

ISSN 1819-94-96



# Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ  
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Март-апрель **2** (80)



## ОПЫТА НЕ БЫВАЕТ МНОГО

19-20 февраля в нашем университете прошла Всероссийская научно-педагогическая конференция с международным участием «Современные аспекты реализации ФГОС и ФГТ».

В ее работе приняли участие 540 человек, среди которых были делегаты из Кишинева, Москвы, Оренбурга, Тюмени, Новосибирска, Екатеринбурга, Новокузнецка, Абакана, Омска, Кемерово, Иркутска, Читы, Томска и Перми.

Пленарное заседание первого дня работы конференции открыл ректор КрасГМУ профессор И. П. Артюхов с докладом «Мотивация и стимулы в медицинском образовании» на примере Красноярского государственного медицинского вуза.

На конференции также обсуждались актуальные направления в медицинском образовании. На этот раз основной тематикой ее были федеральные государственные образовательные стандарты. Особое внимание было уделено созданию симуляционных центров в медицинских вузах, а также единого информационного пространства в них.



*Главное – прийти к общему мнению.*

## ДЕНЬ ИННОВАЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ

12 февраля в нашем университете для слушателей системы дополнительного профессионального образования прошел «День инновационного образования».

Его открыл вступительным словом ректор КрасГМУ, проф. И. П. Артюхов: «В университете учатся, и от ваших знаний и профессионализма зависит здоровье населения в целом. Хочется, чтобы вы продолжали учиться все время, совершенствуя свои профессиональные навыки».

Затем И. П. Артюхов выступил с лекцией «Управление здоровьем и здравоохранением», подчеркнув в ней особенности медико-демографической ситуации, состояния здоровья и системы здравоохранения в таком субъекте Российской Федерации, как Красноярский край.

Он также прокомментировал основные направления проводимой государством политики в области охраны здоровья населения.

Декан ИПО к. м. н., доцент Е. А. Аверченко рассказала об особенностях последипломного образования в настоящее время, о новациях в системе ДПО, а также осветила вопросы кадровой политики в системе здравоохранения.

Выступивший перед слушателями Министр здравоохранения Красноярского края В. Н. Янин говорил о государственной политике в области охраны здоровья населения в регионе, после чего между докладчиком и слушателями состоялся диалог.

Врачи задавали различные вопросы: о подготовке профессиональных кадров для здравоохранения, о заработной плате, о приобретении современного оборудования для больниц, о вопросах совместительства и др.

В заключении с лекцией «Государственная программа обязательного медицинского страхования» выступил главный врач МБУЗ «Городская поликлиника № 14» В. С. Денисов.

В «Дне инновационного образования» приняли участие 360 курсантов из разных районов Красноярского края, а также Республик Хакасия и Тыва.

Подобное мероприятие планируется проводить два раза в год, в феврале и октябре, когда в университете обучается максимальное количество врачей из разных регионов страны.



*Интервью дает ректор КрасГМУ, проф. И. П. Артюхов.*



*Идет регистрация делегатов.*



*В зале конференции.*

# Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ  
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Март-Апрель 2013 **2** (80)

## 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](mailto:rector@krasgmu.ru), [sibmed-obozenie@yandex.ru](mailto: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](mailto:novenisey@mail.ru)

Отпечатано в типографии ООО «Версо»

Тел./факс (391) 235-04-89

Подписано в печать 13.04.2013 г. Формат 60+84/8, п.л. 9,5.

Печать офсетная. Заказ № 357. Тираж 1000 экз.

Фотография на 1-й стр. обложки А.В. Мищенко.

## Редакционная коллегия:

В.В. Алямовский д.м.н., профессор

Ю.С. Винник д.м.н., профессор

М.Ю. Галактионова д.м.н., доцент

А.И. Грицан д.м.н., профессор

Н.А. Горбач д.м.н., профессор

И.В. Демко д.м.н., доцент

Н.А. Ильенкова д.м.н., профессор

В.И. Кудашов д.ф.н., профессор

В.Т. Манчук член-корр. РАМН

Н.Н. Медведева д.м.н., профессор

Л.А. Михайлова д.б.н., профессор

О.М. Новиков д.м.н., профессор

С.В. Прокопенко д.м.н., профессор

В.И. Прохоренков д.м.н., профессор

А.Б. Салмина д.м.н., профессор

П.А. Самотесов д.м.н., профессор

В.А. Шульман д.м.н., профессор

А.В. Шульмин к.м.н., доцент

В.Б. Цхай д.м.н., профессор

## Редакционный совет

Ачкасов Е.Е. (Москва) – д.м.н., профессор

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

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

Карпов Р. С. (Томск) – акад. РАМН

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

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

Левицкий Е.Ф. (Томск) – д.м.н., профессор

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

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

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

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

Оганов Р.Г. (Москва) – акад. РАМН

Подзолков В.П. (Москва) – акад. РАМН

Подкорытов А.В. (Красноярск) – д.м.н.

Пузин С.Н. (Москва) – акад. РАМН

Пузырев В.П. (Томск) – акад. РАМН

Разумов А.Н. (Москва) – акад. РАМН

Шпрах В.В. (Иркутск) – д.м.н., профессор

Siberian medical review

## СОДЕРЖАНИЕ

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Смоляникова М. В., Смирнова С. В., Тютин О. С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. ....	3
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 реваскуляризации миокарда. ....	9
Левенец А. А., Горбач Н. А., Фокас Н. Н. Челюстно-лицевой травматизм как социальная, экономическая и медицинская проблема. ....	13

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Максимов В. Н., Воевода 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. ....	19
Мартынова Е. А., Шестерня П. А., Никулина С. Ю. Ассоциация полиморфизмов шестой хромосомы с развитием инфаркта миокарда. ....	24
Аксенова Т. А., Горбунов В. В. Роль дисфункции эндотелия и вкусовой чувствительности к поваренной соли в развитии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью. ....	27
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. ....	31
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. ....	34

### АНТРОПОЛОГИЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Шаравин А. О., Смирнова С. В., Поликарпов Л. С. Особенности распространенности микоплазмоза среди больных бронхиальной астмой в Восточной Сибири. ....	39
--	----

### ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

Абрамов Н. В., Шарахова Е. Ф. Динамика основных показателей травматизма населения Кемеровской области. ....	41
---	----

### ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Чернова А. А., Никулина С. Ю., Третьякова С. С. Кардиоритмография как метод функциональной диагностики (обзор литературы). ....	44
Березовская М. А., Козлов В. В. Модель прогнозирования эффективности лечебно-реабилитационной программы для больных параноидной шизофренией. ....	50
Половинкин В. В., Волков А. В., Халафян А. А. Продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря при тотальной мезоректумэктомии. ....	54
Капустина Е. В., Большакова Т. Ю., Шарайкина Е. П., Чупахина В. А., Панченко Т. Л. Остеопоротические переломы у больных остеоартрозом. ....	59
Базина М. И., Сыромятникова С. А., Егорова А. Т., Кириченко А. К. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции (обзор литературы). ....	62
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. ....	66
Кузьмина Т. Ю., Тихонова Ю. С., Тихонова Е. П., Бабушкин А. О., Андროнова Н. В. Особенности течения ветряной оспы у взрослых. ....	72
Паничева Е. С., Алямовский В. В., Прахин Е. И., Эверт Л. С., Перова Е. Г., Волюнкина А. И., Кузнецов В. С. Клинико-анамнестические параллели аномалий окклюзии у детей с дисплазией соединительной ткани. ....	76
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. ....	79
Жаров И. В., Гуничева Н. В., Моторин О. М. Применение рентгенометрии в качестве метода оценки анатомической состоятельности тазобедренного сустава у детей. ....	83

### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Гаврилюк Д. В., Дыхно Ю. А., Хлебникова Ф. Б. Трудности в диагностике недифференцированного (анапластического) рака щитовидной железы. ....	86
Полов А. Е., Слег Н. Ю., Курьянович И. Т., Черных А. И. Хирургическое лечение опухоли тощей кишки, выявленной с помощью капсульной эндоскопии. ....	88

### МЕНЕДЖМЕНТ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Наркевич И. А., Баранкина Т. А., Богданов В. В., Якименко О. Н., Егунова Т. Е. Оптимизация закупок лекарственных препаратов для стационара многопрофильной медицинской организации. ....	90
--	----

### ЛЕКЦИИ

Корецкая Н. М. Диаскинтест – новый метод диагностики туберкулезной инфекции. ....	94
---	----

### ВУЗОВСКАЯ ПЕДАГОГИКА

Подгрушная Т. С. Контрольно-обучающие программы, как средство педагогического контроля в образовательном процессе вуза. ....	97
--	----

### ОБМЕН ОПЫТОМ

Томнюк Н. Д., Згзитовецкий Д. Э., Данилина Е. П., Кембель В. Р., Белобородов А. А. Наиболее частые осложнения в абдоминальной хирургии. ....	100
--	-----

### СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Соловьев В. В., Лазаренко В. И. История организации, становления и развития кафедры офтальмологии с курсом ПО КрасГМУ. ....	103
---	-----

### ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Ильенкова Н.А., Галактионова М.Ю., Прокопцева Н.Л., Фурцев В.И., Нейман Е.Г. XVII съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». ....	106
--	-----

### ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ

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. ....	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. ....	110

### ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Профессор Юрий Семенович Винник (к 65-летию со дня рождения). ....	114
--	-----

# Научные обзоры



© СМОЛЬНИКОВА М. В., СМИРНОВА С. В., ТЮТИНА О. С.

УДК 612.017 : 616.24

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

М. В. Смольникова<sup>1</sup>, С. В. Смирнова<sup>1,2</sup>, О. С. Тютина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН В. Т. Манчук;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

**Резюме.** Бронхиальная астма относится к мультифакториальным заболеваниям, в формировании которых реализуются очевидные эффекты взаимодействия между генетической основой патологии и факторами окружающей среды, сочетанное влияние которых приводит к развитию хронического воспаления и изменчивости фенотипа. В обзоре особое внимание уделено генам цитокинов, играющих ключевую роль в иммунореактивных процессах при бронхиальной астме.  
**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полиморфизм генов, интерлейкины, TNF.

Бронхиальная астма (БА) — типичное мультифакториальное заболевание (МФЗ), развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов (предрасположенность) и факторов внешней среды (триггеры). Патогенетическую основу бронхиальной астмы составляет хроническое аллергическое воспаление и гиперреактивность бронхов с формированием обратимой бронхиальной обструкции [1, 2, 15].

Бронхиальная астма остается главной причиной инвалидизации и смертности населения, опережая и сердечно-сосудистые, и онкологические заболевания. По данным Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)), бронхиальной астмой болеют до 35% населения Земного шара [25]. Несмотря на совершенствование методов лечения и профилактики, заболеваемость БА увеличивается — за последние 20 лет заболеваемость по всему миру возросла в 2-2,5 раза. В частности, в настоящее время в России бронхиальной астмой болеют около 10 млн. человек, при этом доля детского контингента составляет более 20% (по данным Министерства здравоохранения РФ). Эти обстоятельства характеризуют бронхиальную астму как глобальную медико-социальную проблему и диктуют необходимость ее дальнейшего всестороннего изучения.

Целью терапии бронхиальной астмы любой степени тяжести является достижение контроля над течением заболевания, что подразумевает не только исчезновение клинических проявлений, но и нормализацию лабораторных маркеров воспаления и патофизиологических признаков. Факторы, влияющие на уровень контроля над течением бронхиальной астмы можно условно разделить на внутренние и внешние. Внутренние факторы, прежде всего, отражают особенности патогенетических механизмов, происходящих на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, внешние — контакты с причинно-значимыми аллергенами, объем терапии и другие [15, 17, 18]. Естественно, этиология, патогенез и клиника БА в современном

обществе значительно изменились. В первую очередь это связано с изменчивостью внешних факторов риска развития аллергии. Очевидные эффекты взаимодействия между генетической основой и факторами окружающей среды, их сочетанное влияние ведут к развитию хронического воспалительного процесса и изменчивости фенотипа. Другим словами, генно-средовые взаимодействия могут модифицировать фенотипическое проявление генов. Это в первую очередь согласуется с эпидемиологическими исследованиями, показывающими значительный вклад факторов внешней среды в развитие БА [4, 15]

Вне зависимости от степени тяжести атопической бронхиальной астмы, ее патогенетической основой является аллергическое воспаление, которое имеет ряд особенностей, характерных для всех атопических заболеваний. Это, прежде всего, наследственная предрасположенность и гиперпродукция реактинов (IgE, IgG<sub>4</sub>). Кроме этого, к этим особенностям относятся: активация клеток-депо биологически активных веществ, прежде всего клеток фиксаторов гомоцитотропных антител; активация Т-лимфоцитов — естественных киллеров, экспрессирующих инвариантный рецептор Т-клеток, а также Т-хелперов 2-го типа (Th2), высвобождающих медиаторы, участвующие в развитии симптомов заболевания [6, 11].

Общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушением регуляции в иммунной системе, связанной с активацией аллерген-специфичных клонов Т-лимфоцитов хелперов — Т-хелперов 2-го типа [5, 45]. Функциональная активность Th2-клеток связана с секретируемыми ими цитокинами, таких как IL-4, IL-5, IL-13, IL-10. Специализация Th1- и Th2-лимфоцитов на продукции определенных цитокинов формирует роль этих клеток в регуляции антиген-специфического ответа. Th1-лимфоциты, посредством специфических цитокинов (IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) регулируют «клеточный» антиген-специфический иммунный ответ, функцию NK-клеток, клеток фагоцитарной системы, участвуют в регуляции экспрессии генов IgM

и IgG<sub>2</sub> в В-лимфоцитах. Цитокины, продуцируемые Th2-лимфоцитами, поддерживают синтез IgE и некоторых других иммуноглобулинов (гуморальный иммунный ответ), а также участвуют в формировании аллергического воспаления, активируя тучные клетки и эозинофилы [5, 6, 8]. Две популяции Th-лимфоцитов находятся в реципрокных отношениях и каждая из них, поддерживая какой-либо один вариант антиген-специфического иммунного ответа, угнетает другой.

Анализ наследственных основ БА — одно из наиболее стремительно развивающихся направлений исследований в медицине и биологии. Для молекулярно-генетических исследований МФЗ используется ряд методов. Наиболее популярным является подход генов-кандидатов, который основан на анализе ограниченного количества конкретных генов, чей выбор обоснован на известной или предполагаемой роли продуктов их экспрессии в развитии заболевания [10, 26, 59]. Чаще всего в этом случае генетический анализ заключается в сравнении частот аллелей и генотипов определенных генов у больных и здоровых в отношении изучаемой патологии лиц, неродственных между собой (дизайн исследования «случай-контроль»). Каким бы образом ни был обнаружен ген, предрасполагающий к заболеванию, его причинная роль может быть установлена только дальнейшими функциональными исследованиями этого гена и его вариантов.

Поиск генетических маркеров, контролирующих ключевые звенья патогенеза бронхиальной астмы, является одной из актуальных задач в медицинской генетике. Наиболее перспективно — выявление ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития тяжелых форм бронхиальной астмы [18, 19, 26]. Полиморфизм генов — состояние, при котором какой-либо генетический признак существует в организме в нескольких формах, что приводит к сосуществованию более одного морфологического типа в одной популяции [33]. Наиболее частым изменением структуры генов считается полиморфизм единичных нуклеотидов (англ. single-nucleotide polymorphism, SNPs) [54]. Международный проект по расшифровке генома «Геном человека» к 2003 году дал полное описание уникальной последовательности более чем 3 миллиардов пар нуклеотидов в геноме человека, в нем содержится порядка 25000 генов [36]. Эти генетические различия вносят важный вклад в индивидуальные особенности развития защитных реакций человека и его предрасположенность к целому ряду заболеваний.

