобровольная эксплантация совершается, когда «донор» находится в бессознательном состоянии, которое исключает возможность воздействия на волю указанными в статье способами (другие способы склонения потерпевшего к согласию на изъятие органов или тканей — уговоры, подкуп, обман, шантаж — не образуют состава данного преступления).

Высокая степень общественной опасности умышленных общественно опасных деяний в сфере трансплантологии объективно обусловлена тем, что они совершаются в составе организованных групп или преступных организаций (сообществ) с участием высококвалифицированных специалистов в области хирургии, характеризуются изощренным, трудно раскрываемым способом, подрывающим доверие к лечебным учреждениям и трансплантологической деятельности.

Отсутствие в правоприменительной практике уголовных дел об имеющихся в УК РФ запретах, связанных с недобровольной трансплантацией, обусловлено чрезвычайной сложностью получения доказательств.

Официальные расследования в России не подтвердили фактов убийств в целях трансплантации и других вышеуказанных преступлений, однако научные и другие источники указывают иное. «Судебной практике известны примеры совершения такого преступления особо жестоким способом. Врач-хирург, зная, что «донор», у которого он изымает почки, еще жив, тем не менее производит операцию, причем даже без должной анестезии. В этом случае действия виновного следовало бы квалифицировать не только по п. «м», но и по п. «д» ч.2 ст. 105 как убийство с особой жестокостью» [5].

По специальному запросу из ГИЦ МВД РФ автором получены статистические данные об указанных преступлениях за период 1998 — 2006 гг. по всем регионам РФ с нулевыми показателями.

Между тем по оперативной информации МВД РФ, в некоторых регионах страны существуют подпольные клиники, производящие незаконные изъятия и пересадки органов и тканей человека, обнаружены захоронения в районах национальных конфликтов, где находились тела с профессионально удаленными органами, в том числе трупы детей. Широкую известность получили факты поставки для нужд трансплантологии мертворожденных детей

из Украины в ФРГ, Италию, Швейцарию, США и Канаду, международное расследование по которым проводилось сотрудниками Интерпола и Генеральной прокуратуры Украины. Многочисленные факты, свидетельствующие о пересадках в Европе детских органов, доставленных из Латинской Америки, приводились в докладе комиссии Европейского Парламента в июле 1997 года. Указывалось, что трансплантаты поставляются через посредников и промежуточные пункты, зачастую меняются хозяева и направления, что дает дополнительные возможности для нелегальных поставок [6].

Приведу негативный опыт расследования уголовного дела №14008283, возбужденного 1.07.2004 г. районной прокуратурой по факту смерти 23-летней Э. после оказания медицинской помощи в ГБСМП в связи с автомобильной травмой. 30.10.2003 г. в 1 час 30 мин. через 20 мин. после травмы пострадавшая доставлена автомашиной скорой медицинской помощи. В 4 часа 20 мин. сделаны снимки (задержка оказания МП), обнаружен перелом 7-го ребра, R — разрыв легкого и пневмоторакс справа. Аллергологический анамнез вопреки правилам врачом-хирургом Р. не составлен, несмотря на настойчивые просьбы родителей пострадавшей, не проведены аллергологические тесты. В перевязочном кабинете проведено два оперативных вмешательства (сначала лапароцентез — без необходимости, затем торакоцентез — для выведения воздуха из легких). Для анестезии использован лидокаин, на который у пострадавшей ранее неоднократно наблюдались аллергологические реакции. Произошла внезапная остановка сердца. Прибывшая реанимационная бригада не восстановила жизненно важные функции. Смерть констатирована фактически 30.10.2003 г. около 5 час., в истории болезни — в 3 час. 10 мин.

Врач Р. в спецсообщении в дежурную часть районного УВД указал неверные сведения о времени смерти (почти на 4 часа раньше фактически наступившей смерти) и диагнозе пострадавшей (ЗЧМТ, закрытая травма тела), хотя была диагностирована только закрытая травма грудной клетки в виде перелома одного ребра, что соответствует средней тяжести вреда здоровью.

В медицинских документах имелись и другие несоответствия временных показателей, о чем было указано в выводах комиссии по проверке качества медицинской помощи: 1) рентгенография — в 3.03, осмотр уролога — 4.00, констатирована смерть — 3.10; 2) отсутствует запись обоснования проведения операции, не оформлено информированное согласие; 3) не проведена аллергологическая проба на лидокаин; 4) перед оперативным вмешательством не проведена премедикация; 5) неправильно указана концентрация лидокаина: 2% вместо 0,5%, в протоколах операции по 4 мл 2%, а в посмертном эпикризе — по 10 мл 2%; 6) в рецензии на историю болезни — многочисленные исправления и несоответствия (о времени, о концентрации лидокаина), сомнения в достоверности сроков проведения лечебных мероприятий.

Имевшаяся оперативная информация о том, что превышение дозировки лидокаина было допущено умышленно с целью убийства и незаконной трансплантации почки,

в ходе расследования надлежащим образом не проверена. Дело возбуждено лишь спустя 9 месяцев после смерти пациентки, после многочисленных служебных проверок. При хорошо известных лицах, причастных к конфликту, дело приостановлено в связи с неустановлением лица, подлежащего привлечению к уголовной ответственности [1].

Невозможно забыть недавний сюжет на ведущем канале, заснятый зрителями. По улице молодая женщина ведет сына лет пяти, угрожающе выкрикивая ему: «Я тебя на органы сдам...», что даже в наш «вывихнутый» век с его размытыми моральными установками воспринимается шокирующе. И пробуждает предположение о том, что видимо, эта «мать» знает, куда обратиться для реализации своей чудовищной угрозы. Профилактикой подобных ситуаций должны стать открытость и строгая подконтрольность деятельности соответствующих медицинских учреждений, бдительность общественности, высокий профессионализм, неподкупность сотрудников правоохранительных органов и медицинских работников.

Все пробелы и противоречия законодательства в сфере трансплантации требуют устранения, как на законодательном, так и подзаконном уровне для создания безупречной правовой базы, обеспечения баланса интересов доноров и реципиентов, защиту от неправомерных посягательств на человеческое тело.

#### Литература

1. Гецманова И.В. Преступления, связанные с нарушениями медицинскими работниками профессионального долга: вопросы ответственности и расследования. — Красноярск: СибЮИ МВД России, 2009. — С. 80-81.
2. Горбунова Н.А. Юридические модели изъятия органов и тканей человека с целью трансплантации: характеристика, достоинства, недостатки // Право и политика. — 2006. — № 2. — С. 16.
3. Горбунова Н.А. Юридические модели изъятия органов и тканей человека с целью трансплантации: характеристика, достоинства, недостатки // Право и политика. — 2006. — № 2. — С. 16-18.
4. Закон РФ от 22.12.1992 N 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» // Ведомости СНД и ВС РФ. 14.01.1993. — № 2. — Ст. 62.
5. Квалификация преступлений (части Общая и Особенная): Научно-практическое пособие / Под ред. Н.К. Семернева. — Екатеринбург: Уральская государственная юридическая академия, Проспект, 2010. — С. 235.
6. Маляева Е.О. Проблемы квалификации убийства с целью использования органов и тканей потерпевшего // Российский следователь. — 2003. — № 9. — С. 16.
7. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Российская газета. — 23 ноября 2011. — № 263.
8. Об отказе в принятии к рассмотрению запроса Саратовского областного суда о проверке конституционности статьи 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека»: Определение

Конституционного Суда РФ от 4 декабря 2003г. № 459-О // Вестник Конституционного Суда РФ. — 2004. — № 3. — С. 28.

9. Об утверждении Перечня органов и (или) тканей человека — объектов трансплантации, Перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих трансплантацию органов и (или) тканей человека, и Перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор и заготовку органов и (или) тканей человека: Приказ Минздравсоцразвития России № 357, РАМН № 40 от 25.05.2007 // Российская газета. — 2007. — № 134.

10. Сборник организационно-методических материалов по судебно-медицинской экспертизе. — М., 1960. — С. 214-300.