Однонуклеотидные замены в геноме обуславливают влияние генетического полиморфизма на фенотип заболевания и предопределяют различия в клинических проявлениях одной и той же нозологической формы (тяжесть течения, частоту обострения, чувствительность к фармакотерапии, темп прогрессирования и др.) [26, 54]. Частота появления замен нуклеотидов в результате дупликации составляет более 1%, следовательно, учитывая наличие в геноме человека примерно 3,2 миллиарда оснований, у конкретного индивидуума возможно присутствие нескольких миллионов SNPs. Однонуклеотидные замены в кодирующих регионах генов могут повлиять на структуру белков и их функции, а потому элиминируются как в процессе репарации ДНК, так и в результате естественного отбора и встречаются достаточ-

но редко — лишь в 5% случаев всех выявляемых точечных мутаций [26, 27, 54]. Большинство выявляемых SNPs чаще затрагивают 5'- либо 3'-концевые регуляторные участки генов, например, область промотора, или располагаются в некодирующих областях (интронах) и не отражаются на аминокислотной последовательности транслируемого белка. Однако часть из них влияет на скорость транскрипции генов, стабильность мРНК и приводит к увеличению или уменьшению количества и уровня биологической активности синтезируемого пептида. Это явление получило название «функционального аллельного полиморфизма гена» (ответственного за измененную продукцию). Однонуклеотидные замены за счет формирования специфических аллелей генов вносят существенный вклад в фенотипические различия течения одних и тех же нозологических форм у носителей разных вариантов того или иного гена [18, 26].

Из клинических наблюдений известно, что реализация воспалительного ответа может значительно различаться по интенсивности и продолжительности: у одних больных он протекает остро, агрессивно, а у других имеет затяжной характер. Так как цитокины являются медиаторами воспалительного процесса, изучение кодирующих их генов, а также генов цитокиновых рецепторов, является важной задачей при исследовании механизмов развития и течения заболеваний, выявление предрасположенности к патологии, в том числе к БА.

Существует несколько классификаций генов БА, по одной из них, наиболее полно отражающей вовлеченность иммунорегулирующих белков в патогенез бронхиальной астмы, гены-кандидаты БА можно условно разделить на четыре группы: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2 типа; гены иммунитета слизистых оболочек и физиологии эпителия; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью [60].

Гены цитокинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма [26, 27, 30]. Согласно базе данных HuGENet, по результатам генетических исследований при бронхиальной астме опубликовано более 1500 статей в журналах биологического и медицинского профиля (данные на декабрь 2012 г.). К настоящему времени описаны данные по изучению 1026 генов, имеющих связь с бронхиальной астмой, в их числе работы по изучению генов цитокинов. Среди них по результатам исследований полиморфизма гена *IL4* при бронхиальной астме — 76 статей, из них три с мета-анализом данных, по результатам о полиморфизме гена *TNFA* при БА — 70 статей, из них пять с данными по мета-анализу, публикаций по *IL10* — тридцать и одна, соответственно, по *IL2* — восемь статей.

Главным фактором регуляции пролиферативного ответа В-лимфоцитов и переключения изотипов иммуноглобулинов в них, индуцируя экспрессию IgG и IgE является IL-4. IL-4 усиливает экспрессию генов тяжелых цепей для антител классов IgG<sub>1</sub> и IgE [14, 20, 29]. Кроме того, синтез IgE также активируется под действием IL-13, имеющего с IL-4 некоторую гомологию и общую субъединицу рецепторного

комплекса [2, 3, 5]. IL-4 также выступает как фактор роста Т-лимфоцитов и тучных клеток, является ключевым сигналом дифференцировки CD4<sup>+</sup>-клеток в Т-хелперы 2-го типа и влияет на их дальнейшее функционирование [5, 16, 46, 50].

В гене *IL4* выявлено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области (С-1098Т, С-590Т, С-285Т, А-81G, С-33Т) [8, 26, 37]. Точечная замена С-590Т обуславливает повышенную активность промотора по сравнению с аллельным вариантом -590С и, как результат, увеличенную экспрессию и продукцию IL-4 [5]. При изучении частот распределения генотипов в группах здоровых и больных бронхиальной астмой индивидов выявлено, что генотипы в полиморфных участках С-590Т, С-33Т ассоциированы с БА [29, 31, 53]. Показано, что полиморфизм в области 3'-UTR гена *IL4*, находящийся в неравновесном сцеплении с транзицией С-590Т, может иметь прогностическое значение в отношении усиления степени тяжести БА [30, 31, 34, 53]. Имеются данные о связи генотипа С-590Т с более высокой степенью бронхиальной гиперреактивности, уровнем системной эозинофилии и продукцией специфических IgE при бронхиальной астме у детей монголоидной расы [29, 34]. Аллель Т-590 гена *IL4* является кандидатным в развитии тяжелых форм бронхиальной астмы среди иранской популяции [37]. В ряде экспериментов показан протективный эффект полиморфизма С-1098Т в формировании тяжелых форм бронхиальной астмы при исследовании жителей Македонии [56]. Промоторный полиморфизм С-590Т гена, усиливающий продукцию IL-4 и сдвигающий иммунный баланс в сторону Th2-клеток, ассоциирован с подавлением иммунного ответа на вирусные антигены и тяжелой респираторной инфекцией [12, 20]. Результаты проведенных мета-анализов разноречивы: показано, что аллельный вариант Т-590 *IL4* является слабым фактором риска развития бронхиальной астмы у европеоидов, особенно атопической [44], другими учеными показано, что полиморфизм С-590Т не имеет достоверной ассоциации с неатопической астмой [42].

Ключевым регулятором иммунного ответа является IL-10. Он был впервые открыт Т. Mosmann в 1989 году. [48]. У человека IL-10 синтезируется активированными CD4<sup>+</sup>- (клонами Th0, Th1, Th2) и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами, тучными клетками и активированными моноцитами/макрофагами, причем синтез моноцитами IL-10 подавляется IL-4 [5, 21]. Основная биологическая роль IL-10 заключается в противовоспалительном действии за счет блокирующего влияния на функции макрофагов и дендритных клеток, а также клеток, участвующих в реализации аллергического воспаления [5, 43, 51].

Показано, что у больных аллергией снижены частота встречаемости Т-хелперных лимфоцитов, синтезирующих IL-10, и уровень IL-10 в сыворотке крови [30, 32]. Однако, по данным других исследователей, IL-10, супрессируя продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, может вызвать изменение направленности иммунного ответа, переключая его из Th1- в Th2-зависимый [24, 43, 52]. Кроме того, IL-10 способствует В-клеточной активации [5].

Ген *IL10* относится к генам врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции при БА [60]. Верифицировано

ряд аллельных вариантов промоторного региона гена, связанных с продукцией IL-10 (-1061G, Т-798С, С-627А, G-1082А, С-819Т, С-592А, С-571А) [26, 27, 32, 38]. Так, у европеоидов аллель G в позиции -1082 коррелирует с высокой продукцией IL-10, а аллель А — с низкой продукцией [38]. Присутствие аллельного варианта -592А ассоциировано с уменьшением продукции IL-10 [8, 22, 55]. Аллель С в позиции -571 связан с повышением синтеза IL-10, а также с гиперпродукцией IgE, и, как правило, с усилением тяжести течения бронхиальной астмы [38, 52, 53]. Частота генотипа СА-592 *IL10* была достоверно выше у больных БА иранцев по сравнению с группой контроля, что указывает на более низкую концентрацию IL-10 у больных [47]. При исследовании трех полиморфизмов G-1082А, С-819Т, С-592А промоторного региона гена *IL10* выявлено, что А-1082G полиморфизм и АТА гаплотип в промоторе гена *IL10* связан с усилением бронхиальной гиперреактивности, а Т-819С и А-592С полиморфизмы, и АТА и АСС гаплотипы ассоциированы с повышением уровня катионного эозинофильного белка в сыворотке крови [39]. Результаты мета-анализа показали ассоциацию полиморфизмов -1082А/С и -592А/С гена *IL10* с атопической бронхиальной астмой, тогда как для полиморфизма -819Т/С такой ассоциации не показано [49].

Основными клетками продуцентами IL-2 являются Т-лимфоциты с фенотипом Т-хелперов, имеющие функциональные признаки Т-хелперов 1-го типа. Продукция интерлейкина IL-2 является индуцибельной, покоящиеся лимфоциты не экспрессируют ген *IL2*. Последовательные этапы транскрипции гена, трансляции mRNA и секреции белка происходят после взаимодействия антигена с Т-клеточным антигенным рецептором [5].

Главным биологическим эффектом IL-2, благодаря которому он получил название ростового фактора лимфоцитов, является стимуляция пролиферации Т- и В-лимфоцитов, моноцитов и тканевых макрофагоподобных клеток. Кроме того, IL-2 вызывает функциональную активацию всех перечисленных клеток, в каждом случае направленную на выполнение их главных функций в защитных реакциях организма. В Т-лимфоцитах IL-2 стимулирует свою продукцию, усиливает цитотоксические свойства клеток, в В-лимфоцитах — стимулирует синтез антител, в НК-клетках — противоопухолевую защиту, в моноцитах — продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность [5, 6, 14]. Связываясь со своими рецепторами на Т- и В-лимфоцитах, IL-2 вызывает активацию синтеза других цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-4 и др.), опосредованно стимулируя рост и дифференцировку В-клеток в антителопродуцирующие плазматические клетки [5]. Данные о продукции IL-2 у больных бронхиальной астмой противоречивы. Имеются доказательства связи гиперпродукции IL-2 с тяжестью течения заболевания, а в ряде исследований описано значительное снижение IL-2 в крови больных бронхиальной астмой [21].

Полиморфизм гена *IL2* определен двумя точечными мутациями в положении -330 и +166 [35]. SNP в регионе +166 не влияет на уровень экспрессии и аминокислотную последовательность (молчащая мутация), а замена Т-330G

в промоторном регионе может влиять на уровень продукции IL-2. Аллельный вариант -330G IL2 ассоциирован со снижением способности клеток продуцировать IL-2 [4]. В корейской популяции генотипы IL2 C-166T, T-330G, C-196T встречаются чаще у больных бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми [41]. Частота генотипа GT-330 IL2 была достоверно выше у больных БА иранцев по сравнению с группой контроля, что указывает на более низкую концентрацию IL-2 у больных [47].

Фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) синтезируется моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками и обладает широким спектром биологического действия [5]. Ключевую роль в развитии воспалительного ответа играет TNF- $\alpha$ : инициирует синтез IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Доказано его влияние на метаболизм липидов, инсулинорезистентность, функцию эндотелия. TNF- $\alpha$  вызывает активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, усилению прокоагулянтной активности и локального отека тканей. Это ведет к выбросу низкомолекулярных медиаторов, ответственных за развитие воспалительной реакции [5, 14].

В большинстве случаев в сыворотке крови здоровых доноров TNF- $\alpha$  не определяется, либо содержится в очень низкой концентрации, не превышая 50 пг/мл, однако при развитии патологии эта цифра может возрастать в несколько раз. Уровень продукции TNF- $\alpha$  в ответ на стандартные стимулы различен, причем в популяции встречаются стабильные низкопродуцирующие или высокопродуцирующие фенотипы, хотя структура синтезируемого белка остается неизменной [5, 8, 11, 14].

В настоящее время активно исследуется роль TNF- $\alpha$  при бронхиальной астме. Обнаружено повышение содержания TNF- $\alpha$  у больных бронхиальной астмой. В результате некоторых исследований выявлена корреляция между тяжестью бронхиальной астмы и содержанием TNF- $\alpha$  в биологических жидкостях [19, 21, 28]. Показано, что высокая концентрация TNF- $\alpha$  является маркером бронхиальной астмы и в целом отвечает за атопию. При бронхиальной астме TNF- $\alpha$  индуцирует развитие ранней фазы воспалительного ответа в виде острого воспаления, бронхоспазма, отеком слизистой оболочки и гиперсекреции слизи [5].

Из группы генов, участвующих в процессах, связанных с параметрами легочной функции, ремоделированием дыхательных путей, а также связанных с тяжестью БА ген фактора некроза опухолей (TNF) является одним из наиболее изученных. Ген TNF расположен на шестой хромосоме (6p21.3) в локусе, кодирующем молекулы главного комплекса гистосовместимости первого (HLA-A, B, C) и второго классов (HLA-DP, DQ, DR). Расположение в средней части генома определяет большую вариабельность локуса, в частности, промоторная зона гена TNF включает восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: T-1031C, C-863A, C-857T, G-575A, G-376A, G-308A, G-244A, G-238A [7, 26, 27]. Однако, наиболее значимыми

полиморфизмами в формировании патологических состояний, являются два. Это единичные нуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях: G-308A и G-238A, которые вызывают изменения уровня продукции TNF- $\alpha$ , т. е. являются функциональными [8]. Это объясняется тем, что позиции -308 и -238 локализованы в промоторном регионе гена, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции. Данные нуклеотидные замены – явление достаточно распространенное, например, около 27 – 33% европеоидов в своем генотипе содержат полиморфный (редкий) аллель -308A и около 7 – 10% – редкий аллель -238A [8, 22, 27].

При изучении уровня экспрессии TNF- $\alpha$  мононуклеарами периферической крови человека, стимулированными конканавалином А, доказано, что клетки доноров, гомозиготных по полиморфному аллелю -308A, синтезируют цитокин в 3 раза активнее, чем клетки лиц с генотипом G-308G [20].

На сегодняшний день определена ассоциация полиморфных вариантов аллелей гена TNF с развитием многих легочных заболеваний, таких как пневмония, ХОБЛ, идиопатический легочный фиброз и др. [9, 13, 14, 18]. Показано, что риск развития хронического воспалительного процесса в легких и бронхах возрастал более чем в 1,5 раза у детей с генотипом G-308G гена TNF- $\alpha$  [21].

При проведении анализа распространенности полиморфных вариантов G-238A и G-308A гена TNF у детей с бронхиальной астмой выявлено, что генотип G-238A снижает риск развития атопической БА, а другой полиморфизм промоторной области гена G-308A – ассоциирован с повышением продукции TNF- $\alpha$  и с развитием атопической БА [40, 57]. Показано достоверное увеличение частоты -308A аллеля в группе больных БА по сравнению с популяционной выборкой [26, 58]. Риск развития БА при наличии редкого аллеля А полиморфизма G-308A гена TNF возрастает в 2,4 раза. Частота аллеля А в положении -308 гена TNF достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Риск развития БА у женщин, имеющих данный аллель, увеличивается в 3,8 раза [21].

Показано, что наличие аллеля -308G в гене TNF снижает риск развития тяжелых воспалительных изменений в дыхательных путях при бронхиальной астме, но интенсивность воспалительных процессов зависит также от степени загрязнения окружающей среды [9]. Обнаружено, что защитный эффект генотипа G-308G на течение БА был заметнее у детей, живущих в регионах с более низким уровнем загрязнения. В ходе исследования ученые пришли к выводу, что G-308G генотип является фактором увеличения антиоксидантной защиты [23]. В некоторых исследованиях показана ассоциация аллеля -308G TNF со снижением показателей соотношения между объемом форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости менее чем на 75% [57]. В результате проведенного мета-анализа показано, что носители аллельного варианта -308A имеют повышенный риск развития астмы как во взрослом, так и в детском возрасте [58].

Изучение генетических основ бронхиальной астмы является по-прежнему актуальной задачей, поскольку все еще

трудно представить всю картину взаимодействия наследственных и средовых факторов в реализации столь сложного патологического фенотипа. Биологические механизмы внешнесредовых модификаций генетической программы при развитии бронхиальной астмы до конца не изучены. Тем не менее, анализ генно-средовых взаимоотношений показывает, что один и тот же полиморфизм может обладать как протективным, так и предрасполагающим эффектом в отношении БА и родственных фенотипов в зависимости от факторов внешней среды. Учитывая, что факторы внешней среды многообразны и варьируют во времени и пространстве, задача описания генно-средовых взаимодействий в развитии БА выглядит крайне проблематичной. Необходим одновременный анализ популяционной специфики и патогенетической значимости групп наследственных факторов. Выявление взаимосвязей комплексов генов и факторов риска заболеваний с учетом расовой и этнической принадлежности индивидов позволит решить сложную задачу установления генетической основы бронхиальной астмы и приблизить понимание механизмов взаимодействия полигенных систем в процессе реализации наследственной информации на уровне целостного организма.

#### POLYMORPHISM OF GENES CYTOKINES IN ATOPIC ASTHMA

M. V. Smolnikova<sup>1</sup>, S. V. Smirnova<sup>1,2</sup>, O. S. Tyutina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute for Medical Problems  
of the North of Siberian Division of Russian Academy  
of Medical Sciences

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** Asthma is a multifactorial disease, in its formation are realized the obvious effects of the interaction between the genetic basis of disease and environmental factors, and such combined effect leads to the chronic inflammation and the variability of the phenotype. The review focuses on the genes cytokines, that play a key role in the immunoreactive processes in asthma.

**Key words:** asthma, genes polymorphism, interleukins, TNF.

#### Литература

1. Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой – Барановой – М.: Союз педиатров России, 2011-2012. – 667 с.
2. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза atopической бронхиальной астмы // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7, № 10. – С. 3-13.
3. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 160 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

6. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В. и др. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений / Руководство для врачей. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.

7. Коненков В.И., Голованова О.В., Дортман В.В. и др. Полиморфизм гена TNF $\alpha$  и неравновесное сцепление TNF $\alpha$  и HLA-генов II класса в популяции сибирских европеоидов // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 6-10.

8. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5. – № 1-2, – С. 11-28.

9. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Келембет Н.А. и др. Ассоциация полиморфизма помоторной области гена TNFA с развитием atopической бронхиальной астмы // Экологическая генетика. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 33-37.

10. Пузырев В. П., Степанов В. А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с.

11. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Триада-Х, 1999. – 470 с.

12. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 41-43.

13. Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Буйкин С.В. и др. Роль полиморфизма в промоторной области гена TNF в развитии хронической обструктивной болезни легких // Бюл. сибирской медицины. – 2004. – № 2. – С. 29-34.

14. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регулярных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3-10.

15. Смирнова С.В. Аллергия и псевдоаллергия (к вопросам распространенности, этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии). – Красноярск: Гротеск, 1997. – 220 с.

16. Смирнова С.В., Зенкина Л.В., Игнатова И.А. и др. Концентрация IL-2, IL-4, IL-6 и IFN $\gamma$  в периферической крови и назальных смывах при респираторной atopии и псевдоатопии // Рос. аллергологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 30-34.

17. Тютинина О.С., Смирнова С.В., Смольникова М.В. и др. Клинико-иммунологические особенности atopической бронхиальной астмы в зависимости от уровня контроля над заболеванием у детей // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 3 (85), Часть 2. – С. 204-207.

18. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М. др. Генетика atopии: современное состояние // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 492-503.

19. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Огородова Л.М. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов; популяционная распространенность и связь с atopической бронхиальной астмой // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 12. – С. 1-9.

20. Цыган В.Н., Иванов А.М., Камилова Т.А. и др. Генетический полиморфизм цитокинов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 2(30), – С. 211-219.

21. Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Логвиненко Н.И. и др. Клинико-генетические предикторы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. – Красноярск: КрасГМУ. – 2010. – 165 с.
22. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF- $\alpha$  у европеоидного населения Западной Сибири // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 176-181.
23. Aoki T, Hirota T, Tamari M. et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis // *J. Hum Genet.* – 2006. – Vol. 51, № 8. – P. 677-685.
24. Arock M., Zuany-Amorim C., Singer M. et al. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 166-171.
25. Asher M.I. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8, № 3. – P. 483-491.
26. Bidwell J., Keen L., Gallageher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // *Genes Immun.* – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 3-19.
27. Bidwell J., Keen L., Gallageher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. Supplement 1 // *Genes Immun.* – 2001. – Vol. 2, №2. – P. 61-70.
28. Castro-Giner F., Kogevinas M., Mächler M. et al TNFA -308G>A in two international population-based cohorts and risk of asthma // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, №2. – P. 350-361.
29. Chiang C.H., Tang Y.C., Lin M.W. et al. Association between the IL-4 promoter polymorphisms and asthma or severity of hyperresponsiveness in Taiwanese // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 42-48.
30. Daneshmandi S., Pourfathollah A.A., Pourpak Z. et al. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 1845-1853.
31. Dmitrieva-Zdorova E.V., Voronko O.E., Latysheva E.A. et al. Analysis of polymorphisms in T(H)2-associated genes in Russian patients with atopic bronchial asthma // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 126-132.
32. Emonts M. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 814-823.
33. Gray I. C., Campbell D. A., Spurr N. K. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2403-2408.
34. Huang H.R., Zhong Y.Q., Wu J.F. The association between IFN- $\gamma$  and IL-4 genetic polymorphisms and childhood susceptibility to bronchial asthma // *Gene.* – 2012. – Vol. 494, № 1. – P.96-101.
35. John S., Turner D., Donn R., et al. Two novel biallelic polymorphisms in the IL-2 gene // *Eur. J. Immunogenetics.* – 1998. – Vol. 25, № 6. – P. 419-420.
36. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature.* – 2009. – Vol. 409. – P. 860-921.
37. Kamali-Sarvestani E., Ghayomi M.A., Nekoe A. Association of TNF-alpha -308 G/A and IL-4 -589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the south of Iran // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 361-366.
38. Karjalainen J., Hulkkonen J., Nieminen M.M. et al. Interleukin-10 gene promoter region polymorphism is associated with eosinophil count and circulating immunoglobulin E in adult asthma // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – Vol. 33, № 1. – P. 78-83.
39. Kim K.W., Lee K.E., Hong J.Y. et al. Involvement of IL-10 gene promoter polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma // *Lung.* – 2011. – Vol. 189, № 5. – P. 417-423.
40. Kumar V., Khosla R., Gupta V. et al. Differential association of tumour necrosis factor-alpha single nucleotide polymorphism (-308) with tuberculosis and bronchial asthma // *Indian J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 62, № 8. – P. 323-30.
41. Lee S.H., Chang H.S., Jang A.S., et al. The association of a single-nucleotide polymorphism of the IL-2 inducible T-cell Kinase gene with asthma // *Ann. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 75, № 3. – P.359-369.
42. Li Y., Guo B., Zhang L., Han J. et al. Association between C-589T polymorphisms of interleukin-4 gene promoter and asthma: a meta-analysis // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 984-992.
43. Li Z., Zhang Y., Sun B. Current understanding of Th2 cell differentiation and function // *Protein Cell.* – 2011. – Vol. 2, № 8. – P. 604-611.
44. Liu S., Li T., Liu J. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 364-369.
45. Melén E., Nyberg F., Lindgren C.M. et al. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – Vol. 116, № 8. – P. 1077-1084.
46. McGee H.S., Agrawal D.K. TH2 cells in the pathogenesis of airway remodeling: regulatory T cells a plausible panacea for asthma // *Immunol. Res.* – 2006. – Vol. 35, № 3. – P. 219-232.
47. Movahedi M., Mahdavian S.A., Rezaei N. et al. IL-10, TGF-beta, IL-2, IL-12, and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in asthma // *J. Asthma.* – 2008. – Vol. 45, № 9. – P. 790-794.
48. Moore K., Coffman R.L. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor // *Ann. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 19 – P. 683-689.
49. Nie W., Fang Z., Li B. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and asthma risk: A meta-analysis // *Cytokine.* – 2012. Vol. 60, № 3. – P. 849-855.
50. Robinson D.S. The role of the T cell in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 6. – P. 1081-1091.
51. Royer B., Varadaradjalou S., Saas P. et al. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10 // *Clin. Exp. Allergy.* – 2001. – Vol. 31. – P. 694-704.
52. Seifart C., Dempfle A., Plagens A. et al. TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6, IL-10-promoter polymorphisms in patient with chronic obstructive pulmonary disease // *Tissue Antigens.* – 2005. – Vol. 65. – P. 93-100.

53. Smolnikova M., Smirnova S. Association of Psoriasis and Asthma with the IL-4 and IL-10 Gene Polymorphism in Siberian // Abst. 15th International Congress on circumpolar Health, 5-10 August, 2012 – Fairbanks, AK, USA, 2012 – Poster number: T39. P. 171-172.

54. SNP attack on complex traits. Editorial // Nature Genet. – 1998. – Vol. 20. – P. 217-218.

55. Steinke J.W., Berekzi E., Huyett P. et al. Differential Interleukin-10 Production Stratified by -571 Promoter Polymorphism in Purified Human Immune Cells // Cell Immunol. – 2007. – Vol. 249, № 2. – P. 101–107.

56. Trajkov D., Mirkovska-Stojkovikj J., Arsov T. et al. Association of cytokine gene polymorphisms with bronchial asthma in Macedonians // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 143-56.

57. Zedan M., Settin A., Farag M.K. et al. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children // Allergy Asthma Proc. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 268-273.

58. Zhang Y., Zhang J., Tian C. The -308 G/A polymorphism in TNF- $\alpha$  gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis // J. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 174-185.

59. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009 // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 279-282.

60. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy // Nature Reviews. – 2008. – Vol. 8. – P. 169-182.

#### Сведения об авторах

Смольникова Марина Викторовна – к. б. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск; e-mail: smarinv@mail.ru.

Смирнова Светлана Витальевна – г. м. н., проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, профессор кафедры клинической иммунологии КрасГМУ, г. Красноярск; e-mail: svetvita@mail.ru.

Тютина Ольга Сергеевна – аспирант, ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск; e-mail: olya\_tyutina@mail.ru.

© БАЙРАКОВА Ю. В., ПОНАСЕНКО А. В., КАЗАЧЕК Я. В.

УДК:616.127-089-07

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, АПОЛИПОПРОТЕИНА Е И ПОЛИМОРФИЗМОВ КОДИРУЮЩИХ ИХ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Ю. В. Байракова, А. В. Понасенко, Я. В. Казачек

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, директор – д. м. н., проф. О. Л. Барбараш.

**Резюме.** Обзор посвящен проблеме развития послеоперационных осложнений после выполнения прямой реваскуляризации миокарда. Освещена прогностическая значимость факторов воспаления, оцененного уровнем С-реактивного белка, дислипидемии, а также вклад полиморфизмов кодирующих их генов: СРБ и ApoE в развитии сердечно-сосудистых осложнений при выполнении коронарного шунтирования.

**Ключевые слова:** атеросклероз, коронарное шунтирование, генетический полиморфизм, С-реактивный белок, аполипопротеин Е.

Коронарное шунтирование (КШ) – один из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [2], целью которого является устранение симптомов заболевания (стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности), предотвращение развития инфаркта миокарда и увеличение продолжительности жизни пациентов [5,10]. Вместе с тем проблема рецидива коронарной болезни после операции остается актуальной и малоизученной. Значительный опыт кардиохирургического лечения ИБС показал, что причинами неэффективности прямой реваскуляризации миокарда в течение первого года после КШ могут быть нарушение проходимости шунтов и неполная реваскуляризация, а в более отдаленные сроки – прогрессирование атеросклеротических изменений в коронарных артериях [3].

В последние годы в патогенезе атеросклероза и ИБС большое внимание уделяют процессам воспаления. Многие авторы считают, что воспаление играет важную роль

в происхождении атеросклеротической бляшки, ее прогрессировании, переходе в нестабильное состояние [28]. Получены убедительные данные о том, что процесс субклинического воспаления – один из факторов неблагоприятного прогноза, способный инициировать нестабильность существующих гемодинамически незначимых коронарных и некоронарных атеросклеротической бляшек и приводящий к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Доказано, что количество пораженных коронарных артерий ассоциируется с увеличением активности ряда маркеров воспаления [5]. Кроме того, активность воспаления увеличивается по мере формирования мультифокального атеросклероза [1].

Повышенный уровень маркеров воспаления сочетается и с повышенным риском развития рестеноза после ангиопластики со стентированием коронарных артерий, а также послеоперационных осложнений у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК) [9].

Наиболее информативным и воспроизводимым методом оценки активности воспаления у пациентов с ИБС является определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в крови. Показано, что повышенная концентрация hsCRP ассоциируется с высоким риском развития острых коронарных событий [7,26]. Измерение уровней hsCRP позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти даже у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. При концентрациях hsCRP меньших 1,0 мг/л – риск сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) – минимален, при 1,1-1,9 – низкий, при 2,0-2,9 – умеренный, при больших, чем 3 мг/л – высокий [27].

Известно, что предоперационный повышенный уровень hsCRP связан с риском ранних и отсроченных осложнений после операции КШ. В одном из исследований [25] оценена прогностическая роль предоперационного уровня hsCRP в отношении отдаленных исходов у пациентов, подвергшихся КШ. У пациентов с низким предоперационным уровнем hsCRP (менее 1,0 мг/л) 12-летняя выживаемость была значительно выше (74,1% против 63%) и меньше – частота фатальных сердечно-сосудистых событий (78% против 86,7%). Высокий уровень hsCRP перед оперативным вмешательством у больных со стенозами передней нисходящей артерии в 6 раз увеличивал риск 9-месячной смертности [25]. При ангиопластике со стентированием коронарных артерий высокий исходный уровень hsCRP у больных ИБС также был связан с более высоким риском последующего рестеноза. Только у 12% пациентов с рестенозом коронарных артерий, развившимся после ангиопластики со стентированием, уровень hsCRP был < 5 мг/л. В то же время у всех больных с уровнем hsCRP > 9 мг/л, развился рестеноз коронарных артерий [31]. Высокая концентрация hsCRP ассоциируется с повышенным риском коронарных событий даже в отсутствие гиперлипидемии [27].

Нарушениям липидного обмена также принадлежит существенное место в развитии атеросклероза и рестеноза коронарных артерий после КШ. Так, в одном из исследований, через 1 год и 5 лет после КШ количество пациентов, не имевших симптомов стенокардии, было достоверно больше в группе с уровнем общего холестерина менее 6,4 ммоль/л, по сравнению группой пациентов, чей общий холестерин был более 6,5 ммоль/л (2-я группа) ( $p < 0,05$ ). Случаев возобновившейся тяжелой стенокардии III-IV функционального класса (ФК) было больше во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). При оценке влияния повышенного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и а-липопротеида (а-ЛП) на результаты коронарного шунтирования также была обнаружена зависимость между повышенным уровнем этих показателей липидного спектра и рецидивом стенокардии III-IV ФК через 1 год и 5 лет после операции КШ [8].

Аполипопротеин Е (АпоЕ) играет важную роль в транспорте и метаболизме липидов, являясь лигандом для рецепторов липопротеидов низкой плотности, он регулирует катаболизм липопротеидов. Аполипопротеин Е также является основным белковым компонентом липопротеидов очень низкой

плотности (ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [14]. Аполипопротеин Е имеет три изоформы – Е2, Е3, Е4. Изоформа – Е2 связана с гиперлипопротеинемией III типа и повышенным риском атеросклероза, а Е4 – с повышенным уровнем холестерина в крови и задержкой в регенерации нейронов [18]. Активность АпоЕ белка зависит от аллельного состояния его гена. Несмотря на то, что существует множество различных генов вовлеченных в соответствующие молекулярные каскады метаболизма жиров, мутации только в некоторых из них были достоверно ассоциированы с атеросклерозом и сосудистыми заболеваниями [18].

Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в патогенезе атеросклероза, позволяет выявить генетическую предрасположенность к нарушению липидного обмена и процессам воспаления задолго до проявления клинических признаков заболеваний. К настоящему времени изучена роль нескольких десятков генов -«виновников» атеросклероза и ИБС [4,6,25]. В то же время, малоизучено взаимное влияние классических факторов риска и аллельного состояния генов, белковые продукты которых играют роль в метаболизме липидов и воспалении, на развитие неблагоприятных кардиальных событий у пациентов, перенесших КШ и получающих современное лечение [14].

Последние исследования, доказывающие роль структурной изменчивости гена СРБ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), направлены на изучение, как структурных участков, так и регионов, ответственных за скорость и количественный уровень синтеза белка.

Так, N. S. Rost с соавт. продемонстрировали, что повышение плазменного уровня СРБ позволяет достоверно прогнозировать риск инсульта и транзиторных ишемических атак у пожилых пациентов [16]. В ряде исследований доказано, что структурные особенности гена СРБ ассоциированы с развитием одного из грозных осложнений КШ – ишемического инсульта, а также имеют значение при развитии когнитивного дефицита после проведения операции на сердце. Одним из примеров является минорный аллель 3'UTR 1846 C>T СРБ, который был связан с увеличением базальных плазменных уровней СРБ и представляет собой часть гаплотипа, ассоциирующегося с повышенными пиковыми уровнями СРБ после КШ [16]. Хотя точный механизм действия СРБ в патогенезе инсульта при операции на сердце до конца не изучен, высокий уровень СРБ ассоциируется с повышением риска развития инсульта [16]. Так, присутствие аллеля СРБ 3'UTR 1846T у пациентов, подвергшихся операции на сердце увеличивает риск развития инсульта более чем в 3 раза. Это позволяет предположить, что наличие аллеля 3'UTR 1846T СРБ повышает вероятность развития периперационного инсульта посредством активации воспалительного ответа.

Важно то, что идентификация этого полиморфизма подчеркивает роль воспаления в развитии инсульта, после выполнения операций на сердце. Выявление специфических механизмов, при помощи которых реализуются эффекты СРБ 3'UTR1846 C>T, может быть полезным для определения мишеней, воздействуя на которые позволит модулировать

периоперационный воспалительный ответ и улучшить, таким образом, прогноз после операции на сердце [16].

Когнитивная дисфункция остается ещё одним частым осложнением после операции на сердце и встречается приблизительно у 36% пациентов через 6 недель после операции. На основании тестирования когнитивной функции до и после операции КШ, была выявлена потенциальная генетическая основа когнитивного дефицита. В дополнение к ранее описанным факторам риска (возраст, уровень образования и исходная когнитивная функция), доказано, что риск когнитивного дефицита был значительно ниже у пациентов, имеющих не менее одной копии аллелей СРБ 1059С. 1059G/С СРБ – единственный полиморфизм, который отмечает гаплотип, ассоциирующийся с максимально низкими плазменными уровнями СРБ (снижению в среднем на 1,5 мг/л/копию) [11]. R.Y. Zee и P.M. Ridker [32] наблюдали значимо более низкие уровни СРБ в гетерозиготах G/С, чем в гомозиготах G/G (1,05 против 1,38 мг/л). Предполагается, что более низкая распространенность когнитивного дефицита у пациентов, имеющих аллель СРБ 1059С, может быть связана с меньшей активностью периоперационного воспалительного ответа, о чем свидетельствуют более низкие дооперационные сывороточные уровни СРБ [23,30,32]

Таким образом, при использовании операции на сердце в качестве модели неврологического повреждения, вышеописанные результаты позволяют получить представление о биологических факторах, отвечающих за когнитивную функцию и дополнительные доказательства наличия генетической основы когнитивного дефицита, что должно быть основой для идентификации пациентов группы риска [23].

Известно, что на базовый уровень hsСРБ могут влиять не только мутации его собственного гена. Один из существенных факторов, обеспечивающих поддержание гомеостаза стерина – это генетический полиморфизм АпоЕ. Взаимосвязь между уровнями hsСРБ и полиморфизмом гена АпоЕ обнаружилась при исследовании в группе с заболеваниями коронарных артерий относительно контрольной. Оказалось, что вне зависимости от наличия коронарных заболеваний, уровни hsСРБ были выше у лиц, гомозиготных по аллелю АпоЕ 3/3. Что позволяет связать уровень hsСРБ с аллельным состоянием гена АпоЕ. Полагается, что при сердечно-сосудистых заболеваниях предикторные характеристики hsСРБ могут зависеть от наличия того или иного аллеля АпоЕ [22].

При исследовании распространенности полиморфизма гена АпоЕ в мире установлено, что аллель ε3 самый часто встречающийся во всей популяции людей и его частота всегда отрицательно коррелирует с частотой аллеля ε4 [12]. Что касается общей популяции, нет никакого другого генного продукта, который оказывает такое большое влияние на уровень холестерина, как АпоЕ.

Форма белка Е4 связана с повышенным уровнем общего холестерина и ЛПНП по сравнению с Е2 и Е3, что в дополнение к повышенной усвояемости в кишечнике лежит в основе хорошо известного гиперхолестеринемического эффекта аллеля ε4, ассоциирующегося с высоким риском

атеросклероза, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности [13, 24]. Форма Е2, напротив, связана с более низким уровнем ЛПНП, но с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) [20]. Таким образом, ε4 гена АпоЕ может служить маркером предрасположенности к ИБС [14].

Результаты нескольких исследований, в которых изучались эффекты АпоЕ после выполнения КШ, показали более высокую частоту развития системного воспалительного ответа [17] и развития нефропатий [21] у пациентов с аллелем ε4; в зависимости от исследования неврологические осложнения были более или менее выражены у пациентов с аллелем ε2 [15,29]. Р. Kuukasjärvi с соавт. [19] выявили, в отличие от большинства исследователей, что ε4 аллель АпоЕ не может быть предиктором реоперации КШ. Интересно, что в исследовании S. Eifert с соавт. пациенты без самого распространенного аллеля ε3 и, таким образом, имеющие только аллели риска ε2 и ε4, характеризовались более тяжелым течением ИБС [14].

Таким образом, знания о полиморфизмах генов в эпоху геномики и их влиянии на результат операции на сердце быстро расширяются. Однако в большинстве исследований рассматривались непосредственные эффекты полиморфизмов в отношении риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Доказана гипотеза о том, что стратификация риска прогрессирования ИБС после КШ посредством простого генетического исследования возможна [14]. Данная гипотеза вызывает интерес, поскольку обнаруженные генетические варианты объясняют патофизиологию заболевания у каждого конкретного пациента, страдающего данным многофакторным заболеванием [23]. Однако в большинстве исследований рассматривались непосредственные эффекты полиморфизмов отдельных генов. Кроме того в настоящее время недостаточно данных о роли генных полиморфизмов в прогрессировании ИБС после первичного КШ [14]. Требуется проведение большего количества исследований, которые будут способствовать улучшению прогностической ценности полиморфизмов генов.

#### PROGNOSTIC ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN, APOLIPOPROTEIN E AND POLYMORPHISMS OF THEIR CODING GENES IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Y. V. Bayrakova, A. V. Ponasenko, Y. V. Kazachek  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

**Abstract.** The review is devoted to the problem of postoperative complications after direct myocardial revascularization. Was elucidated prognostic significance of inflammatory factors, estimated by level of C-reactive protein, dyslipidemia and also contribution of polymorphisms of genes encoding them: CRP and ApoE in the development of cardiovascular complications in the coronary bypass surgery.

**Key words:** atherosclerosis, coronary bypass surgery, genetic polymorphism, C-reactive protein, apolipoprotein E.

## Литература

1. Барбараш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В. Оценка факторов воспаления у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 3, № 6. – С. 20-26.
2. Васильев А. В., Нестерова Ю. В., Белоусова С. В. Эффективность традиционно применяемых антиаритмических препаратов и кардиоверсии при фибрилляции предсердий после операций коронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 2. – С. 79-81.
3. Лукина О. Ю., Белякова И. В., Миролюбова О. А. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда у мужчин в течение первого года после аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Экология человека. – 2005. – № 8. – С. 3-6.
4. Малыгина Н. А., Костомарова И. В., Мелентьев И. А. и др. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп // Рос. кардиол. журн. – 2009. – № 4. – С. 68-72.
5. Марцинкявичюс А., Яблонскене Д., Палюшинская М. и др. Оценка отдаленных результатов АКШ у больных ИБС в зависимости от функционального состояния шунтов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1990. – № 3. – С. 17-20.
6. Минушкина Л. О., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертонии // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 68-75.
7. Скоробогатова Ю. В., Машек О. Н., Казеннова Н. И. и др. С-реактивный белок и апопротеин А-1 у больных ИБС после операции коронарного стентирования // Бюл. НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова. – 2005. – Т. II. – С. 13.
8. Фисун А. Я., Бобырев С. Е., Сейидов В. Г. и др. Сравнение отдаленных результатов эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 4. – С. 31-36.
9. Шумаков В. И., Толпекин В. Е., Шумаков Д. В. Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение. – М.: Янус К, 2003. – 376 с.
10. Brener S. J., Ellis S. G. Repeat revascularization in patients with prior CABG: angioplasty or surgery? // ACC Curr. J. Rev. – 1997. – Vol. 6. – P. 42-44.
11. Carlson C. S., Aldred S. F., Lee P. K. et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 64-77.
12. Corbo R. M., Scacchi R. Apolipoprotein E (ApoE) allele distribution in the world. Is ApoE\*4 a thirty allele? // Ann. Hum. Genet. – 1999. – Vol. 63. – P. 301-310.
13. Davignon J., Gregg R. E., Sing C. F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1988. – Vol. 8. – P. 1-21.
14. Eifert S., Rasch A., Beiras-Fernandez A. et al. Gene polymorphisms in APOE, NOS3, and LIPC genes may be risk factors for cardiac adverse events after primary CABG // J. Cardiothorac. Surg. – 2009. – Vol. 4. – P. 46.
15. Gaynor J. W., Gerdes M., Zackai E. H. et al. Apolipoprotein E genotype and neurodevelopmental sequelae of infant cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 126, № 6. – P. 1736-1745.
16. Grocott H. P., White W. D., Morris R. W., Podgoreanu M. V. Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1854-1858.
17. Grunenfelder J., Umbehr M., Plass A. et al. Genetic polymorphisms of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor beta as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2004. – Vol. 128, № 1. – P. 92-97.
18. Irie F., Fitzpatrick A. L., Lopez O. L. et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study // Arch. Neurol. – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 89-93.
19. Kuukasjärvi P., Tarkka M., Mennander A. et al. Apolipoprotein E polymorphism is not a predictor for repeated coronary artery bypass surgery // Scand. Cardiovasc. J. – 2005. – Vol. 39, № 4. – P. 220-224.
20. Luc G., Bard J. M., Arveiler D. et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The eCTiM Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1994. – Vol. 14. – P. 1412-1419.
21. MacKensen G. B., Swaminathan M., Ti L. K. et al. Preliminary report on the interaction of apolipoprotein E polymorphism with aortic atherosclerosis and acute nephropathy after CABG // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78, № 2. – P. 520-526.
22. März W., Scharnagl H., Hoffmann M. M. et al. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 2109-2119.
23. Mathew J. P., Podgoreanu M. V. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1934-1942.
24. O'Toole L., Stewart M., Padfield P. et al. Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 988-994.
25. Palmerini T., Marzocchi A., Marzocchi C. et al. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 685-690.
26. Pinon P., Kaski J. C. Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk // Rev. Esp. Cardiol. – 2006. – Vol. 59, № 3. – P. 247-258.
27. Ridker P. M., Morrow D. A., Rose L. M. et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, № 10. – P. 1644-1648.
28. Robbins M., Topol E. J. Inflammation in acute coronary syndromes // Cleveland Clinic. J. Med. – 2002. – Vol. 69 (Suppl. 2). – P. 130-142.
29. Silbert B. S., Evered L. A., Scott D. A. et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 86, № 3. – P. 841-847.
30. Suk H. J., Ridker P. M., Cook N. R. et al. Relation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 178. – P. 139-145.

31. Taylor S. E., Lehman B. J., Kiefe C. I. et al. Relationship of early life stress and psychological functioning to adult C-reactive protein in the coronary artery risk development in young adults study // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, № 8. – P. 819-824.

32. Zee R. Y., Ridker P. M. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 162, № 1. – P. 217-219.

### Сведения об авторах

Байракова Юлия Вячеславовна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: bayrakovayv@gmail.com.

Понасенко Анастасия Валерьевна – научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: ponasenkovav@list.ru.

Казачек Яна Владимировна – к. м. н., ученый секретарь, ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; e-mail: kazachek@cardio.kem.ru.

© ЛЕВЕНЕЦ А. А., ГОРБАЧ Н. А., ФОКАС Н. Н.

УДК 616.314-001

## ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМАТИЗМ КАК СОЦИАЛЬНАЯ, ЭКОНОМИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

А. А. Левенец, Н. А. Горбач, Н. Н. Фокас

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра-клиника челюстно-лицевой хирургии, зав. – к.м.н. А. А. Чучунов; кафедра управления в здравоохранении ИПО, зав. – д.м.н., проф. И. П. Артюхов.

**Резюме.** В обзоре на основании анализа специальной литературы рассмотрены вопросы частоты и характера черепно-челюстно-лицевых повреждений, социально-гигиенической характеристики пострадавших, обобщены недостатки в организации неотложной и плановой специализированной помощи пациентам и предложения по усовершенствованию этой помощи.

**Ключевые слова:** травматизм, челюстно-лицевая травма, социально-гигиенические характеристики, специализированная помощь.

Интенсификация труда, развитие средств передвижения и их доступность широкому кругу населения, ухудшение психоэмоционального климата среди жителей крупных городов и поселков, доступность огнестрельного и холодного оружия привели к значительному росту травматизма среди жителей, как нашей страны, так и сопредельных государств [21, 1].

Травмы по-прежнему занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения [10, 11].

Проблема травматизма является одной из основных тем научных разработок в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии [14]. Отмечается тенденция не только к увеличению числа пострадавших с переломами костей лицевого скелета, но и к утяжелению характера травмы [14, 40]. Травмы органов и тканей человека в Российской Федерации в целом занимают второе место среди причин инвалидности, ежегодно вследствие травм инвалидами признается 70-80 тыс. человек [43]. Травмы являются одной из основных медицинских причин инвалидизации населения в РФ (в 2010 году бытовые и производственные – 6,4%; 2009 год – 6,0%). В структуре первичной инвалидности взрослого населения в Красноярском крае, также как в России и Сибирском Федеральном Округе (СФО), в 2011 году ведущими остались последствия травм всех локализаций – 8,1%, (2010 год – 8,1%). Интенсивный показатель составил 4,9 на 10 тысяч взрослого населения [44].

Социальная значимость проблемы травм, несчастных случаев еще более возрастет, если учесть связанную с ними инвалидность и сложность организации лечения

[7, 52]. Ситуация осложняется еще и тем, что по-прежнему подавляющее число травмированных пациентов относится к трудоспособной части населения (от 25 до 40 лет), что делает проблему не только медицинской, но и социально-экономической [23, 13, 10].

В Российской Федерации ежегодно получают травмы около 12 млн. человек, погибают от травм и отравлений 350 тыс. человек, при этом у лиц молодого возраста травмы являются ведущей причиной смерти [7].

Травмы являются одной из трех основных причин смертности населения РФ наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [33, 16, 10]. По данным государственного доклада о состоянии здоровья населения РФ за 2011 год, травмы и отравления в Красноярском крае в течение 5 лет в структуре заболеваемости составляли от 6% до 7% (111,5 на 1000 населения). В 2011 году в Красноярском крае отмечен прирост травм и отравлений на 3,0% по отношению к 2010 году (в 2010 году – 108,3 на 1000 населения, в 2009 году – 109,9 случаев). При этом в крае данный показатель значительно превышает аналогичные показатели по СФО (число травм и отравлений в 2010 году – 98,5 на 1000 населения), так и по РФ (93,7 на 1000 населения) [44].