#### References

1. Getsmanova I.V. Crimes associated with disorders be the medical personnel their professional duties: issues of liability and investigation. — Krasnoyarsk: SibJUL MIA Russia, 2009. — P. 80-81.
2. Gorbunova N.A. Legal models of removal the organs and tissues for transplantation: characteristics, advantages, disadvantages // Law and Policy. — 2006. — № 2. — P. 16.
3. Gorbunova N.A. Legal models of removal the organs and tissues for transplantation: characteristics, advantages, disadvantages // Law and Policy. — 2006. — № 2. — P. 16-18.
4. Law of the Russian Federation dd. 22.12.1992 N 4180-1 «About the transplantation of organs and (or) human tissues» // Vedomosti SHD and VS RF. 14.01.1993. — № 2. — P. 62.
5. Qualification of crimes (General and Special parts): Scientific and practical guide / Under the editorship N.K. Semernev. — Ekaterinburg: Ural State Law Academy, Prospectus, 2010. — P. 235.
6. Malyaeva E.O. Qualification problems of murder with the purpose of using the victim's organs and tissues // Russian investigator. — 2003. — № 9. — P. 16.
7. About the basis of health protection in the Russian Federation: Federal Law dd. 21.11.2011 № 323-ФЗ // Rossiyskaya Gazeta. — 23.11.2011. — № 263.
8. On the refusal to accept for consideration the request of the Saratov regional court to examine the constitutionality of Article 8 of the Law "On the transplantation of organs and (or) human tissues": Decision of the Constitutional Court of the Russian Federation dd. 4.12.2003 № 459-О // Bulletin of the Constitutional Court of the Russian Federation. — 2004. — № 3. — P. 28.
9. On Approval of the List of organs and (or) tissues - objects transplantation, List of Health Facilities offering transplants of organs and (or) tissues, and the List of Health Facilities offering fence and taking of organs and (or) tissues: Order of the Health Ministry of Russia № 357 RAMS № 40 dated 25.05.2007 // Rossiyskaya Gazeta. — 2007. — № 134.
10. Collection of organizational and methodological materials for forensic examination. — М., 1960. — P. 214-300.

#### Сведения об авторах

Гецманова Ирина Васильевна — кандидат юридических наук, доцент кафедры медицинской кибернетики ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск ул. П. Железняк, г. 3; тел. 8(391) 2200389; e-mail: irra02@mail.ru.

# Страницы истории



© ПРОХОРОНКОВ В. И., ГУЗЕЙ Т. Н., КАРАЧЁВА Ю. В., ЯКОВЛЕВА Т. А., БЕКЕТОВ А. М., ГАСИЧ Н. А., МИСЕНКО Д. Н.  
УДК 616.5

## КАФЕДРЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ КРАСНОЯРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ ПРОФ. В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО 70 ЛЕТ

В. И. Прохоренков, Т. Н. Гузей, Ю. В. Карачёва, Т. А. Яковлева, А. М. Бекетов, Н. А. Гасич, Д. Н. Мисенко  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра дерматовенерологии  
с курсом косметологии и ПО, зав. — д. м. н., проф. В. И. Прохоренков.

**Резюме.** В статье представлена история создания кафедры дерматовенерологии и основные научные направления.

**Ключевые слова:** кафедра дерматовенерологии, история, научные направления.

## THE 70<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF DERMATOVENEROLOGY OF THE KRASNOYARSK STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER PROFESSOR V. F. VOINO-YASENETSKY

V. I. Prohorenkov, T. N. Guzey, Y. V. Karacheva, T. A. Yakovleva, A. M. Beketov, N. A. Gasich, D. N. Misenko  
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The article presents the history of the Department of Dermatovenereology and basic research directions.

**Key words:** the Department of Dermatovenereology, history, research directions.

Кафедра дерматовенерологии была организована в су-  
ровые дни Великой Отечественной войны осенью 1942 года,  
после эвакуации Воронежского стоматологического, 1-го и  
2-го Ленинградских медицинских институтов, Ленинградского  
педиатрического и стоматологического институтов.

Первым заведующим кафедрой был д.м.н., профессор С.К.  
Розенталь. Несмотря на трудные условия, он организовал кафедру,  
оснастил её необходимыми учебными пособиями. С.К. Розенталь  
окончил Гейдельбергский университет и с 1914 по 1918 гг. находил-  
ся в рядах действующей армии. С 1918 по 1931 гг. работал в Харь-  
кове в инфекционной больнице, в городской больнице г. Минска  
и кожной клинике Белорусского государственного университета;  
с 1931 по 1939 гг. — ассистентом, а затем заведующим кожной  
клиникой Ленинградского кожно-венерологического института.  
С 1939 г. и по 1942 г. Соломон Конрадович заведовал кафедрой  
кожных и венерических болезней Ленинградского стоматологи-  
ческого института. Во время блокады Ленинграда в 1942 году был  
эвакуирован в г. Красноярск, а в 1943 году с открытием «дороги  
жизни» на Ладожском озере вернулся в Ленинград на прежнее  
место, где и продолжал работать до конца жизни. С.К. Розенталь  
выполнил более 80 научных работ, посвященные поражениям  
кожи при заболеваниях кроветворных органов, дерматозам,  
вызываемыми минеральными смазочными маслами, изучению  
физиологии кожи, применению люминесцентного анализа в дер-  
матологии и в других областях медицины. Он разработал флуорес-  
центную методику определения адреналина в водных растворах  
и в крови. Во время войны профессор С.К. Розенталь предложил  
методику лечения больных с длительно незаживающими язвами в  
эвакогоспитале. Соломон Конрадович был прекрасным педагогом  
и большим знатоком методики преподавания.

После отъезда профессора С.К. Розенталя кафедрой за-  
ведовал к.м.н., доцент О.М. Лихтенштейн, а в 1946 году на эту

должность был приглашен д.м.н., профессор И.И. Гительзон,  
который проработал до мая 1965 года. И.И. Гительзон учился  
на медицинском факультете Саратовского университета, вы-  
пущен врачом Красной Армии в 1920 г. По окончании граждан-  
ской войны в 1922 году вернулся в Самару, где получил диплом  
врача и специализировался по дерматовенерологии в клинике  
проф. М.П. Кончаловского. В 1926 году он прибыл в Туркмени-  
стан в составе медицинской экспедиции, организованной для  
борьбы с тропическими инфекционными и паразитарными  
заболеваниями, которые в ту пору были одной из основных  
причин смертности в Средней Азии. И.И. Гительзон выделил и  
описал особую туберкулоидную форму кожного лейшманиоза,  
развил учение о металеишманиозе, усовершенствовал меры  
борьбы с этим заболеванием, предложил профилактическую  
вакцинацию и испытал действие живой вакцины на себе.  
Материалы, собранные И.И. Гительзоном, легли в основу  
его монографии «Кожный лейшманиоз» (Ашхабад, 1933),  
а также докторской диссертации «Туберкулоидный кож-  
ный лейшманиоз». С 1935 года И.И. Гительзон работал асси-  
стентом, а позднее доцентом  
кафедры дерматовенерологии  
Ленинградского ГИДУВа. Во  
время Великой Отечествен-  
ной войны И.И. Гительзон  
был начальником медицин-  
ской службы авиаподразде-  
ления Восточно-Сибирского



Проф. И. И. Гительзон.

управления. На кафедре кожных и венерических болезней Красноярского медицинского института проф. И.И. Гительзон большое внимание уделял организации венерологической службы в Красноярском крае, борьбе с послевоенной вспышкой венерических болезней, проблемам региональной патологии, в частности, профессиональной дерматологии и микологии. Исаян Исаакович был широко образованным и талантливым клиницистом-диагностом, глубоко порядочным, отзывчивым человеком. Ведя аскетический образ жизни, на личные сбережения он создал фонд для премирования студенческих работ по итогам научных конференций института.

После смерти И. И. Гительзона кафедру возглавил д.м.н., профессор Ф. И. Колпаков (1965-1987). В 1942 году после окончания Харьковского медицинского института он был направлен в качестве старшего врача пехотного полка на фронт, а закончил войну в Германии заведующим венерологическим отделением госпиталя. В 1956 году Ф.И. Колпаков защитил кандидатскую диссертацию «Терморегуляционные рефлексы и дермографизм у больных чешуйчатый лишаем», а в 1966 году — докторскую диссертацию «Значение проницаемости кожи в патогенезе хромовых и никелевых профессиональных дерматозов». Под его руководством профессиональные дерматозы как одна из актуальнейших проблем дерматологии стала главным научным направлением кафедры. Под руководством профессора Ф.И. Колпакова выполнены 7 кандидатских и 1 докторская диссертации, опубликованы более 130 научных работ, в том числе 3 монографии.

С 1987 года кафедру возглавляет д.м.н., профессор Прохоренков Виктор Иванович. В.И. Прохоренков закончил лечебный факультет Красноярского медицинского института; до 1975 года работал дерматовенерологом в Тувинской АССР; 1975-1978 гг. — учеба в аспирантуре на кафедре кожных и венерических болезней КГМИ; с 1981 г. — ассистент, а с 1987 года — заведующий кафедрой. С 1994 по 2004 гг. профессор В.И. Прохоренков работал ректором Красноярской государственной медицинской академии.

В 1975 году под руководством профессора Ф.И. Колпакова В.И. Прохоренков стал углубленно изучать механизм ранних иммунных изменений в коже при воздействии профессиональных факторов. Эти исследования легли в основу его кандидатской (1980) и докторской (1989) диссертаций. В.И. Прохоренковым были разработаны критерии ранней диагностики аллергических дерматозов с применением контактной биомикроскопии кожи, микролюминесцентного анализа, а также методы дифференцированной иммунокорректирующей терапии.

С 1987 года одним из ведущих научных направлений на кафедре является изучение аллергических дерматозов (металлоаллергозов). Основные проблемы данного направления:

ранняя диагностика; исследование патогенеза — вопросы миграции металла в коже, его фиксации на белках кожи; воздействие инактивирующих химических соединений, фотофореза, фонофореза на диссоциацию металл/белок; методы активизации элиминации металлов из кожи; лечение и профилактика металлоаллергозов кожи. Данным проблемам посвящены кандидатские диссертации Д.Н. Мисенко, М.Г. Боргояковой,

Е.Ю. Васильевой, Р.Т. Казанбаева. Для решения данных задач возникла необходимость разработки и внедрения методов, сочетающих морфологическое исследование, проводимое без биопсии; исследование микроциркуляции крови и тканевой жидкости в коже; исследование функционального состояния клеток кожи (спектральный режим НАД<sup>+</sup>Н/ФП<sup>+</sup>О); исследование миграции металлов в коже (М+ФХ); качественное и количественное определение металлов в коже при воздействии химических инактиваторов. Такими методиками стали контактная биомикроскопия и микрофлуориметрия кожи.

Тема аллергических дерматозов была расширена за счет включения в эту группу экземы (Т.А. Яковлева, А.В. Плотников, Дорсиса Легессе), атопического дерматита (Н.А. Гасич, кандидатская и докторская диссертации С.Ю. Терещенко, докторская С.Д. Тарнуевой), токсикодермии (А.М. Бекетов), псориаза (Т.М. Вандышева, Т.Г. Рукша, В.Г. Максименко, Ю.А. Ширяева), красного плоского лишая (С.В. Кунгуров), злокачественных заболеваний кожи (А.Е. Побилат, А.С. Малышев, докторская диссертация Т.Г. Рукши), буллезных дерматозов. В докторской диссертации доцента кафедры Ю.В. Карачёвой «Особенности морфогенеза и клинико-морфологической диагностики буллезных дерматозов с учетом ультраструктурных изменений эпидермиса и коллаген-протеогликанового комплекса дермы» использованы цитологическая диагностика, гистопатологическое исследование биоптатов, их иммуногистохимическое исследование, контактная биомикроскопия и прижизненная микрофлуориметрия кожи, трансмиссионная электронная микроскопия кожи, атомно-силовая микроскопия биоптатов, а также ИК-спектроскопия кожи. С помощью данных методов удалось разработать критерии ранней диагностики и профилактики дерматозов; выявить связь аллергических металлов с их накоплением в клетках Лангерганса; разработать методы, устанавливающие диссоциацию металл/белок с элиминацией; разработать качественную оценку паракератоза и микроциркуляторных нарушений при псориазе и красном плоском лишае; разработать критерии диагностики буллезных дерматозов. Выявлена роль клеток Лангерганса в морфогенезе пузырьчатки и специфических изменений межклеточного (межклеточного) вещества дермы при пузырьчатке, герпетиформном дерматите Дюринга, врожденном буллезном эпидермолизе. В итоге по теме «Хронические дерматозы» защищены 4 докторские и 20 кандидатских диссертаций.

С 90-х годов XX века актуальной стала тема «Сифилис». Основными проблемами по данной теме на кафедре являются изучение заболеваемости сифилисом и его профилактики (С.Н. Шергин, Ю.Н. Павлова, А.Н. Бойко), возможностей математического моделирования заболеваемости (Е.М. Гомоненко); разработка вопросов социальной венерологии (А.В. Скибицкий); изучение патогенеза и лечения сифилиса (А.Э. Островский, Е.Е. Шушеначева, О.Ю. Трунева, А.П. Обухов, А.Н. Смыкова); изучение эпидемиологии, патогенеза и лечения нейросифилиса (кандидатская и докторская диссертации М.В. Родикова); врожденного сифилиса (Н.В. Матыскина). В результате проведенных научных исследований выявлены особенности заболеваемости сифилисом в Красноярском крае и Республике Тыва; установлены «ядерные группы», их роль в эпидемиологии; разработана методика математического моделирования заболеваемости; проведено исследование иммунологических факторов патогенеза при скрытом и злокачественном сифилисе и серорезистентности; разработаны методы иммуномоделирующей терапии при серорезистентности; изучены эпидемиология, клиника, патогенез нейросифилиса; разработаны методы лечения нейросифилиса; выявлены



Проф. Ф. И. Колпаков.

особенности течения раннего врожденного сифилиса и выделены наиболее значимые клинично-лабораторные показатели, позволяющие оптимизировать диагностику данной патологии. Всего по теме «Сифилис» на кафедре защищены 1 докторская и 16 кандидатских диссертаций. Теме мочеполовых инфекций посвящены 3 кандидатских диссертации (Ю.Ю. Винник, М.В. Шапран, В.В. Волошин).

Общие итоги научной работы кафедры: защищены 6 докторских и 43 кандидатских диссертаций, опубликованы 17 монографий, получены 15 патентов на изобретения.

В настоящее время кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО КрасГМУ – это единый коллектив, в котором опытные преподаватели и клиницисты работают вместе с талантливой молодёжью. Кафедра не только переняла старые традиции российской школы дерматовенерологов, заложенные её основателями, но и успешно развивает новые направления научной, педагогической и практической деятельности.

#### Сведения об авторах

Прохоренков Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

Гузей Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

Карачева Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.



Коллектив кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ПО КрасГМУ (2013 г.)

Яковлева Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

Бекетов Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

Гасич Нина Андреевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

Мисенко Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

## Аннотации и рецензии



© ТИХОМИРОВ А. Л.

УДК 618.145-002.18-092-036-07(049.32)

### РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ А. И. ПАШОВА, В. Б. ЦХАЙ, Ю. А. ДЫХНО «ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ. ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА»

А. Л. Тихомиров

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. О. О. Янушевич; кафедра акушерства и гинекологии  
лечебного факультета, зав. – д. м. н., проф. И. Б. Манухин.

**Резюме.** Представлена монография, посвященная изучению прооксидантного и антиоксидантного статуса, гуморально-клеточных факторов регуляции метаболизма, роли НАД и НАД(Ф)-зависимых ферментов в механизмах развития пролиферативных процессов эндометрия – и в реализации канцерогенного действия онкоиндуцирующих агентов. Авторский опыт, комбинированного лечения агонистами гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системой сложной атипической гиперплазии и рака эндометрия, защищен патентом Российской Федерации. Отмечена актуальность и несомненный интерес для медицинской науки и практического здравоохранения.

**Ключевые слова:** пролиферация, эндометрий, рак, метаболизм, диагностика, прогноз.

## REVIEW OF THE MONOGRAPH A. I. PASHOVA, V. B. TSKHAI, YU. A. DYKHNO "ENDOMETRIAL PROLIFERATIVE PROCESSES. PATHOGENESIS, PREDICTING, EARLY DIAGNOSIS"

A. L. Tikhomirov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov

**Abstract.** *The presented monograph is devoted to the study of pro-oxidant and antioxidant status, humoral, cell factors of regulating the metabolism, the role of NAD and NAD (P) – dependent enzymes in the mechanisms of endometrial proliferative processes – and the realization of a carcinogenic effect onco-inducing agents. Author's experience of combined treatment of GnRH agonists and levonorgestrel-releasing intrauterine system of complex atypical hyperplasia and endometrial cancer is protected by a patent of the Russian Federation. Was marked the urgency and undeniable interest for medical science and health care.*

**Key words:** *proliferation, endometrium, cancer, metabolism, diagnosis, prognosis*

Монография посвящена одной из актуальной задач современной гинекологии и патологической физиологии, затрагивающей глубокое и многостороннее рассмотрение пролиферативных процессов эндометрия, гиперплазия которого в ряде случаев лежит в фундаменте неопластической трансформации клеток. Впервые было доказано, что у пациенток с раком эндометрия отмечается повышение активности глутатионовых антиоксидантных ферментов, обеспечивающих не только восстановление продуктов перекисидации, но и способствующих клеточной пролиферации, характерной для данного патологического процесса. Выявлено, что показатели прооксидантного и антиоксидантного статуса, а также их соотношения являются диагностическими критериями наличия рака эндометрия. Доказано, что отличительной особенностью злокачественного опухолевого роста в теле матки является достоверное повышение концентраций продуктов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантных ферментов в крови по мере нарастания тяжести заболевания и уменьшения степени дифференцировки опухоли. Впервые обнаружена утрата чувствительности клеток опухоли к гормональным влияниям и выявлены гуморально-клеточные факторы регуляции метаболизма, определяющие развитие высоко- или низкодифференцированного рака эндометрия.