Уровень травматизма взрослого населения в РФ высокий (8730,3 случаев на 100 тыс.) с колебаниями по различным территориям от 3849,9 в Карачаево-Черкесской Республике до 12290,0 в Республике Тыва и 13305,5 в Магаданской области. У взрослых подавляющее большинство травм являлись непрофессиональными – 93,3%: среди них преобладали бытовые – 67,6% и уличные – 19,2% [31].

С 2001 года на территории РФ наблюдается устойчивый рост числа дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и связанных с ними случаев травмирования и гибели пострадавших. Травмы при ДТП составили от 30% до 40% от всех видов травм [26]. Удельный вес множественных и сочетанных повреждений при ДТП составил 50-70% [38].

По ориентировочным подсчетам экономический ущерб вследствие дорожно-транспортного травматизма в России составил около 2,5-3% от ВВП [30, 37]. В абсолютном значении ущерб составил за год 369 млрд. руб., в результате гибели и ранения людей – 227,7 млрд. руб. [8].

Учитывая актуальность и значимость проблемы, постановлением Правительства РФ от 20 февраля 2006 года № 100 была утверждена Федеральная целевая программа «Повышение безопасности дорожного движения в 2006-2012 годах», предусматривающая совершенствование оказания помощи лицам, пострадавшим в результате ДТП [8].

Современная травма характеризуется увеличением тяжести повреждений в силу преобладания множественных и сочетанных травм – до 80% [33, 42, 27, 29, 11].

В настоящее время имеет место устойчивый рост числа пострадавших с повреждениями челюстно-лицевой области и увеличение доли пострадавших с множественными и сочетанными повреждениями головы, лица и челюстей в Красноярском крае [32].

Травма челюстно-лицевой области относится к числу наиболее распространенных повреждений с постоянной тенденцией к росту [48, 51]. Число повреждений структур лицевого черепа увеличилось за последнее время в 2,4 раза [1].

Число пациентов, находящихся на лечении в стационарах стоматологического профиля, увеличилось на 30-40%. Начиная с 2005 года, в структуре ведущих повреждений значительно увеличился удельный вес повреждений головы и шеи, достигая 53%, значительно меньше доля поврежденной груди – 28%, конечностей – 6% [27].

Удельный вес челюстно-лицевого травматизма среди всех травм с повреждением костей лицевого скелета составляет от 3,2% до 8%, инвалидность при этом, по данным разных авторов, достигает от 23,3% до 42,5% [17, 5].

Переломы нижней челюсти встречаются наиболее часто и составляют, по данным отечественных и зарубежных авторов, от 70% до 85%, от всех повреждений лицевого скелета [25, 55, 53]. Частота переломов верхней челюсти колеблется от 2% до 7% переломов костей лица [1].

Повреждения верхней зоны лицевого черепа составили 6,8%, средней – 53,5%, нижней – 8%, двух и более зон лица – 31,7%. Имеется явная тенденция к увеличению двойных и множественных повреждений нижней челюсти, а также увеличению числа множественных переломов костей лицевого, мозгового черепа и других костей, органов и тканей тела [14, 41, 58].

Высок удельный вес бытовой травмы – 82,7%, в том числе полученной в состоянии алкогольного опьянения – 72,3% [12].

По данным анализа работы отделения челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) Красноярской краевой клинической

больницы, нуждаемость в стационарном лечении больных с переломами костей лицевого скелета оставалась на высоком уровне и составляла 33,9% от общего числа стационарных больных. С 2006 года имеет место рост числа госпитализаций с крайне тяжелыми формами повреждений: с 1,1% до 5,7% от числа всех госпитализированных с повреждениями костей лицевого скелета. Анализ случаев госпитализации больных по категориям повреждений лицевых костей, их удельного веса в общей структуре госпитализированных больных показал, что 80,7% случаев госпитализаций составили больные с переломами костей лица, доля переломов нижней челюсти – 29,3% от всех госпитализаций [32].

Наиболее частый и тяжелый вид повреждений – сочетанная черепно-челюстно-лицевая травма. По различным регионам РФ доля сочетанной травмы составила от 28,6% до 85,0% [1, 36, 40]. Этот вид травмы характеризовался длительной утратой работоспособности и высоким уровнем инвалидности (25-80%), превышающим в 10 раз таковой при изолированных повреждениях, а также высокой летальностью [13, 28]. Это требует знания особенностей ведения пострадавших с данной патологией многими специалистами хирургического профиля [28].

Ежегодный рост повреждений средней зоны лицевого скелета делают проблему лечения таких переломов крайне актуальной для практического здравоохранения [24, 40].

Наиболее часто повреждения челюстно-лицевой области сочетаются с черепно-мозговой травмой [54]. В структуре черепно-мозговых повреждений черепно-челюстно-лицевая травма составляет около 6-7% [11], а от всех видов сочетанной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 34% [16].

В специальной литературе имеются значительные различия в статистике частоты этих повреждений, одной из причин которых является неоднородность контингента больных, в том числе по возрасту и полу [18, 46].

Пострадавшие с сочетанными повреждениями составили от 18,4% до 35,2% от общего количества травм челюстно-лицевой области. Из них с травмами конечностей было 45,6%, грудной клетки – 26,0%, тяжелой травмой живота – 12,2%, позвоночника – 9,7%, костей таза – 6,5%, повреждениями двух и более сегментов тела – 71,9% [41].

Переломы скуло-орбитального комплекса встречались чаще других повреждений средней зоны лица (20-25% от всех черепно-лицевых травм). В 85% случаев отмечены тяжелые повреждения глаз, сопутствующие этим травмам [19, 50]. Повреждения скуло-орбитального комплекса по частоте занимали 2-е место после переломов нижней челюсти и 1-е среди повреждений средней зоны лица, на их долю приходилось от 14,5% до 25,0% всех переломов костей лицевого черепа [20, 49].

В современных условиях количество и тяжесть черепно-мозговых травм не имеют тенденции к снижению. По анализу НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского за 2006-2011 годы 35,3% пострадавших нуждались в реанимации и экстренной хирургической операции, из них у 47,7% пострадавших общее состояние расценивалось как тяжелое, черепно-мозговая травма средней или тяжелой степени диагностирована у 49,9% [41].

По данным Агентства медицинской информации ИТАР-ТАСС, в 2006 году Россия по совокупности показателей здоровья населения занимала 127 место в мире. Определяющим фактором в негативной динамике указанных показателей являлось состояние медицинской помощи при травмах, отравлениях и других последствиях воздействия внешних причин [26].

Проблема травматизма требует развития и координации четырех задач по борьбе с травматизмом: комплексной профилактики, своевременной и качественной скорой медицинской помощи, а также качественной квалифицированной стационарной и реабилитационной помощи [42, 13].

Отмечено, что более половины больных с тяжелыми повреждениями получают травматологическую помощь в объеме, не соответствующем современным требованиям [42]. Подавляющее большинство недостатков (64%), влияющих на исходы травм, отмечено на этапах доврачебной и первой врачебной помощи. Эти недостатки в 38% случаев были обусловлены слабой подготовкой врачей и средних медицинских работников в вопросах оказания помощи пострадавшим и лечения травм, в 35% — отсутствием необходимого медицинского оборудования и в 27% случаев — другими причинами [38].

Лечение черепно-лицевых повреждений является недостаточным. Особенность этих травм обусловлена очаговым повреждением лобных и височных долей мозга, высокой частотой сопутствующего перелома основания передней черепной ямки, сопровождающегося назальной ликвореей [9, 50].

При сочетанных травмах костей лица специализированное лечение, как правило, неоправданно откладывается до периода стабилизации основных функций организма, то есть в первые 4-7 дней после травмы оно выполняется нередко в недостаточном объеме. В связи с этим в последующем у пострадавших отмечается большое число осложнений воспалительного характера, формируются грубые функциональные и косметические нарушения, для устранения которых требуется длительное, не всегда результативное хирургическое лечение [3, 9, 38].

Проблема лечения пострадавших с сочетанными повреждениями обусловлена не только тяжестью повреждений, но и в значительной степени нерешенностью организационных вопросов даже в условиях многопрофильной больницы [39, 36]. Пострадавшие часто находятся под наблюдением врачей смежных специальностей (офтальмологов, челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, нейрохирургов, травматологов, хирургов общего профиля, реаниматологов), действия которых не всегда согласованы в вопросах объема и времени оперативного вмешательства [24, 22, 19, 56]. Возникает ряд объективных трудностей в адекватной реализации и рациональной последовательности выполнения необходимого комплекса лечебно-диагностических мероприятий [15, 4, 39, 45, 46].

При лечении сочетанных травм средней зоны лицевого черепа на первый план выступают 3 главные задачи: срок оказания специализированной помощи, объем хирургического вмешательства и способ фиксации костных отломков [6].

Эти задачи всегда были и остаются предметом дискуссии среди челюстно-лицевых хирургов. В конце 60-х — начале 70-х годов XX века большинство хирургов придерживались консервативных позиций, прибегая к оказанию специализированной помощи пострадавшим спустя 7-10 суток с момента травмы. Эта точка зрения подверглась существенному пересмотру, что было реализовано на базе НИИ травматологии в Ленинграде [35]. Намечилась тенденция к проведению хирургических вмешательств в более ранние сроки — в первые 3-е суток с момента травмы и в других территориях [17, 34, 9, 19]. Сроки оказания специализированной помощи ставились в зависимость от степени тяжести черепно-мозговой травмы: ранние вмешательства в первые двое суток рекомендовались только при легких черепно-мозговых травмах, в более тяжелых случаях специализированное лечение откладывали на срок от 7 до 12 дней [39]. Установлено, что при такой тактике оказания специализированной помощи больным осложнения воспалительного характера, наблюдавшиеся при тактике откладывании специализированного лечения, сократились в 15 раз: с 18% в 1979 году до 1,2% в 1985 году [35]. Выше перечисленные мероприятия позволили снизить общую летальность до 3,2%, уменьшить сроки госпитализации до 3-4 недель без проведения повторных корригирующих операций. Гнойно-воспалительные осложнения наблюдались в 1,5% случаев. При оперативных вмешательствах по поводу переломов верхней челюсти уже через 2-3 дня устранялась ликворея. У неоперированных больных истечение ликвора продолжалось до 7-10 дней [20].

Однако и в настоящее время не все исследователи считают необходимым начинать специализированное лечение в полном объеме в 1-е сутки после травмы. Выжидательная тактика с отсрочкой вмешательства на 7-10 дней рекомендуется при крайне тяжелом состоянии больного, оперативное вмешательство в зависимости от степени тяжести и состояния пострадавшего следует проводить спустя 2-7 суток и более после противошоковых мероприятий и интенсивной терапии [14].

Раннее специализированное лечение пострадавших с повреждениями челюстно-лицевой локализации предлагается проводить в многопрофильной больнице скорой помощи, где в полном объеме осуществляются противошоковые и реанимационные мероприятия, а также экстренные вмешательства хирурга, нейрохирурга и травматолога. Предлагается в крупных городах с населением более 1 млн. человек создавать при многопрофильных хирургических больницах бригады хирургов, имеющих специальную подготовку по лечению повреждений челюстно-лицевой области [3, 15, 39]. Обеспечение современным медицинским оборудованием позволяет применять высокотехнологичные методики, а оказание помощи пациентам по замкнутому циклу предоставляет возможность обеспечить контроль качества лечения [15].

Лечение сочетанных травм трудоемкое, сложное, ответственное и требует больших материальных затрат. По мнению ряда авторов, в крупных мегаполисах желательно перепрофилировать одно из отделений в стационаре, располагающем реанимационным, хирургическим

и нейрохирургическим отделениями с круглосуточным дежурством специалистов, в отделение сочетанной и множественной травмы [33, 15, 36].

При черепно-челюстно-лицевой травме существует необходимость в рациональных формах организации и тактики лечения, при этом остается дискуссионным вопрос о времени и объеме оказания специализированной помощи [39, 41].

Последствия тяжелой черепно-челюстно-лицевой травмы, в первую очередь, зависят от своевременности и адекватности лечения нейрохирургической составляющей [57]. Неадекватные сроки выполнения оперативного вмешательства приводят к развитию ряда негативных состояний, отягощают течение травматической болезни, провоцируют осложнения различного генеза, что значительно увеличивает сроки лечебно-реабилитационных мероприятий и масштаб социально-экономических потерь [13, 59, 47].

Оценка результатов лечения пострадавших с политравмами показала, что щадящий и отсроченный подход улучшал исход лечения пострадавших, снижал летальность, при этом в целом несущественно увеличивая сроки пребывания пациентов на стационарном лечении [36, 13].

Необходимо отметить, что в большинстве регионов СФО, как и по стране в целом, организация помощи пострадавшим с сочетанной травмой осуществляется по принципу доминирующего повреждения, то есть пациент госпитализируется в подразделение, профиль которого определяется результатами начальной диагностики тяжести травмы. В дальнейшем лечение сопутствующих повреждений проводится консультантами из других подразделений лечебного учреждения, а при смене доминирующего по тяжести повреждения пациента переводят в другое профильное отделение. Таким образом, в СФО преобладает модель квалифицированной, а не специализированной помощи пострадавшим. Сложившаяся ситуация обусловлена отсутствием центров по лечению данной патологии, таких как травма-центров [33].

Сочетанные и множественные травмы являются одним из основных факторов депопуляции населения РФ. Улучшение качества оказания помощи существенно снизили бы потери населения, главным образом молодого трудоспособного и репродуктивного возраста [33, 4].

Экономические последствия челюстно-лицевого травматизма в доступной литературе практически не освещаются. По данным фонда ОМС (базой исследования был выбран Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи – многопрофильный стационар, в который госпитализируются пострадавшие, как с изолированными, так и сочетанными травмами челюстно-лицевой области) за 2008-2010 годы расходы составили 30903,71 рублей на одного больного. Реально средние расходы на стационарное лечение пострадавших с сочетанными травмами челюстно-лицевой области были многократно выше и составили 105696,45 рублей. Средние расходы на оказание медицинской помощи пострадавшим с изолированными травмами в условиях стационара были определены в 15662,24 рублей [2].

Важным направлением в решении обсуждаемой проблемы является, в частности, разработка моделей и схем принятия решений в организации помощи при челюстно-лицевой травме, построенная в расчете на повышение качества и оптимизации выполнения лечебно-диагностических мероприятий у пострадавших на основе региональной структуры здравоохранения [14, 36].

Таким образом, по данным отечественных и зарубежных исследователей, отмечен рост числа травм в целом, особенно сочетанных повреждений челюстно-лицевой области. Значительную долю в сочетанных повреждениях в настоящее время составляют черепно-челюстно-лицевые повреждения. Намечилась тенденция к сближению точек зрения по тактике оказания помощи пострадавшим с сочетанными и множественными повреждениями, но имеются нерешенные вопросы организационного характера, что создает предпосылки для дальнейшего изучения проблемы.

Недостаточно разработана система сбора данных и статистики травм, что затрудняет организацию и совершенствование медицинской помощи пострадавшим. Отсутствие единства в понимании терминов и определений (изолированная, сочетанная, множественная, политравма, челюстно-лицевая, черепно-лицевая, травма средней зоны лица и др.), общепринятого подхода к объективной оценке тяжести травм приводят к противоречивым выводам и рекомендациям.

Требуется разработка новых организационных мероприятий в системе оказания неотложной специализированной помощи и дальнейшее изучение вопросов, касающихся определения оптимальных сроков и адекватных методов оперативного лечения пострадавших с сочетанной и множественной травмой, объективной оценки степени тяжести пострадавших, четкого обозначения показаний к хирургическому лечению.

Нуждается в улучшении качества оказания помощи при сочетанных и множественных травмах, которые являются одним из основных факторов депопуляции населения РФ. Это существенно снизило бы потери населения, главным образом молодого трудоспособного и репродуктивного возраста.