В результате проведенного исследования авторами монографии получены новые научные данные, расширяющие и углубляющие фундаментальные представления о патогенезе пролиферативных процессов эндометрия, что способствует совершенствованию детальной диагностики и патогенетической терапии. Впервые показана роль НАД(Ф)-зависимых ферментов в механизмах развития пролиферативных процессов эндометрия

и в реализации канцерогенного действия онкоиндуцирующих агентов и в их эффектах через образование свободных радикалов и нарушение антиоксидантного баланса. Установлена диагностическая значимость инструментальных методов исследования в дифференциальной диагностике гиперпластических процессов эндометрия и различных морфологических вариантов рака тела матки. По результатам исследования получены метаболические характеристики ткани эндометрия, установлены факторы гуморальной регуляции тканевого метаболизма ферментов и предложена схема патогенеза метаболических механизмов формирования рака эндометрия, отражающая взаимодействия гормональной, про – и антиоксидантной системы в регуляции метаболических процессов, формирующих противоопухолевый иммунитет.

Отдельной главой монографии, представлен опыт авторов комбинированного лечения агонистами гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системой сложной атипичной гиперплазии и рака эндометрия, защищенный патентом Российской Федерации.

Книга предназначена для врачей онкогинекологов, акушеров-гинекологов, патофизиологов, иммунологов, студентов медицинских вузов и врачей других специальностей, интересующихся данной проблемой.

### Сведения об авторах

Тихомиров Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки техники.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, г. 20/1; тел. 8(499) 1782831; e-mail: tikhomiroval@yandex.ru.

## Юбилейные даты

УДК 614.23:617.5

### К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПЕДАГОГА И ХИРУРГА НИКОЛАЯ ДМИТРИЕВИЧА ТОМНЮКА

### TO THE 75TH ANNIVERSARY OF TEACHER AND SURGEON – NIKOLAI DMITRIEVICH TOMNYUK

27 декабря 2013 года исполняется 75 лет доценту кафедры и клиники хирургических болезней имени профессора Юрия Моисеевича Лубенского Красноярского государственного медицинского университета Томнюку Николаю Дмитриевичу.

Николай Дмитриевич родился в 1938 году в семье рабочего, в селе Старый-Косов Косовского района Ивано-Франковской области (УССР). 1946 год – начало учёбы в первом классе Старо-Косовской восьмилетней школы. В 1950 году



семья переехала в Красноярск и дальнейшая учёба продолжалась в школе №57. В 1956 году, после завершения учёбы, поступил в Красноярский медицинский институт на лечебный факультет, который успешно окончил в 1962 году и был распределен на работу врачом-хирургом в центральную районную больницу села Шалинское Манского района Красноярского края.

Учась в институте, Николай Дмитриевич был хорошим спортсменом, занимался лёгкой атлетикой, волейболом, был членом юношеской сборной Красноярского края по волейболу. Имеет много наград, почётных грамот и дипломов за выдающиеся спортивные достижения.

Неоднократно защищал честь вуза на Всероссийских соревнованиях (Москва, Санкт-Петербург, Кемерово). Работая в районе, был членом сборной по лыжным гонкам, защищая честь района.

Работая в районе хирургом, пройдя первичную специализацию, был назначен на должность заведующего хирургическим отделением и проработал в этой должности два года. Работать приходилось много, были определённые трудности, что требовало огромных усилий и знаний. В преодолении последних помогали книги и советы опытных врачей. В это время работало много ссыльных, опытных хирургов, которым было разрешено работать после различных сроков наказания. Это были такие хирурги как А. Алке, Я. П. Гаус.

В 1964 году Николай Дмитриевич был приглашён профессором Н.В. Розовским в клиническую ординатуру, а затем в аспирантуру на кафедру госпитальной хирургии, которая находилась на базе Краевой клинической больницы №1. Учёба и работа проходили под руководством выдающихся специалистов, таких как В.И. Можейко, Н.С. Дралюк, А.А. Кокорина, Ю.В. Шумбасов, В.И. Гринько, М.М. Архипенко, Ю.М. Лубенский, Б.С. Граков и многих других. Эти годы были самыми плодотворными, как в практическом, так и в научном плане.

За годы учёбы в аспирантуре Николай Дмитриевич занимался научным поиском новых диагностических методов в лечении закрытых черепно-мозговых травм и их последствий. Николаем Дмитриевичем был разработан новый метод диагностики и лечения, а также контроля за течением посттравматической болезни головного мозга на базе нейрохирургического отделения Краевой клинической больницы №1. Николаем Дмитриевичем внедрены энцефалография головного мозга, изучена ликвородинамика при черепно-мозговой травме и её последствиях в зависимости от артериального и венозного давления у больных с последствиями черепно-мозговой травмы. Впервые была предложена методика лечения травматической болезни головного мозга и некоторых посттравматических синдромов подкожными инсуффляциями закиси азота. После окончания аспирантуры в 1970 году Николай



*Николай Дмитриевич Томнюк*

Дмитриевич защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Диагностическое значение и терапевтическая ценность подкожного введения закиси азота при некоторых формах отдалённых последствий закрытой черепно-мозговой травмы».

После окончания аспирантуры, в 1968 году, Николай Дмитриевич был избран на должность ассистента кафедры госпитальной хирургии, а в 1986 году – доцента кафедры хирургических болезней № 1.

Николай Дмитриевич Томнюк – хирург широкого профиля, владеет современными методами оперативных вмешательств на органах брюшной по-

лости и грудной клетки. Имеет высшую квалификационную категорию по хирургии. Работая на кафедре, много внимания уделяет оказанию квалифицированной хирургической помощи в районах Красноярского края. Много лет работал хирургом санитарной авиации, оказывая помощь пациентам.

Николай Дмитриевич является автором 380 научных публикаций и 10 рацпредложений. Постоянно принимает активное участие в научно-практических и педагогических конференциях, симпозиумах и съездах хирургов (Бешкек, Ташкент, Киев, Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Махачкала, Петрозаводск, Минск и др.) За многолетнюю плодотворную работу Николай Дмитриевич награждён почётными грамотами КрасГМУ, Крайздрава, Министерства здравоохранения и Верховного Хурала (парламента) Республики Тыва, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения РФ». В 2005 году Николаю Дмитриевичу вручен «Золотой скальпель» за выдающиеся достижения в развитии хирургии в Красноярском крае, подготовке врачей и научно-педагогических кадров. Томнюк Николай Дмитриевич является почётным ветераном Красноярского государственного медицинского университета.

Женат. Имеет двух дочерей, которые продолжили врачебную династию: после окончания КрасГМИ и в настоящее время Елена Николаевна работает врачом-гинекологом в г. Красноярске, а младшая дочь Светлана Николаевна трудится врачом-физиотерапевтом в США. У Николая Дмитриевича две внучки и один внук.

Томнюку Николаю Дмитриевичу присуще высокое чувство долга и активная гражданская позиция. Любит спорт, классическую музыку, живопись, театр. Щедро делится мыслями и идеями. Полон творческих сил и энергии.

Коллектив кафедры и клиники хирургических болезней имени проф. Ю. М. Лубенского поздравляет Николая Дмитриевича с Днём рождения! Желаем здоровья, семейного счастья, профессионального долголетия!

Редакционная коллегия журнала «Сибирское медицинское обозрение» присоединяется к этим поздравлениям.

## СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА ЗА 2013 ГОД

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Алямовский В. В., Левенец О. А., Левенец А. А., Нарыкова С. А. Морфологические основы и методические подходы к обработке корневых каналов моляров верхней челюсти ..... № 6, стр. 3-8
- Байракова Ю. В., Понасенко А. В., Казачек Я. В. Прогностическая роль С-реактивного белка, аполипопротеина Е и полиморфизмов кодирующих их генов в развитии осложнений после ревакюляризации миокарда ..... № 2, стр. 9-13
- Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Тюрюмин В. С. Современные методы лечения гнойных ран ..... № 1, стр. 18-24
- Галонский В. Г., Тарасова Н. В., Елисеева О. А. Обоснование психолого-педагогических приемов к проведению «Уроков стоматологического здоровья» у детей с сенсорной депривацией слуха ..... № 3, стр. 11-17
- Замай Т. Н., Замай С. С., Борисов А. Г., Савченко А. А., Замай Г. С., Коловская О. С., Замай А. С., Мезько В. С. Микрофлюидные устройства в диагностике онкологических заболеваний ..... № 5, стр. 10-14
- Зуков Р. А. Эпидемиологические особенности и факторы риска почечно-клеточного рака ..... № 5, стр. 15-22
- Казанбаев Р. Т., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Васильева Е. Ю. Иммунологические механизмы развития аллергических дерматозов ..... № 4, стр. 9-13
- Кувачева Н. В., Моргун А. В., Хилажева Е. Д., Малиновская Н. А., Горина Я. В., Пожиленкова Е. А., Фролова О. В., Труфанова Л. В., Мартынова Г. П., Салмина А. Б. Формирование инфламмосом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток ..... № 5, стр. 3-10
- Левенец А. А., Горбач Н. А., Фокас Н. Н. Челюстно-лицевой травматизм как социальная, экономическая и медицинская проблема ..... № 2, стр. 13-18
- Моргун А. В., Овчаренко Н. В., Таранушенко Т. Е., Устинова С. И., Окунева О. С., Антонова С. К., Гулязова Д. Ф., Успенская О. А., Салмина А. Б. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей ..... № 3, стр. 3-11
- Пигарева Ю. Н., Салмина А. Б., Карачева Ю. В. Особенности микроциркуляторного русла кожи: механизмы регуляции и современные методы исследования ..... № 4, стр. 3-8
- Смольникова М. В., Смирнова С. В., Тютина О. С. Полиморфизм генов цитокинов при атопической бронхиальной астме ..... № 2, стр. 3-9
- Сыромятникова С. А., Базина М. И., Егорова А. Т. Гистероскопия в программах вспомогательных репродуктивных технологий ..... № 1, стр. 14-18
- Чернова А. А., Никулина С. Ю., Третьякова С. С. Генетическая детерминированность идиопатического синдрома слабости синусового узла ..... № 1, стр. 3-8
- Шелковникова Т. В., Догадин С. А. Современные представления о взаимосвязи гормонов щитовидной железы и гонад у мужчин ..... № 1, стр. 9-14

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Агеева Е. С., Штыгашева О. В. Роль TNF- $\alpha$  в развитии *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита ..... № 3, стр. 30-32
- Аксенова Т. А., Горбунов В. В. Роль дисфункции эндотелия и вкусовой чувствительности к поваренной соли в развитии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью ..... № 2, стр. 27-30
- Аксенова Т. А., Горбунов В. В., Царенок С. Ю. Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические свойства артерий у больных гипертонической болезнью, коморбидной с хронической обструктивной болезнью легких ..... № 5, стр. 30-33
- Акюткина Н. В., Никулина С. Ю., Шульман В. А., Назаров Б. В., Максимов В. Н., Росовская М. Л., Козлов В. В., Поплавская Е. Е., Беспалов А. В. Взаимосвязь полиморфизма гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета с развитием кардиоэмболического инсульта в семьях больных с фибрилляцией предсердий ..... № 3, стр. 21-26
- Андина Л. А., Ковалев А. В., Гринштейн Ю. И., Суховольский В. Г. Диелектрическая Фурье-спектроскопия в экспресс-диагностике острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ при отрицательном тропониновом тесте ..... № 1, стр. 32-36
- Бульгин В. Г., Дударев В. А., Бульгин Г. В. Структурно-метаболические параметры ткани печени и показатели системы гемостаза у детей при хроническом гепатите В ..... № 5, стр. 38-43
- Гринштейн Ю. И., Савченко А. А., Гринштейн Ю. И., Савченко Е. А., Петрова М. М. Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у аспирирезистентных больных стабильной стенокардией ..... № 3, стр. 33-36
- Грицан Г. В., Ольховский И. А., Столяр М. А., Косницкая Ю. В. Резистентность к аспирину у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу ..... № 4, стр. 19-23
- Грицан Г. В., Ольховский И. А., Столяр М. А., Косницкая Ю. В. Чувствительность к ацетилсалициловой кислоте в тесте импедансометрической агрегометрии у пациентов при геморрагическом инсульте ..... № 5, стр. 17-21
- Дрыганова М. Б., Мартынова Г. П., Куртасова Л. М. Анализ эффективности повторного курса иммунотерапии с учетом индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону-альфа у детей с Эпштейн-Барр-вирусной инфекцией ..... № 4, стр. 29-32
- Казанбаев Р. Т., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Максименко В. Г. Эффективность применения соединений хитозана при экспериментальном дерматите, вызванном солями никеля и кобальта ..... № 5, стр. 27-29
- Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Владимиров А. Ю., Павлюкова О. В., Пак Е. Е., Погорелова Ю. А. Возрастные изменения уровней тиреоидных и глюкокортикоидного гормонов у больных лимфомами ..... № 1, стр. 28-31
- Косинова А. А., Ковалев А. В., Гринштейн Ю. И., Суховольский В. Г., Савченко А. А. Диелектрические характеристики крови и ее компонентов у больных стабильной стенокардией ..... № 4, стр. 24-28
- Куртасова Л. М., Шмидт А. Р. Ферментный профиль лимфоцитов крови у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом ..... № 5, стр. 43-46
- Мартынова Е. А., Шестерня П. А., Никулина С. Ю. Ассоциация полиморфизмов 6 хромосомы с развитием инфаркта миокарда ..... № 2, стр. 24-27
- Михайлова Л. А., Желонина Л. Г. Гемодинамические показатели и особенности регуляции сердечного ритма у детей с функциональной диспепсией ..... № 6, стр. 22-26
- Моргун А. В., Кувачева Н. В., Комлева Ю. К., Кутищева И. А., Окунева О. С., Дробушевская А. И., Хилажева Е. Д., Черепанов С. М., Салмина А. Б. Дифференцировка эмбриональных прогениторных клеток мозга крыс в астроциты и нейроны ..... № 6, стр. 9-12
- Платунова И. М., Никулина С. Ю., Черкашина И. И., Воевода М. И., Орлов П. С., Максимов В. Н., Никулин Д. А., Прокопенко С. В. Ассоциация полиморфизма RS699 гена ангиотензиногена (AGT) с геморрагическим и ишемическим инсультами ..... № 3, стр. 26-30
- Плешкова Е. М., Химова Ю. А. Особенности окислительного стресса в активную стадию острого пиелонефрита у детей ..... № 1, стр. 36-39
- Савченко А. А., Здритовецкий Д. Э., Борисов А. Г., Лузан Н. А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных с распространенным гнойным перитонитом ..... № 1, стр. 24-28

- Савченко А. А., Дугина М. А., Догадин С. А. Особенности иммунологических показателей и хемилюминесцентной активности нейтрофилов крови при акромегалии..... № 4, стр. 14-18
- Соловьева И. А., Мартынова Г. П., Савченко А. А. Изучение активности дегидрогеназ лимфоцитов крови как маркеров прогноза развития обострения хронического вирусного гепатита В у подростков ..... № 2, стр. 34-38
- Трофимович Ю. Г., Черданцев Д. В., Большаков И. Н., Шестакова Л. А., Котиков А. Р., Козлов В. В. Экспериментальное обоснование применения комбинированных полимерных материалов для реконструкции передней брюшной стенки ..... № 2, стр. 31-34
- Франциянц Е. М., Джабаров Ф. Р., Розенко Л. Я., Позднякова В. В. Агрессивность свободнорадикальных процессов в перифокальной зоне – фактор рецидивирования меланомы кожи ..... № 3, стр. 37-40
- Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Максимов В. Н., Воевога М. И., Шестовицкий В. А., Чупахина В. А., Разводовская А. В. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR5 и морфологической конституции у больных бронхиальной астмой и их родственников ..... № 2, стр. 19-23
- Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Шестовицкий В. А., Воевога М. И., Максимов В. Н., Чупахина В. А., Разводовская А. В. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких ..... № 3, стр. 17-21
- Шестерня П. А. Генетические предикторы инфаркта миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими и клиническими характеристиками заболевания..... № 6, стр. 13-16
- Язуна Н. А., Черепанов С. М., Комлева Ю. К., Хилажева Е. Д., Фролова О. В., Лалетин Д. И., Говорина Ю. Б., Замай А. С., Рондова К. В., Кувачева Н. В., Моргул А. В., Петрова М. М., Салмина А. Б. Влияние стресса раннего периода жизни на поведение, нейрогенез и апоптоз клеток головного мозга крыс ..... № 5, стр. 22-26
- Яхонтов Д. А., Коростелева Е. В. Поражение коронарных артерий, структурно-функциональное состояние миокарда и уровень мозгового натрийуретрического пептида у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией ..... № 5, стр. 34-38

#### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Кан И. В., Макаров А. Ф., Шнякин П. Г., Самотесов П. А., Левенец А. А., Дралюк М. Г., Русских А. Н., Костенко О. Ю. Устройство для определения продольных и поперечных размеров черепа ..... № 1, стр. 39-41

#### ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

- Сушкова М. С., Шарахова Е. Ф. Оценка лично-деловых качеств специалистов в области фармации..... № 1, стр. 41-43
- Харитоновна Е. В., Каленикова Е. И., Городецкая Е. А., Мегведев О. С. Фармакокинетика солибилизованного  $CoQ_{10}$  в составе препарата кудесан при парентеральных путях введения ..... № 6, стр. 26-30

#### АНТРОПОЛОГИЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Бакшеева С. Л., Горбач Н. А., Алямовский В. В., Михайлова Л. А. Стоматологическое здоровье коренного и пришлого населения Эвенкии: применение способа количественной оценки..... № 4, стр. 36-38
- Буторин Н. Н., Амелчугова О. С., Цуканов В. В., Штыгашева О. В. Структура слизистой оболочки желудка у европеоидов и монголоидов Хакасии, больных хроническим гастритом..... № 1, стр. 44-46
- Галантюк И. Г., Петров К. Б., Прокопенко С. В., Шанина Е. Г. Клинические особенности детского церебрального паралича у коренного населения и европеоидов Республики Хакасия..... № 3, стр. 44-47
- Горбунов Н. С., Народов А. А., Ерахтин Е. Е., Залевский А. А. Конституциональный подход в лечении больных с опухолями головного мозга..... № 3, стр. 47-51
- Капустина Е. В., Большакова Т. Ю., Шарайкина Е. П., Чупахина В. А., Ключникова Е. П. Поражение суставов у женщин с остеоартрозом в сочетании с остеопорозом в зависимости от типа телосложения..... № 1, стр. 47-48
- Николаев В. Г., Мегведева Н. Н., Шульмин А. В., Синдеева Л. В., Деревцова С. Н. Биофизические маркеры и их роль в оценке физического статуса человека ..... № 6, стр. 30-33
- Смыкова А. Н., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Максименко В. Г. Зависимость динамики реакции микропреципитации у больных разных типов телосложения с ранними формами сифилиса ..... № 3, стр. 52-55
- Смыкова А. Н., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Максименко В. Г. Значение конституциональных особенностей больных ранними формами сифилиса в формировании серорезистентности ..... № 5, стр. 47-49
- Стрелкович Н. Н., Мегведева Н. Н., Савенкова Т. М., Котиков А. Р. Остеометрические параметры и формы таза у женщин города Красноярск XVII-XVIII веков ..... № 4, стр. 32-35
- Фефелова Ю. А., Фефелова В. В., Казакова Т. В., Сергеева Е. Ю., Колоскова Т. П. Конституциональная обусловленность внутрисистемных корреляционных связей липидного состава мембран лимфоцитов крови у девушек 16-20 лет при пищевой нагрузке..... № 6, стр. 33-37
- Черненко О. Н., Дыхно Ю. А., Новиков О. М. Эпидемиологические и диагностические аспекты рака молочной железы в Республике Хакасия ..... № 3, стр. 40-44
- Шаравиц А. О., Смирнова С. В., Поликарпов Л. С. Особенности распространенности микоплазмоза среди больных бронхиальной астмой Восточной Сибири ..... № 2, стр. 39-41

#### ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

- Абрамов Н. В., Шарахова Е. Ф. Динамика основных показателей травматизма населения Кемеровской области..... № 2, стр. 41-44
- Артюхов И. П., Гаврилюк Д. В., Дыхно Ю. А., Рукша Т. Г. Заболеваемость меланомой кожи взрослого населения Красноярского края ..... № 6, стр. 37-42
- Волкова О. В. Теоретико-методологический анализ исследований выученной беспомощности: актуальность психосоматического подхода ..... № 4, стр. 43-47
- Кан И. Н., Демко И. В., Терещенко Ю. А., Козлов В. В. Распространенность и факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких у работников горно-химического комбината ..... № 6, стр. 46-49
- Корецкая Н. М. Заболеваемость туберкулезом и динамика ее структуры у детей Красноярского края..... № 3, стр. 63-67
- Мазур Ю. Е., Ильенкова Н. А., Чукунов В. В., Дорошенко Ж. В., Соловьева Н. А., Борисова М. В., Прокопцева Н. Л., Нейман Е. Г., Шитковская Е. П. Анализ факторов, мотивирующих к началу потребления табака среди детей и подростков в городе Красноярске..... № 5, стр. 56-59
- Михайлова Л. А., Кимяева С. И. Показатели центральной гемодинамики у старшеклассников, имеющих повышенные учебные и двигательные нагрузки ..... № 3, стр. 55-58
- Михайлова Л. А., Штарк Е. В. Формирование правосознания студента вуза по отношению к здоровому образу жизни и антитабачной политике ..... № 4, стр. 39-42
- Мордык А. В., Пузырева Л. В. Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции на территории Омской области..... № 5, стр. 52-56
- Наркевич А. Н., Корецкая Н. М., Виноградов К. А., Наркевич А. А. Влияние факторов, связанных с профессиональной деятельностью, на риск развития туберкулеза легких ..... № 5, стр. 49-52

- Наркевич А. Н., Корецкая Н. М., Виноградов К. А., Наркевич А. А.* Факторы и причины, влияющие на регулярность прохождения населением проверочного флюорографического обследования..... № 6, стр. 42-45
- Теплер Е. А., Таранушенко Т. Е., Логинова И. О., Каскаева Д. С., Гришкевич Н. Ю., Кустова Т. В.* Формирование психической зрелости учащихся, начавших обучение в разном возрасте..... № 4, стр. 48-54
- Терскова Н. В., Николаева А. И., Вахрушев С. Г., Смбалян А. С.* Загрязнение атмосферного воздуха как фактор риска гипертрофии глоточной миндалины..... № 5, стр. 59-64
- Фурцев В. И.* Продолжительность грудного вскармливания в зависимости от социально-бытовых факторов..... № 3, стр. 59-63

#### ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Аксарин А. А., Копейка С. М.* Хирургическое лечение рака лёгкого у больных молодого возраста..... № 5, стр. 79-81
- Базина М. И., Сыромятникова С. А., Егорова А. Т., Кириченко А. К.* Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции (обзор литературы)..... № 2, стр. 62-66
- Березовская М. А., Козлов В. В.* Модель прогнозирования эффективности лечебно-реабилитационной программы для больных параноидной шизофренией..... № 2, стр. 50-54
- Боброва Л. В., Нагточий Л. И., Варламов М. Н.* Клинико-неврологические и логопедические аспекты в лечении и реабилитации новорожденных и детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы гипоксического и травматического генеза..... № 1, стр. 69-72
- Грицан Г. В., Грицан А. И., Еремеев Д. П., Янковский Р. В.* Анализ результатов диагностики и интенсивной терапии HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза у беременных..... № 2, стр. 66-71
- Грицан А. И., Грицан Г. В., Цхай В. Б., Полстяной А. М., Сивков Е. Н., Полстяная Г. Н.* Анализ эффективности акушерской тактики, интенсивной терапии и тяжести состояния при осложненных формах гриппа А (H1N1) у беременных..... № 3, стр. 79-86
- Грицан А. И., Гайгольнич Д. В., Беляев К. Ю., Черданцев Д. В., Грицан Г. В.* Оценка эффективности интенсивной терапии больных деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и острым повреждением легких..... № 5, стр. 69-74
- Грищенко Е. Г., Николаева Н. Н., Николаева Л. В., Байкова О. А., Чупахина В. А.* Трудности диагностики болезни Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта..... № 6, стр. 49-54
- Давыдов Е. Л., Харьков Е. И.* Оценка удовлетворенности качеством амбулаторно-поликлинической помощи пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией (по данным социологического мониторинга)..... № 4, стр. 70-73
- Ермакова Е. А., Матюшин Г. В., Гоголашвили Н. Г., Еремина Н. П.* Частота нарушений ритма и проводимости сердца у женщин в третьем триместре беременности..... № 1, стр. 49-52
- Жаров И. В., Гуничева Н. В., Моторин О. М.* Применение рентгенометрии в качестве метода оценки анатомической состоятельности тазобедренного сустава у детей..... № 2, стр. 83-86
- Закирходжаев Ш. Я., Парпибаева Д. А., Каримова Д. А.* Клинико-иммунологические и микроциркуляторные особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне хронического гепатита..... № 6, стр. 57-61
- Згура Ю. А., Харьков Е. И., Шапиро Л. А.* Гендерные особенности течения псориаза с нарушением всасывательной функции тонкой кишки..... № 6, стр. 54-57
- Капустина Е. В., Большакова Т. Ю., Шарайкина Е. П., Чупахина В. А., Панченко Т. Л.* Остеопоротические переломы у больных остеоартрозом..... № 2, стр. 59-61
- Козлов Е. В., [Поликарпов Л. С.], Петрова М. М., Деревянных Е. В.* Системное артериальное давление в легочном стволе и вариабельность суточного мониторинга артериального давления у лиц мужского пола при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии..... № 5, стр. 64-69
- Корецкая Н. М., Чушкина А. А., Наркевич А. Н.* Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких..... № 1, стр. 66-69
- Кузьмина Т. Ю., Тихонова Ю. С., Тихонова Е. П., Бабушкин А. О., Андронова Н. В.* Особенности течения ветряной оспы у взрослых..... № 2, стр. 72-76
- Ломакина Н. А., Ефремушкин Г. Г., Кузнецова А. В.* Влияние велотренировок со свободным выбором нагрузки на физическую работоспособность и сердечную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста..... № 1, стр. 52-59
- Мауссенко Д. А., Егорова А. Т., Виноградов К. А.* Репродуктивный анамнез и экстрагенитальные заболевания у беременных женщин с туберкулезом легких..... № 3, стр. 86-88
- Муравьева Н. Г., Савченко А. А., Манчук В. Т.* Клинические особенности и показатели иммунной системы у детей 7-11 лет с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта и при сочетании с лямблиозом..... № 2, стр. 79-83
- Нестерова Е. А., Гоголашвили Н. Г., Протопопов А. В., Новгородцева Н. Я.* Динамика желудочковых нарушений ритма сердца до и после рентген-эндоваскулярного лечения пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца..... № 3, стр. 76-79
- Паничева Е. С., Алямовский В. В., Прахин Е. И., Эверт Л. С., [Перова Е. Г.], Волюнкина А. И., Кузнецов В. С.* Клинико-anamnestические параллели аномалий окклюзии у детей с дисплазией соединительной ткани..... № 2, стр. 76-79
- Пелиновская Л. И., Демко И. В., Мандрикова О. М., Глизер Р. Н.* Частота и характер поражения коронарных артерий у больных с фибрилляцией предсердий..... № 4, стр. 60-62
- Половинкин В. В., Волков А. В., Халафян А. А.* Продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря при тотальной мезоректум-эктомии..... № 2, стр. 54-59
- Степашкин К. Н., Петрова М. М., Демко И. В.* Влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких..... № 4, стр. 66-69
- Тарасова Н. В., Галонский В. Г., Алямовский В. В.* Определение и обоснование показаний к удалению временных и постоянных зубов у детей-инвалидов с различной степенью умственной отсталости..... № 3, стр. 93-97
- Трифоненко А. Е.* Результаты комплексного лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы..... № 5, стр. 75-78
- Тушкова К. В., Бундало Н. Л.* Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести..... № 3, стр. 89-93
- Фокин Д. В., Дугарев В. А., Киргизов И. В.* Эффективность назобилиарного дренирования при патологии гепатобилиарной зоны..... № 6, стр. 61-64
- Чернова А. А., Никулина С. Ю., Третьякова С. С.* Кардиоритмография как метод функциональной диагностики (обзор литературы)..... № 2, стр. 44-49
- Чернявский А. М., Карпенко А. А., Дюсупов А. З., Рахметов Н. Р., Дюсупов А. А.* Послеоперационная ишемия левой половины толстой кишки при резекции инфраренальной аневризмы брюшной аорты..... № 1, стр. 59-63

- Шаравиц А. О., Смирнова С. В., Поликарпов Л. С. Особенности распространенности хламидиоза среди больных бронхиальной астмой Восточной Сибири ..... № 1, стр. 63-66
- Штегман О. А., Петрова М. М., Вырва П. В. Генез одышки у амбулаторных пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность ..... № 4, стр. 63-66
- Яковлева А. А., Мордык А. В., Клинышкова Т. В., Плеханова М. А. Эффективность местной комплексной патогенетической терапии в лечении генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием ..... № 6, стр. 65-68
- Яхонтов Д. А., Орловецкая Е. В. Блокаторы рецепторов ангиотензина в лечении больных артериальной гипертензией с нарушениями пуринового и углеводного обмена ..... № 3, стр. 72-75

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Винник Ю. С., Кочетова Л. В., Зюзюкина А. В., Вдовенко П. А., Бичурина Т. Б., Крутикова Л. Ю. Тотальное поражение тонкой кишки лейомиосаркомой, осложненное тонкокишечной инвагинацией ..... № 5, стр. 86-88
- Здзитовецкий Д. Э., Белобородов А. А., Данилина Е. П., Борисов Р. Н., Тяпкин С. И. Дивертикулярная болезнь тонкой кишки с перфорацией и развитием распространенного гнойного перитонита ..... № 6, стр. 76-78
- Гаврилюк Д. В., Дыхно Ю. А., Хлебникова Ф. Б. Редкая локализация меланомы ..... № 5, стр. 82-83
- Гаврилюк Д. В., Дыхно Ю. А., Хлебникова Ф. Б. Трудности в диагностике недифференцированного (анапластического) рака щитовидной железы ..... № 2, стр. 86-88
- Егорова А. Т., Маисеенко Д. А., Глебова Т. К. Анапластическая крупноклеточная лимфома у беременной женщины ..... № 5, стр. 84-86
- Козлов Е. В., Петрова М. М., [Поликарпов Л. С.], Деревянных Е. В. Интерстициальное поражение лёгких, ассоциированное приемом амиодарона ..... № 3, стр. 67-71
- Кольгаев В. Ф., Бехтев Г. В., Дыхно Ю. А. Случай успешного хирургического лечения ущемленной грыжи сальникового (Винслова) отверстия ..... № 6, стр. 73-75
- Кольгаев В. Ф., Бехтев Г. В., Дыхно Ю. А., Зуков Р. А., Халцуллин И. И. Случай эндоскопического хирургического лечения ущемленной грыжи запирательного канала с использованием сетчатого имплантата «ULTRAPRO» ..... № 1, стр. 75-77
- Полов А. Е., Слег Н. Ю., Курьяновч И. Т., Черных А. И. Хирургическое лечение опухоли тощей кишки, выявленной с помощью капсульной эндоскопии ..... № 2, стр. 88-90
- Терещенко Ю. А., Москов В. И., Лаврова Г. Д., Замятина В. И., Терещенко С. Ю. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) ..... № 4, стр. 54-56
- Томнюк Н. Д., Здзитовецкий Д. Э., Белобородов А. А., Данилина Е. П., Кембель В. Р. Карциноид тонкой кишки как причина острой кишечной непроходимости ..... № 1, стр. 73-74
- Филькин Г. Н., Дыхно Ю. А., Зуков Р. А., Горбунова Е. А. Лимфогранулематоз тонкой кишки ..... № 4, стр. 57-60

#### МЕНЕДЖМЕНТ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

- Артюхов И. П., Давыдов Е. Л., Капионов В. Ф., Харьков Е. И. Социально-экономическая характеристика старших возрастных групп больных с артериальной гипертензией ..... № 6, стр. 78-83
- Батиевская В. Б., Шабашев В. А. Частно-государственное партнерство в сфере охраны здоровья граждан как механизм повышения эффективности системы здравоохранения ..... № 6, стр. 83-86
- Валих О. В., Сакович В. А., Пономаренко Г. С. Экономическая эффективность диагностической услуги магнитно-резонансной томографии в рамках Федерального Центра сердечно-сосудистой хирургии ..... № 1, стр. 86-90
- Гатиатулин Р. Р., Чижаква Г. И., Ковалевский В. А., Карлов Г. П. Концепция комплексной реабилитации детей и подростков с патологией опорно-двигательного аппарата ..... № 3, стр. 98-102
- Гецманова И. В., Виноградов К. А. О реформировании уголовно-правовых норм, связанных с дефектами профессиональной медицинской деятельности ..... № 3, стр. 102-104
- Гецманова И. В., Виноградов К. А. Организационно-процессуальные проблемы комиссионных судебно-медицинских экспертиз по делам о дефектах медицинских услуг ..... № 6, стр. 80-82
- Казачков Р. А., Тоцкая Е. Г. Научно-обоснованные подходы к организации стандарта изобретательской деятельности ..... № 1, стр. 81-86
- Наркевич И. А., Баранкина Т. А., Богданов В. В., Якименко О. Н., Егунова Т. Е. Оптимизация закупок лекарственных препаратов для стационара многопрофильной медицинской организации ..... № 2, стр. 90-93
- Федяшев Г. А., Дьяченко С. В. Сравнительный экономический анализ применения торических и сферических интраокулярных линз у пациентов с астигматизмом ..... № 4, стр. 77-79
- Харьков Е. И., Давыдов Е. Л. Проблемы информационного обмена между пациентами пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией и медицинскими работниками ..... № 5, стр. 88-92
- Шалыгина Л. С., Саговой М. А., Финченко Е. А., Бедорева И. Ю. Стандартизация как основа обеспечения качественной высокотехнологичной медицинской помощи для устойчивого развития медицинской организации ..... № 6, стр. 87-91
- Шульмин А. В. Оценка основных факторов функционирования системы врачебных участков по мнению организаторов здравоохранения и врачей-терапевтов участковых ..... № 1, стр. 78-81
- Шульмин А. В., Козлов В. В., Кутумова О. Ю., Добрецова Е. А., Аршукова И. Л. Оценка затрат системы здравоохранения Красноярского края, обусловленных заболеваниями, ассоциированными с табакокурением ..... № 4, стр. 74-77