Однако, до настоящего времени не нашли должного отражения социально-гигиенические характеристики пациентов, дискуссионным является вопрос относительно сроков и объема помощи пострадавшим, не определены экономические потери, обусловленные недостаточной проработанностью тактики лечения.

Возрастает актуальность разработки мероприятий по совершенствованию специализированной помощи для повышения эффективности лечения данной категории, в том числе с научным обоснованием моделей и схем принятия решений в организации помощи при челюстно-лицевой травме, направленных на повышение качества и оптимизации выполнения лечебно-диагностических мероприятий у пострадавших на основе региональной структуры здравоохранения.

## MAXILLOFACIAL INJURIES AS SOCIAL, ECONOMIC AND HEALTH PROBLEMS

A. A. Levenets, N. A. Gorbach, N. N. Fokas  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** In a review based on an analysis of literature are discussed the issues of frequency and nature of traumatic maxillofacial injuries, social and hygienic characteristics of the victims, are summarized the shortcomings in the organization of emergency and routine specialized care and the proposals of improvement the care.

**Key words:** traumatism, maxillofacial trauma, social and hygienic characteristics, specialized care.

### Литература

1. Афанасьев В. В. Хирургическая стоматология: учебник. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 880с.
2. Багненко А. С. Тарифная политика в системе обязательного медицинского страхования: нерешенные проблемы (на примере травм челюстно-лицевой области) // Институт стоматологии. – 2011. – Т. 4, № 53. – С. 30-31.
3. Бернадский Ю. И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. – М.: Медицинская литература, 1999. – 456с.
4. Бумай А.О. Современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения больных мультифокальными повреждениями головного мозга при сочетанной черепно-мозговой травме // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – № 5. – С. 54-63.
5. Вафина И. И. Медико-социальные проблемы челюстно-лицевого травматизма (по материалам г. Казани) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2005. – 20 с.
6. Гончаренко С. А. Хирургическое лечение больных с травматическими повреждениями костей средней зоны лица // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2012. – Т. 1-2, № 47-48. – С. 39-40.
7. Гуманенко Е. К., Козлова В. К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 608 с.
8. Евдокимов Е. А., Ерофеев В. В., Маковой В. И. и др. Совершенствование организации медицинской помощи при ДТП // 1-й съезд врачей неотложной медицины: матер. съезда. – Т. 225. – М.: НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 2012. – С. 26-27.
9. Еолчян С. А., Потапов А. А., Катаев М. Г. и др. Мультидисциплинарный подход к хирургии краниофациальной травмы // Черепно-мозговая травма: Сб. науч. тр. – СПб., 2002. – С. 21-22.
10. Изергина Е. В., Лозовская С. А., Косолапов А. Б. Преждевременная смертность от внешних причин мужчин трудоспособного возраста в Дальневосточном федеральном округе // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 3. – С. 339-345.
11. Карпов С. М., Христофорандо Д. Ю., Шевченко П. П. Эпидемиологические аспекты челюстно-лицевой травмы на примере г. Ставрополя // Рос. стоматологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 50-51.
12. Кенбаев В. О. Травматология челюстно-лицевой области. – Шымкент, 2006. – 118с.
13. Копецкий И. С., Насибулин А. М. Тяжелая краниофациальная травма // Наука Красноярья. – 2012. – № 3(03). – С.89-101.
14. Корж Г. М. Модели и схемы принятия решений в организации догоспитальной помощи при челюстно-лицевой травме // Матер. XIX и XX Всерос. науч. конф. – М., 2008. – С. 114-116.
15. Кравченко А. В., Васин И. В., Кочетков К. Г. и др. Современная концепция лечения пострадавших с сочетанной травмой // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2007. – Т. 12, № 3-4. – С. 96-97.
16. Крылов В. В., Левченко О.В., Шалумов А.З. и др. Хирургическое лечение краниоорбитальных повреждений в остром периоде черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2012. – № 2-3. – С. 119-129.
17. Левенец А. А., Прахина О. В., Левенец И.А. и др. Лечение больных с множественной и сочетанной травмой лица в Красноярском крае // Сб. науч. тр. ЛНИИТО «Лечение повреждений лица у пострадавших с множественной и сочетанной травмой». – Ленинград. – 1986. – С. 99-105.
18. Левенец А. А., Григорьян А. С. К патогенезу посттравматических деформаций нижней челюсти растущего организма // Стоматология. – 2000. – № 1. – С. 31-33.
19. Левченко О. В. Шалумов А. З., Кутровская Н. Ю. и др. Реконструктивные операции при краниоорбитальных повреждениях в остром периоде черепно-мозговой травмы // 1-й съезд врачей неотложной медицины: матер. съезда. – Т. 225. – М.: НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 2012. – С. 48.
20. Лимберг А.А., Данилевич М.О., Марченко С.В. Особенности тактики лечения пострадавших с сочетанной черепно-лицевой травмой // Черепно-мозговая травма : Сб. науч. тр. – СПб., 2002. – С. 44.
21. Лисицын, В. И. Социально-медицинские аспекты производственного травматизма : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1997. – 25 с.
22. Лукьяненко А. В., Садовский И.М., Куприянов М.И. Новый подход к тактике лечения пострадавших с деформациями лица после огнестрельных ранений и тяжелых травм // Матер. XVII и XVIII Всерос. науч-практ конф. и I Европейского стоматологического конгресса. – М., 2010. – С. 347-348.
23. Лурье Т. М. Основные задачи реабилитации в стоматологии // Актуальные вопросы реабилитации в стоматологии. Тр. ЦНИИС. – М., 1986. – Т. 16. – С. 3–5.
24. Медведев Ю. А., Терлецкая Е. А. Нарушения функционального состояния зрительного анализатора при травмах средней зоны лицевого черепа // Матер. IX ежегодного научного форума « Стоматология 2007» посвящ. 45-летию ЦНИИС. – М., 2007. – С. 280-282.
25. Медведев Ю. А., Куценко Р. В. Состояние краевого пародонта при переломах нижней челюсти в пределах зубного ряда // Рос. стоматологический журнал. – 2012. – №3. – С. 36-39.
26. Михайлов Ю. В., Сохов С. Т., Дежурный Л. И. и др. Медико-социальные последствия дорожно-транспортного травматизма. – М.: ЦНИИОИЗ, 2007. – 214 с.
27. Новожилов А. В. Мониторинг сочетанной механической травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 23 с.

28. Панков И. О. Тяжелые сочетанные повреждения. Проблемы. Решения // Бюл. СО РАМН. — 2011. — № 4(80). — С. 83-84.
29. Покатило В. Э. Возможности использования компьютерной томографии для объективизации травмы лица при проведении судебно-медицинских экспертиз // Международный медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 90-92.
30. Поцелуев П. А. Социально-экономические методы оценки ущерба от дорожно-транспортных происшествий в механизме обеспечения экономической безопасности России : автореф. дис. ... канд. эконом. наук. — М., 2009. — С. 3.
31. Редько И. А. Современные социально-гигиенические и клинические особенности бытового травматизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — С. 3.
32. Симонов А. Г., Левенец А. А. Оценка характера и тяжести повреждений у больных с переломами костей лицевого черепа // Тр. Всерос. науч. - практ. конф. «Сибирский стоматологический форум» и XVI краевой научн. — практ. конф. «Актуальные вопросы стоматологии» : Сб. науч. трудов. — Красноярск, 2009. — С. 259-263.
33. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 512 с.
34. Сысолятин П. Г., Тетюшкин М. Т., Высоккин В. П. и др. Сочетанные повреждения лицевого скелета и организация специализированного лечения пострадавших в г. Новосибирске // Лечение повреждений лица у пострадавших с множественной и сочетанной травмой: Сб. науч. трудов. — Ленинград, 1986. — С. 91-95.
35. Титова А. Т., Лимберг А. А., Когин Ю. С. и др. Принципы специализированного лечения повреждений лица у пострадавших с сочетанной и множественной травмой // Актуальные вопросы стоматологии : тез. докл. съезда стоматологов Закавказья, Тбилиси, 1988. — С. 253-255.
36. Топчиев М. А., Плеханов В. И., Гуреев П. Г. и др. Проблемы лечения больных с сочетанной скелетной и черепно-мозговой травмой // Бюл. СО РАМН. — 2011. — № 4(80). — С. 186-189.
37. Тумакаев Р. Ф., Айдаров В. И. Сравнительный анализ дорожно-транспортного травматизма и смертности в аспекте сочетанной травмы // Бюл. СО РАМН. — 2011. — № 4(80). — С. 335-338.
38. Фирсов С. А. Сочетанная черепно-мозговая и скелетная травма: современные возможности прогноза состояния // Мир науки, культуры, образования. — 2012. — № 4(35). — С. 293-295.
39. Фраерман А. П., Сыркина Н. В., Железин О. В. и др. Сочетанная черепно-мозговая травма. Сообщение 2. Неотложная помощь и хирургическая тактика // Современные технологии в медицине. — 2010. — № 4. — С. 128-137.
40. Христофорандо Д. Ю. Анализ распространенности, диагностики и лечения сочетанной черепно-лицевой травмы // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — Т. 23, № 3. — С. 36-37.
41. Шалумов А. З., Левченко О. В., Кутровская Н. Ю. Структура челюстно-лицевых повреждений сочетанных с черепно-мозговой травмой // XI Всерос. науч. — практ. конф. нейрохирургов «Поленовские чтения» : сб. науч. трудов. — М., 2012. — С. 137.
42. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 1) // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). — 2009. — № 3-1. — С. 119-127.
43. Юрков П. Ю. Некоторые аспекты работы травматологического пункта в современных условиях // Проблемы управления здравоохранением. — 2007. — № 2. — С. 56-58.
44. Янин В. Н. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Красноярского края в 2011 году. — Красноярск, 2012. — 340 с.
45. Adams C. D., Januszkiewicz J. S., Jubson J. Changing patterns of severe craniomaxillofacial trauma in Auckland over eight years // Aust. N. Z. J. Surg. — 2000. — Vol. 70, № 6. — P. 401-414.
46. Albert J., Phillip H. Trauma care systems in United Kingdom // Injury. — 2003. — Vol. 34. — P. 728-734.
47. Aller M. A., Arias J. L., Nava M. P. Posttraumatic inflammation is a complex response based on the nervous, immune, and endocrine functional // Experimental Biology and Medicin. — 2004. — Vol. 229. — P. 170-181.
48. Ansari M. Maxillofacial fractures in Hamedan province, Iran: a retrospective study // J. Craniomaxillofac. Surg. — 2004. — Vol. 32, № 1. — P. 28-34.
49. Bhatt V., Green J., McVeigh K. Contemporary management of orbitozygomatic complex trauma // Trauma. — 2012. — Vol. 14. — P. 99-107.
50. Birgfeld C., Gruss J. The importance of accurate, early bony reconstruction in orbital injuries with globe loss // Craniomaxillofac Trauma Reconstr. — 2011. — № 4, № 3. — P. 121.
51. Bynoe R., Kerwin A., Parker H. Maxillofacial injuries and life-threatening hemorrhage: treatment with transcatheter arterial embolization // J. Trauma. — 2003. — Vol. 55, № 1. — P. 74-79.
52. Da Silva A. C., Passeri L. A., Mazzonetto R. Incidence of dental trauma associated with facial trauma in Brazil: a 1-year evaluation // Dental traumatology. — 2004. — Vol. 20, № 1. — P. 6-11.
53. Gassner R., Tuli T., Hachl O. Cranio-maxillofacial trauma: a 10 years review of 9,543 cases with 21,067 injuries // J. Craniomaxillofac. Surg. — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 51-61.
54. Granström G. How to Cite Author Information Publication History // Oral Diseases. — 2007. — Vol. 13, № 3 — P. 261 — 269.
55. Guerrissi J-O. Fractures of mandibule: is spontaneous healing possible? Why? When? // J. Craniofac. Surg. — 2001. — Vol. 12, № 2. — P. 157-166.
56. Lin K. Craniofacial Surgery. — Amsterdam: Elsevier Science, 2001. — 432 p.
57. Meaders R. A., Sullivan S. M. The development and use of a computerized database for the evaluation of facial fractures incorporating aspects of the AAOMS Parameters of Care // J. Oral Maxillofac. Surg. — 1998. — Vol. 56, № 8. — P. 924-929.
58. Schon R., Roveda S. I., Carter B. Mandibular fractures in Townsville, Australia: Incidence, aetiology and treatment using the 2.0 AO /ASIF miniplate system // Oral Maxillofac. Surg. — 2001. — Vol. 39, № 2. — P. 145-8.
59. Wagner A. Principles of computer-assisted arthroscopy of the temporomandibular joint with optoelectronic tracking technology // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. — 2001. — Vol. 92, № 1. — P. 30-37.

#### Сведения об авторах

Левенец Анатолий Александрович — г. м. н., проф. кафедры-клиники челюстно-лицевой хирургии КрасГМУ; e-mail: aalevenets@mail.ru.

Горбач Наталья Андреевна — г. м. н., проф. каф. управления в здравоохранении ИПО КрасГМУ; e-mail: gorbni@mail.ru.

Фокас Наталья Николаевна — ассистент кафедры-клиники челюстно-лицевой хирургии КрасГМУ; e-mail: fokas\_nn@mail.ru.

## Оригинальные исследования



© ЧЕРКАШИНА И. И., НИКУЛИНА С. Ю., МАКСИМОВ В. Н., ВОЕВОДА М. И., ШЕСТОВИЦКИЙ В. А., ЧУПАХИНА В. А., РАЗВОДОВСКАЯ А. В.

УДК 575.174.015.3:616.248

### ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА *CCR5* И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КОНСТИТУЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

И. И. Черкашина<sup>1</sup>, С. Ю. Никулина<sup>1</sup>, В. Н. Максимов<sup>2</sup>, М. И. Воевода<sup>2</sup>,  
В. А. Шестовицкий<sup>1</sup>, В. А. Чупахина<sup>1</sup>, А. В. Разводовская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д. м. н., проф. С. Ю. Никулина; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, директор – член-корр. РАМН М. И. Воевода; <sup>3</sup>МБУЗ Городская поликлиника № 6, Красноярск, гл. врач – Н. Д. Павлова.

**Резюме.** Изучено распределение аллелей и генотипов гена хемокинового рецептора *CCR5* и конституционально-морфологические фенотипы в группе больных бронхиальной астмой, их родственников и в группе здоровых. Исследование проведено на материале 62 русских семей больных бронхиальной астмой (всего 232 чел.) жителей г. Красноярск. Установлено, что полиморфизм гена хемокинового рецептора *CCR5* в кодирующей области ассоциирован с аллергической бронхиальной астмой и является важным компонентом наследственной предрасположенности к бронхиальной астме. У больных бронхиальной астмой наибольшее количество корреляционных связей относится к жировому компоненту веса тела. Учитывая, что нами выявлена ассоциация бронхиальной астмы с генотипом II гена *CCR5*, есть основание считать, что жировой гизморфизм является фактором, способствующим проявлению полиморфизма гена, ответственного за развитие аллергической бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полиморфизм гена, ген хемокинового рецептора *CCR5*, морфологическая конституция.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой мультифакториальное заболевание, в развитии которого, наряду с внешнесредовыми факторами, важную роль играет и генетическая предрасположенность. К генам-кандидатам правомерно отнести гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Th2; гены иммунитета слизистых оболочек; гены легочной функции и др. [7]. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА, внимание привлекает ген хемокинового рецептора *CCR5*. Этот ген ответственен за направленную миграцию и выход из сосудистого русла в ткани иммунокомпетентных клеток [11]. Ген *CCR5* занимает около 6 тыс. пар нуклеотидов (п.н.) на хромосоме 3p21. Делеция 32 п.н. в кодирующей области гена *CCR5* (*del32CCR5*) приводит к трансляции укороченного варианта белка, не адгезирующегося на поверхности клеток [11]. По данным литературы известно, что нарушение функции рецептора *CCR5* в результате делеции 32 п.н. может выступать патогенетически значимым фактором в развитии заболеваний [13]. Сведения об ассоциации *CCR5del32* с риском заболевания БА немногочисленны и противоречивы [6, 9, 11].

В процессе изучения заболеваний с наследственной предрасположенностью очень важно определение фенотипических предикторов болезни. В качестве таких

фенотипических предикторов могут быть использованы конституциональные особенности человека, так как генетическая конституция может быть рассмотрена в виде предпосылки при формировании любой патологии человека. Данные о соотношении анатомических компонентов тела у больных БА и их родственников, можно использовать не только для определения влияния основных компонентов тела на появление БА, но и для обоснования подходов к её диагностике и профилактике.

Цель исследования: изучение роли полиморфных вариантов гена хемокинового рецептора *CCR5* и морфологической конституции больных БА и их родственников в формировании предрасположенности к данной патологии.

#### Материалы и методы

Исследование проведено на материале 62 русских семей больных БА (всего 232 чел.) жителей г. Красноярск. В каждой семье выделялся пробанд с верифицированной БА. В основную группу вошли 62 больных с БА и 170 их родственников I, II, III степени родства, в том числе 81 мужчина (34,9%) и 151 женщина (65,1%). Набор пробандов производился во время их лечения в пульмонологическом отделении МБУЗ ГКБ № 20. Родственники пробандов, больных БА, выявлялись путем активного посещения на дому с последующим комплексным обследованием в пульмонологическом отделении. Всеми больными подписывалось информационное согласие.

Среди всех родственников были выделены лица с БА, с другими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, атопический дерматит и др.) и здоровые. Медиана возраста пробандов составила 51,0 [43,0; 60,0] год, родственников с БА — 43,0 [22,0; 62,5] года, родственников с аллергическими заболеваниями — 28,0 [19,0; 36,8] лет и здоровых родственников — 28,0 [19,0; 40,0] лет. В дальнейшем, родственники с БА (28 чел.) были отнесены в группу пробандов. Критерии отбора в основную группу:

1. Наличие подтверждённого диагноза БА у пробанда;
2. Родственники пробанда с подтверждённым диагнозом БА;
3. Родственники пробанда с подтверждённым диагнозом других аллергических заболеваний;
4. Родственники пробанда без атопических заболеваний;
5. Место основного проживания — г. Красноярск;
6. Способность больного выполнять необходимые процедуры;
7. Согласие на исследование.

Критерии исключения:

1. Больные с неуточнённым диагнозом БА;
2. Больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (рак легких, туберкулёз, пневмония, ТЭЛА и др.);
3. Больные БА в сочетании с ХОБЛ;
4. Больные БА с тяжёлой сопутствующей и сочетанной патологией (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и др.);
5. Жители, проживающие вне г. Красноярска;
6. Пациенты, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при определении функции внешнего дыхания (ФВД).

Диагноз БА, степень тяжести и обострения устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА (GINA 2007) [2]. Диагноз атопического дерматита (АтД), крапивницы и аллергического ринита (АР) устанавливался на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [4].

Среди наблюдавшихся больных диагностированы следующие формы БА: аллергическая — у 73 (81,1%) чел. и неаллергическая — у 17 (18,9%) чел. По степени тяжести БА у 28 (31,1%) больных была легкой интермиттирующей, у 12 (13,3%) легкой персистирующей, у 34 (37,8%) средне-тяжелой и у 16 (17,8%) — тяжелой. Среди обследованных с легким обострением БА было 12 (13,3%), среднетяжелым — 49 (54,4%), тяжелым — 9 (10,0%), и не было обострения у 20 (22,2%) чел. Средний стаж болезни составил  $12,3 \pm 6,1$  лет.

Всем пробандам и их родственникам было проведено клиничко-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, оценка функции внешнего дыхания (ФВД), соматометрическое и молекулярно-генетические исследования.

С помощью молекулярно-генетических методов исследованы полиморфные варианты гена хемокинового рецептора *CCR5* (*CCR5delta32*). ДНК выделяли по стандартной методике из лейкоцитов периферической крови. Изучение полиморфных вариантов исследуемого гена проводили с

помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе [14].

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). При оценке полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR5* у больных БА и их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска ( $n = 263$ ), медиана возраста — 35,0 [29,0; 45,0] лет. Данные генотипирования предоставлены ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г.

Соматометрическое исследование проведено у членов 51 семьи больных БА. В соматометрическое исследование, помимо семей пробандов с БА, включены 89 пробандов, у которых отсутствовали клинические проявления БА и 180 их родственников I и II степени родства. Условиями для включения в данную контрольную группу были: отсутствие синдрома бронхиальной обструкции, нормальные показатели ФВД. Соматометрическое исследование больных БА и их родственников, а также лиц контрольной группы проводили по методу В.В. Бунака (1931) и И. Б. Галанта (1927) в модификации В.П. Чтецова с соавт. (1979) [8].

Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *CCR5* между группами оценивали посредством критерия  $\chi^2$ . В случае четырёхпольных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) [10]. Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле  $OШ = a/b \times d/c$ , где  $a$  и  $b$  — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и  $d$  и  $c$  — количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом [3]. Обработка антропологических данных проводилась с использованием пакета «Soty» [5]. В антропометрических исследованиях использован метод главных компонент [1]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка материала проводилась с использованием лицензионного пакетов прикладных программ «Excel», «Statistica for Windows 6.0» и «SPSS 13».

### Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования инсерционно-делеционного полиморфизма гена *CCR5* у целой выборки больных БА мы не выявили значимых отличий в распределении генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора *CCR5* от популяционного контроля.

Среди больных БА нами установлено повышение частоты носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю (II) ( $86,7 \pm 3,7\%$  и  $78,3 \pm 2,6\%$ ;  $p = 0,209$ ), явное снижение частоты встречаемости носителей гетерозиготного генотипа (ID) ( $13,3 \pm 3,5\%$  и  $21,3 \pm 2,5\%$ ;  $p = 0,092$ ) и отсутствие носителей редкого гомозиготного генотипа (DD) в сравнении с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CCR5 среди больных бронхиальной астмой и контрольной группы**

Генотипы	Контроль (n=263)		БА (n=90)	
	n	%±m	n	%±m
II	206	78,3±2,6	78	86,7±3,7
ID	56	21,3±2,5	12	13,3±3,5
DD	1	0,4±0,2	0	0
p	0,209			
Аллели: I	468	89,0±1,4	168	93,3±1,9
D	58	11,0±1,4	12	6,7±1,9
p*	0,111			
ОШ; 95% ДИ	0,576; 0,302-1,1			
Генотип II	206	78,3 ±2,6	78	86,7±3,6
Генотипы ID+DD	57	21,7 ±2,6	12	13,3±3,6
p*	0,092			
ОШ; 95% ДИ	1,799; 0,916-3,532			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Среди больных БА носители аллеля D гена CCR5 встречались в 1,6 раз реже, чем в группе контроля:  $6,7 \pm 1,9\%$  (12 чел.) и  $11,0 \pm 1,4\%$  (58 чел.) соответственно (ОШ =  $0,567[95\% \text{ ДИ } 0,302 - 1,1]$ ,  $p = 0,111$ ) (табл. 1).

В то же время, показаны существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену CCR5 у больных аллергической и неаллергической БА в сравнении с контролем (табл. 2).

Среди больных аллергической БА достоверно преобладал II генотип гена CCR5 по сравнению с лицами контрольной группы ( $90,4 \pm 3,5\%$  и  $78,3 \pm 2,6\%$ ; ОШ =  $0,383[95\% \text{ ДИ } 0,167 - 0,881]$ ,  $p = 0,019$ ) и больными неаллергической

БА ( $90,4 \pm 3,5\%$  и  $70,6 \pm 1,1\%$ ; ОШ =  $0,255[95\% \text{ ДИ } 0,069 - 0,936]$ ,  $p = 0,030$ ). Тогда как, у больных неаллергической БА повышена доля ID генотипа по сравнению с лицами контрольной группы ( $29,4 \pm 1,0\%$  и  $21,3 \pm 2,5\%$ ;  $p = 0,715$ ) и больными аллергической БА ( $29,4 \pm 1,0\%$  и  $9,6 \pm 3,3\%$ ; ОШ =  $0,255[95\% \text{ ДИ } 0,069 - 0,936]$ ,  $p = 0,030$ ) (табл. 2). У больных аллергической БА частота аллеля D была существенно ниже ( $4,8 \pm 1,8\%$  и  $11,0 \pm 1,4\%$ ; ОШ =  $0,406[95\% \text{ ДИ } 0,181 - 0,91]$ ,  $p = 0,026$ ), а у больных неаллергической БА – несколько выше, чем в популяционном контроле ( $14,7 \pm 6,0\%$  и  $11,0 \pm 1,4\%$ ; ОШ =  $1,391[95\% \text{ ДИ } 0,518 - 3,735]$ ,  $p = 0,572$ ). Однако достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей по гену CCR5 в группе больных неаллергической БА с популяционным контролем получено не было (табл. 2). Результаты нашего исследования согласуются с данными М.В. Флеминг с соавт. (2005) [6] и Р. Srivastava et al. (2003) [12], которые выявили ассоциацию CCR5del32 с низким риском формирования атопической БА. В то же время, наши данные не согласуются с результатами исследования И.А. Эткиной и соавт. (1999) [9]. Этими авторами было установлено преобладание мутантного аллеля в гене CCR5 в группе детей больных БА [9].

Анализ распределения генотипов полиморфизма гена CCR5 в выборке больных БА показал статистически значимую ассоциацию генотипа II с легким течением БА (табл. 3). Носителей генотипа II среди больных легкой БА было достоверно больше в сравнении с лицами контрольной группы ( $92,5 \pm 4,3\%$  и  $78,3 \pm 2,6\%$ ;  $p = 0,034$ ). Аллель I среди лиц с легкой астмой встречался также значимо чаще, чем в контроле ( $96,3 \pm 2,1\%$  и  $89,0 \pm 1,4\%$ ; ОШ =  $0,314[95\% \text{ ДИ } 0,096 - 1,028]$ ,  $p = 0,045$ ) (табл. 3). При этом, в группе больных БА, по мере нарастания степени тяжести заболевания прослеживалась тенденция к накоплению гетерозиготного генотипа ID и аллеля D (табл. 3). В исследованиях М.В. Флеминг с соавт. (2005) [6] и И.А. Эткиной с соавт. (1999) [9] указана такая же тенденция.

По результатам нашего исследования, статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR5 между контрольной группой, выборкой родственников пробандов I, II и III степени родства не получено (табл. 4).

Носители гетерозиготного генотипа (ID) и гомозиготного генотипа по редкому аллелю (DD) встречались несколько чаще среди родственников с признаками атопии ( $25,5 \pm 5,8\%$ ), чем в группе контроля ( $21,7 \pm 2,6\%$ ), но статистически достоверных различий между исследуемыми группами не получено (ОШ =  $1,234[95\% \text{ ДИ } 0,629-2,421]$ ,  $p = 0,593$ ). Носителей аллеля D в группе родственников с аллергией было также больше, чем в контроле ( $13,6 \pm 3,3\%$  и  $11,0 \pm 1,4\%$ ; ОШ =  $0,785[95\% \text{ ДИ } 0,427-1,443]$ ,  $p = 0,415$ ). Среди здоровых родственников носители генотипов ID и DD

**Распределение частот генотипов и аллелей гена CCR5 у больных бронхиальной астмой и контрольной группы**

Генотипы	Контрольная группа (n=263)		Аллергическая БА (n=73)		Неаллергическая БА (n=17)	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
II	206	78,3±2,6	66	90,4±3,5	12	70,6±1,1
ID	56	21,3±2,5	7	9,6±3,3	5	29,4±1,0
DD	1	0,4±0,2	-	-	-	-
p			0,064		0,715	
Аллели: I	468	89,0±1,4	139	95,2±1,8	29	85,3±6,0
D	58	11,0±1,4	7	4,8±1,8	5	14,7±6,0
p			0,026*		0,572	
ОШ; 95% ДИ			0,406; 0,181-0,91		1,391; 0,518-3,735	
Генотип II	206	78,3 ±2,6	66	90,4±3,4	12	70,6±1,0
Генотипы ID+DD	57	21,7 ±2,6	7	9,6±3,4	5	29,4±1,0
p			0,019*		0,545	
ОШ; 95% ДИ			0,383; 0,167-0,881		1,506; 0,509-4,451	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

Таблица 2

**Таблица 3**  
**Распределение генотипов и частот аллелей гена CCR5 среди больных бронхиальной астмой разной степени тяжести и контрольной группы**

Генотипы	Контроль (n=263) %±m (n)	Легкая БА (n=40) %±m (n)	Средняя БА (n=34) %±m (n)	Тяжелая БА (n=16) %±m (n)
II	78,3±2,6 (206)	92,5±4,3 (37)	82,4±6,6 (28)	81,3±9,8 (13)
ID	21,3±2,5 (56)	7,5±4,0 (3)	17,6±6,4 (6)	18,7±9,6 (3)
DD	0,4±0,2 (1)	-	-	-
p		0,110	0,826	0,940
Аллели				
I	89,0±1,4 (468)	96,3±2,2 (77)	91,2±3,5 (62)	90,6±5,2 (29)
D	11,0±1,4 (58)	3,7±1,9 (3)	8,8±3,3 (6)	9,4±5,0 (3)
p		0,045*	0,682	1,0
ОШ, 95%ДИ		0,314; 0,096-1,028	0,781; 0,323-1,885	0,835; 0,247-2,826
Генотип II	78,3 ±2,6 (206)	92,5±4,3 (37)	82,4±6,6 (28)	81,3±9,8 (13)
Генотипы ID+DD	21,7 ±2,5 (57)	7,5±4,0 (3)	17,6±6,4 (6)	18,7±9,6 (3)
p		0,034*	0,663	1,0
ОШ; 95%ДИ		0,293; 0,087-0,985	0,774; 0,306-1,961	0,834; 0,23-3,027

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

**Таблица 4**  
**Распределение частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена CCR5 среди родственников больных бронхиальной астмой**

Генотипы	Контроль %±m (n=263)	Родственники с др. проявлениями аллергии %±m (n=55)	Здоровые родственники %±m (n=87)
II	78,3±2,6 (206)	74,5±5,9 (41)	85,1±3,8 (74)
ID	21,3±2,5 (56)	23,6±5,7 (13)	13,8±3,6 (12)
DD	0,4±0,2 (1)	1,8±0,6 (1)	1,1±0,3 (1)
p		0,429	0,230
Аллели: I			
I	89,0±1,4 (468)	86,4±3,3 (95)	92,0±2,1 (160)
D	11,0±1,4 (58)	13,6±3,3 (15)	8,0 ±2,1 (14)
p		0,415	0,314
ОШ; 95% ДИ		0,785; 0,427-1,443	0,706; 0,383-1,30
Генотип II	78,3±2,6 (206)	74,5±5,4 (41)	85,1±3,8 (74)
Генотипы ID+DD	21,7±2,6 (57)	25,5±5,4 (14)	14,9±3,8 (13)
p		0,593	0,216
ОШ; 95% ДИ		1,234; 0,629-2,421	1,575; 0,815-3,042

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

встречались реже (14,9 ± 3,8%), чем в контрольной группе (21,7 ± 2,6%), но статистически достоверных различий между исследуемыми группами также не получено (ОШ = 1,575[95% ДИ 0,815-3,042], p = 0,216). В группе здоровых родственников и в контрольной группе частота гомозиготного генотипа II достигала 85,1 ± 3,8% и 78,3 ± 2,6%, соответственно. Отмечено, что носителей аллеля D в группе здоровых родственников было значительно меньше в сравнении с контролем (8,0 ± 2,1% и 11,0 ± 1,4%; ОШ = 0,706[95% ДИ 0,383-1,30], p = 0,314).