#### ЛЕКЦИИ

- Демко И. В. Лекарственная аллергия ..... № 4, стр. 83-87
- Захарова Т. Г. Мастопатия в практике семейного врача ..... № 5, стр. 103-110
- Зуков Р. А. Лечение почечно-клеточного рака: возможности, проблемы, перспективы ..... № 3, стр. 105-111.
- Корецкая Н. М. Диаскинтест – новый метод диагностики туберкулезной инфекции ..... № 2, стр. 94-97
- Пронина Е. А. Сахарный диабет второго типа в гериатрической практике ..... № 6, стр. 92-97

#### ВУЗОВСКАЯ ПЕДАГОГИКА

- Артюхов И. П., Зуков Р. А., Винник Ю. С., Здзитовецкий Д. Э., Черданцев Д. В., Данилина Е. П., Белобородов А. А., Борисов Р. Н., Кембель В. Р., Приходько Е. А. Совершенствование хирургической подготовки выпускников лечебного факультета ..... № 1, стр. 90-93
- Буянкина Р. Г., Алямовский В. В., Тарасова Н. В. Применение системы качества подготовки выпускников в самооценке деятельности Института стоматологии ..... № 5, стр. 97-100

- Данилова М. А., Серова И. А., Ягодина А. Ю. Рабочие тетради – эффективное средство обучения в медицинском вузе ..... № 6, стр. 100-103
- Погрушная Т. С. Контрольно-обучающие программы, как средство педагогического контроля в образовательном процессе вуза .... № 2, стр. 97-100
- Труфанова Л. В., Кувачева Н. В., Кутяков В. А., Салмина А. Б., Назмутдинова Е. Е., Горина Я. В., Петрова Л. Л., Крюковская И. С., Ляченко Т. А. Мастер-класс как форма профессиональной подготовки провизоров ..... № 6, стр. 97-99
- Турчина Ж. Е., Белобородов А. А., Данилина Е. П. Некоторые аспекты формирования клинического мышления у студентов младших курсов ..... № 4, стр. 88-90
- Чернова А. А., Шестерня П. А., Никулина С. Ю., Верещагина Т. Д., Новожилов В. К. Обучение неотложным состояниям в кардиологии с помощью симуляционного манекена SIMMAN ..... № 5, стр. 93-96
- Чижов Ю. В., Бакшеева С. Л., Корякина О. С., Казанцева Т. В. Сравнительная характеристика некоторых параметров стоматологического здоровья студентов Института стоматологии КрасГМУ по данным профилактического осмотра ..... № 5, стр. 101-103

#### ОБМЕН ОПЫТОМ

- Верхотуров М. К., Гросс Ю. В., Горбунов Д. Н., Балахонов В. В., Марченко А. В., Петрова М. М., Сакович В. А., Шматов Д. В. Опыт хирургической коррекции изолированной длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий в условиях искусственного кровообращения ..... № 4, стр. 90-93
- Гарганеева Н. П., Тюкалова Л. И., Лукьянова М. А., Рахматулина Ю. А., Исаев Ю. П. Профессиональное сотрудничество кафедры поликлинической терапии СибГМУ и практического здравоохранения в вопросах совершенствования первичной медико-социальной помощи ..... № 4, стр. 96-100
- Емельяничук Е. Ю., Кириллова Е. П., Яхшанова С. В., Демина Т. Б., Калюжная И. И., Персиянова О. А., Леонтьева М. П., Сакович В. А., Дробот Д. Б., Ваземилер О. А. Результаты применения препарата простагландина E<sub>1</sub> вазапрантана в лечении детей с дуктус-зависимым кровообращением ..... № 6, стр. 68-73
- Зыкова Е. В., Дыхно Ю. А., Меркулова Н. А. Дифференциальная диагностика непальпируемых новообразований молочной железы ..... № 4, стр. 93-95
- Томнюк Н. Д., Здзитовецкий Д. Э., Данилина Е. П., Кембель В. Р., Белобородов А. А. Наиболее частые осложнения в абдоминальной хирургии ..... № 2, стр. 100-102

#### ФИЛОСОФИЯ И БИОЭТИКА

- Кудашов В. И. Проблема понимания духовности ..... № 6, стр. 103-107
- Кова Н. В., Зуков Р. А., Турчина Т. К., Черганцев Д. В., Приходько Е. А., Иванова О. Ю., Петрова Е. О. Воспитание духовности как неотъемлемой части облика будущего врача: состояние, проблемы, перспективы ..... № 6, стр. 108-112

#### СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

- Брусиловский Е. С. Из бесед с Николаем Дмитриевичем Стражеско ..... № 1, стр. 93-98
- Галактионова М. Ю., Прахин Е. И., Манчук В. Т. Красноярская педиатрическая школа ..... № 5, стр. 110-116
- Камзалакова Н. И., Булыгин Г. В., Куртасова Л. М. История кафедры клинической иммунологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого ..... № 6, стр. 113-115
- Соловьёв В. В., Лазаренко В. И. История организации, становления и развития кафедры офтальмологии с курсом ПО КрасГМУ ..... № 2, стр. 103-105

#### АННОТАЦИИ, РЕЦЕНЗИИ

- Дыхно Ю. А. Рецензия на монографию М. И. Гульмана, Ю. С. Винника, Л. В. Кочетовой, А. Б. Когана, О. В. Первой, Н. М. Маркеловой «Золотая кафедра России» ..... № 1, стр. 99-100
- Куртасова Л. М. Рецензия на монографию Г. В. Булыгина, В. Г. Булыгина, В. А. Дударева, Н. А. Аксеновой «Структурно-метаболические параметры твани печени при хроническом гепатите В у детей» ..... № 3, стр. 115-116
- Куртасова Л. М. Рецензия на монографию А.А. Савченко и А.Г. Борисова «Основы клинической иммунометабомики» ..... № 6, стр. 115-116

#### ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

- Злаказов О. В. Ежегодная конференция Европейского форума медицинских ассоциаций и Всемирной организации здравоохранения (EFMA/WHO) ..... № 4, стр. 100-102
- Ильенкова Н. А., Галактионова М. Ю., Прокопцева Н. Л., Фурцев В. И., Нейман Е. Г. XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» ..... № 2, стр. 106-108
- Серова Е. В. Итоги 77-й студенческой конференции, посвящённой 90-летию со дня рождения профессора П. Г. Макарова и 90-летию со дня рождения доцента Б. М. Зельмановича ..... № 4, стр. 103-106
- Фурцев В. И., Галактионова М. Ю. Информация о проведении ежегодной городской акции «Неделя грудного вскармливания в городе Красноярске, 2012» ..... № 1, стр. 101-102

#### ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ

- Горбач Н. А. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2012 году диссертационным советом Д 208.037.03 по специальностям 14.01.14 – стоматология; 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение; 14.01.11 – нервные болезни ..... № 4, стр. 107-112
- Кочетова Л. В. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2012 году советом по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.02 по специальности 14.01.17 – хирургия; 14.01.20 – анестезиология и реаниматология ..... № 2, стр. 108-110
- Кочетова Л. В. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2012 году советом по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.02 по специальности 14.01.07 – глазные болезни ..... № 3, стр. 111-115
- Кочетова Л. В. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2012 году диссертационным советом Д 208.037.02 по специальности 14.03.01 – анатомия человека ..... № 4, стр. 112-115
- Штарик С. Ю. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2012 году советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.037.01 по специальности 14.01.04 – внутренние болезни и по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки ..... № 1, стр. 103-108
- Штарик С. Ю. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2012 году советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.037.01 по специальности 14.01.08 – педиатрия ..... № 2, стр. 110-113

#### ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

- Профессор Ефим Исаакович Прахин (к 75-летию со дня рождения) ..... № 4, стр. 115-116
- Профессор Илья Исаакович Усоскин (к 90-летию со дня рождения) ..... № 1, стр. 109-110
- Профессор Юрий Семенович Винник (к 65-летию со дня рождения) ..... № 2, стр. 114-116