Нами оценены конституционально-морфологические фенотипы больных БА и их родственников с применением факторного анализа. Для этого была составлена корреляционная матрица антропометрических показателей и для них выделены коэффициенты средней и высокой силы корреляции (r>0,6). Анализ корреляционной матрицы в группе больных БА показал определенную композиционную структуру трех главных компонент. Первая главная компонента, забирающая на себя максимальную долю изменчивости исходных признаков, отражала жировой компонент веса тела; вторая главная компонента, отражала мышечный компонент веса тела; третья главная компонента, несущая на себе наименьший вклад в общую дисперсию системы признаков, отражала костный компонент веса тела. У родственников с аллергическими заболеваниями пробандов БА порядок расположения трех главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию иной: первая главная компонента – мышечный компонент веса тела, вторая главная компонента – костный компонент веса тела, третья главная компонента – жировой компонент веса тела. В группе здоровых родственников пробандов с БА первая главная компонента – жировой компонент веса тела, вторая главная компонента – костный компонент веса тела, третья главная компонента – мышечный компонент веса тела. В контрольной группе порядок расположения трех главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию был следующим: первая главная компонента – мышечный компонент веса тела, вторая главная компонента – жировой компонент веса тела, третья главная компонента – костный компонент веса тела.

В результате многофакторного анализа антропометрических признаков мы отметили, что больные БА отличаются от лиц контрольной группы преимущественным накоплением жирового компонента веса тела. В группе здоровых родственников также преобладал жировой компонент веса тела. Мышечный компонент веса тела преобладал в группе родственников с аллергическими заболеваниями и в контрольной группе.

В нашем исследовании проведен многомерный статистический анализ антропологических показателей у больных БА в зависимости от генотипов полиморфизма гена CCR5. Для этих антропометрических показателей выделены коэффициенты корреляции средней и высокой силы (r>0,6). Порядок расположения главных компонент по наибольшему вкладу в общую дисперсию больных БА, носителей различных генотипов полиморфизма гена CCR5 был следующий: первая главная компонента – жировой компонент веса тела, вторая главная компонента – мышечный компонент веса тела, третья главная компонента – костный компонент веса тела. В целом, у больных БА большее количество корреляционных связей относилось к жировому компоненту веса

тела. В то же время, учитывая, что нами выявлена ассоциация аллергической БА с генотипом II гена хемокинового рецептора CCR5, есть основание считать, что жировой дизморфизм является фактором, способствующим проявлению полиморфизма гена, ответственного за развитие аллергической БА. Преобладание жирового компонента веса тела можно рассматривать как фенотипический предиктор развития аллергической БА, ассоциированной с генотипом II гена хемокинового рецептора CCR5.

Таким образом, в нашем исследовании впервые описан полиморфизм гена CCR5 в семьях больных БА жителей г. Красноярска. При изучении вклада полиморфизма гена CCR5 мы установили ассоциацию с развитием аллергической БА в семьях. Впервые оценены соматометрические особенности больных БА, их родственников и определена связь между морфологической конституцией больных БА и их генотипами. Выявление молекулярно-генетических маркеров с учетом морфологических признаков в семьях больных БА позволит использовать их для выявления групп риска по БА и проводить адекватно профилактику данного заболевания.

#### FEATURES OF POLYMORPHISM OF GENE CCR5 CHEMOKINE RECEPTOR AND MORPHOLOGICAL CONSTITUTION IN PATIENTS WITH ASTHMA AND THEIR FAMILIES

I. I. Cherkashina<sup>1</sup>, S. J. Nikulina<sup>1</sup>, V. N. Maksimov<sup>2</sup>, M. I. Voivoda<sup>2</sup>, V. A. Shestovitsky<sup>1</sup>, V. A. Chupakhina<sup>1</sup>, A. V. Razvodovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; <sup>2</sup>Scientific Research Institute for Therapy Division of Russian Academy of Medical Sciences; <sup>3</sup>City hospital № 6.

**Abstract.** It was studied the distribution of genotypes and alleles of the gene CCR5 chemokine receptor and constitutionally-morphological phenotypes in the group of patients with asthma, their relatives, and in the group of healthy controls. The study was conducted on the material of 62 Russian families of patients with bronchial asthma (total 232 people) citizens of city Krasnoyarsk. It was found that the polymorphism gene CCR5 chemokine receptor in the coding area is associated with allergic asthma and is an important component of genetic predisposition to asthma. In patients with bronchial asthma, the greatest number of correlation refers to the fat component of body weight. Taking into account that we have found the association of asthma with genotype II gene CCR5, there is a reason to believe that fat dimorphism is a factor contributing to polymorphism of the gene responsible for the development of allergic asthma.

**Key words:** asthma, gene polymorphism, gene CCR5 chemokine receptor, morphological constitution.

#### Литература

1. Беспалько И. Г. Факторно-аналитическая типология телосложения. Новости спортивной и медицинской антро-

пологии: сб. науч. тр. — М., 1991. — № 7. — С. 39-40.

2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 107 с.

3. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 351 с.

4. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Под ред. Р. М. Хаитова. — М.: Инсофт, 2000. — 119 с.

5. Олейников Б. В., Горячев В. Н., Сапожников В. А. и др. Пакет «Soty» для антропометрических исследований // Актуальные вопросы биологии. — Красноярск, 1994. — 86 с.

6. Флеминг М. В., Ледовская Н. Н., Гервас П. А. и др. Ассоциация полиморфизма гена CCR5 с риском заболевания бронхиальной астмой: матер. 6-го конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». — Томск, 2005. — С. 27.

7. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н. и др. Генетика бронхиальной астмы // Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В. П. Пузырев, Л. М. Огородова. — М.: Издательский холдинг «Атмосфера». — 2010. — С. 78-104.

8. Чтецов В. П., Уткина М. И., Лутовинова Н. Ю. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин // Вопросы антропологии. — 1979. — № 60. — С. 3-14.

9. Эткина И. А., Хуснутдинова Э. К., Карунас А. С. и др. Генетические аспекты бронхиальной астмы у детей // Здравоохранение Башкортостана. — 1999. — № 6. — С. 69-80.

10. Bland J. M., Altman D. G. Statistics notes // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. №7247. — P. 1468.

11. Cambadiere C., Ahuja S. K., Tiffany H. L. et al. Cloning and functional expression of CC CCR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , and RANTES // J. Leukoc. Biol. — 1996. — Vol. 60. — P. 147-152.

12. Srivastava P., Helms P. J., Stevart D. et al. Association of CCR5del32 with reduced risk of childhood but not adult asthma // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 222-226.

13. van Deventer H. W., O'Connor W. J., Brickey W. J. et al. CC chemokine receptor 5 on stromal cells promotes pulmonary metastasis // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 3374-3379.

14. Yudin N. S., Vinogradov S. V., Potapova T. A. et al. Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia // Human Genetics. — 1998. — Vol. 102, № 6. — P. 695-698.

#### Сведения об авторах

Черкашина Ирина Ивановна — г. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: cherkashina@list.ru.

Никulina Светлана Юрьевна — г. м. н., проф., проректор по учебной работе, зав. каф. внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: nikulina@mail.ru.

Максимов Владимир Николаевич — г. м. н., старший научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН; e-mail: medik11@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович — г. м. н., проф., директор НИИ терапии СО РАМН; e-mail: Mvoevola@ya.ru.

Шестовицкий Владимир Андреевич — г. м. н., проф. каф. терапии ИПО КрасГМУ; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru.

Чупахина Вера Александровна — к. м. н., доцент каф. терапии ИПО КрасГМУ; e-mail: verachupahina@mail.ru.

Разводовская Анастасия Владимировна — врач МБУЗ ГП № 6, г. Красноярск; e-mail: asenochek@bk.ru.

© МАРТЫНОВА Е. А., ШЕСТЕРНЯ П. А., НИКУЛИНА С. Ю.

УДК 616.127-005.8:575.174.015.3

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ШЕСТОЙ ХРОМОСОМЫ С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Е. А. Мартынова, П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,  
зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

**Резюме.** Проведен анализ взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs619203* (6q22) гена *ROS1* и *rs499818* (6p24.1) с развитием инфаркта миокарда (ИМ). Группа больных ИМ ( $n=243$ ) и группа контроля ( $n=280$ ) статистически не различались по полу, возрасту, наличию в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, избыточной массы тела и ожирения, абдоминального типа ожирения и курения. Выявлена статистически значимая ассоциация генотипа *CC rs619203* (6q22) гена *ROS1* с развитием ИМ как в общей группе, так и при раздельном гендерном анализе и наличием отягощенной наследственности. Генотип *CC rs619203* (6q22) гена *ROS1* можно рассматривать как генетический предиктор ИМ, независимый как от «традиционных» факторов риска, так и от наличия отягощенного семейного анамнеза.  
**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, 6 хромосома, однонуклеотидный полиморфизм, *rs619203*, *rs499818*, отягощенная наследственность.

В большинстве экономически развитых стран, несмотря на существенные успехи по снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), в первую очередь за счет широкого внедрения в практику инвазивных вмешательств, проведения ранней реваскуляризации и агрессивной антитромбоцитарной терапии, заболеваемость ИБС остается практически на прежнем уровне [10, 13]. Огромное социально-экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний обуславливает пристальное внимание к мероприятиям по их первичной профилактике [1, 3, 5].

Улучшение первичной профилактики основывается как на внедрении широкого спектра административных и организационных мер со стороны государства, так и разработку новых возможностей в стратификации риска. Определение целевой группы для проведения первичной профилактики является важным условием для решения задачи по снижению заболеваемости. Одним из перспективных направлений научных изысканий является поиск генетических предикторов заболевания. Существенным преимуществом характеристик генотипа человека по сравнению с традиционными факторами риска является их неизменность в течение жизни. Изучение генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний определено как одно из приоритетных направлений научных исследований [4].

Настоящий переворот в изучении генетики ИБС и ИМ произвели данные полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Study-GWAS), выявивших участки генома, взаимосвязь которых с развитием ИБС и ИМ не вызывает сомнений, но механизм реализации их эффекта остается неизвестным до настоящего времени. В течение пяти лет, прошедших после публикации результатов первых GWAS (2007), открыты несколько десятков однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с развитием ИБС и ИМ [6, 11, 12]. Взаимосвязь с развитием ИМ выявлена для некоторых ОНП, расположенных на 6

хромосоме генотипа человека.

— *rs619203*, расположенный на длинном плече 6 хромосомы (локус 6q22), входит в состав гена, кодирующего синтез белка — рецептора тирозин киназы (*ROS1*). Ассоциация с развитием ИБС и ИМ подтверждена в ряде исследований [8, 14].

— *rs499818*, расположенный на коротком плече 6 хромосомы (локус 6p24.1). На сегодняшний день известно, что *rs499818* не входит в структуру ни одного изученного гена, но его взаимосвязь с ИМ и ИБС показана в ряде исследований [7, 9].

Целью нашей работы было изучить взаимосвязь двух ОНП, расположенных на шестой хромосоме — *rs619203* (6q22) и *rs499818* (6p24.1), с риском развития ИМ в сибирской популяции.

### Материалы и методы

В исследование включались больные ИМ, госпитализированные в кардиологический центр МБУЗ «Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона» г. Красноярска, удовлетворяющие критериям включения. Критериями включения были:

- 1) верифицированный на основании клинической картины, данных ЭКГ и исследования маркеров некроза миокарда диагноз ИМ, согласно критериям ВНОК (2007) и ЕОК (2006);
- 2) мужчины и женщины в возрасте  $\leq 65$  лет;
- 3) европеоидная раса;
- 4) наличие подписанного информированного согласия пациента.

Научное исследование одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 11/2008 от 26.11.2008 г.).

Всего в исследование за период с 01.01.2009 по 30.06.2010 гг. было включено 243 больных ИМ (192 мужчин и 51 женщина) в возрасте от 28 до 65 лет (средний возраст —  $54,14 \pm 6,79$  лет; квартили 25%, 50%, 75% = 50,0/55,0/60,0

соответственно). Группу контроля составили 280 человек (221 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст –  $54,64 \pm 9,34$  лет; квартили 25%, 50%, 75% =  $48,8/56,2/62,5$  соответственно). Группы статистически не различались по возрасту ( $p=0,084$ ).

Контрольная группа была сформирована на основе популяционной выборки г. Новосибирска (9397 человек), выполненной в рамках международного проекта HAPIEE. Программа обследования всех участников включала: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес, окружность талии), анамнез курения, исследование уровня общего холестерина, семейный анамнез ИБС, 12-канальную ЭКГ покоя. Наличие ИБС исключалось на основании стандартного эпидемиологического вопроса Rose (1977).

Группа больных ИМ статистически значимо не отличалась от контрольной группы по таким общепризнанным факторам риска ИБС, как: наличие артериальной гипертензии ( $p=0,198$ ), сахарного диабета ( $p=0,117$ ), гиперхолестеринемии ( $p=0,163$ ), избыточной массы тела и ожирения ( $p=0,439$ ), абдоминального типа ожирения ( $p=0,760$ ), анамнезу курения ( $p=0,590$ ). Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне общего холестерина крови больше 5,0 ммоль/л. При определении избыточной массы тела и ожирения нами использовалась классификация ВОЗ, основанная на вычислении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Quetelet ( $\text{масса(кг)}/\text{рост(м)}^2$ ). Нормальной принималась масса тела при ИМТ = 18,5-24,9, избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ = 25,0-29,9, ожирение – при ИМТ  $\geq 30$ . Абдоминальный тип ожирения определялся при окружности талии превышающей 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Исследуемая группа и группа контроля статистически значимо различались отягощенностью по ИБС ( $p=0,004$ ). Семейный анамнез был известен у 225 человек в группе ИМ и 277 человек в группе контроля. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе AB 7900HT. В исследовании изучались два ОНП, расположенные на шестой хромосоме *rs1619203* (6q22), *rs499818* (6p24.1).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\sigma$ ). Значимость различий качественных признаков в группах

Таблица 1

## Сравнительная характеристика исследуемых групп

Признаки		ИМ (n=243)	Контроль (n=280)	Значение p
		абс. (%)	абс. (%)	
Пол	Мужской	192 (79%)	221 (78,9%)	0,981
	Женский	51 (21%)	59 (21,1%)	
Масса тела (ИМТ)	ИМТ 18,5-24,9	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,734
	ИМТ 25-29,9	112 (46,1%)	127 (45,4%)	
	ИМТ $\geq 30$	70 (28,8%)	77 (27,5%)	
Избыточная масса тела и ожирение	Нет ИМТ 18,5-24,9	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,439
	Да ИМТ $\geq 25$	182 (74,9%)	204 (72,9%)	
Абдоминальный тип ожирения		144 (59,3%)	151 (53,9%)	0,760
Анамнез курения	Нет	60 (24,7%)	75 (26,8%)	0,590
	Да	158 (65%)	172 (61,4%)	
	В прошлом	21 (8,6%)	30 (10,7%)	
Гипертоническая болезнь в анамнезе		177 (72,8%)	193 (68,9%)	0,198
Сахарный диабет в анамнезе		28 (11,5%)	46 (16,4%)	0,117
Гиперхолестеринемия		155 (63,8%)	208 (74,3%)	0,163
Отягощенная наследственность по ИБС		96 (42,7%)	84 (30,3%)	0,004

наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Для оценки риска развития инфаркта миокарда по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с расчетом доверительных интервалов.

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлена ассоциация ОНП *rs619203* (6q22) гена ROS1c развитием ИМ. При анализе распределения частот генотипа CC *rs619203* выявлены статистически значимые различия между группами ИМ и контроля. Так, носителей генотипа CC *rs619203* в исследуемой группе было 13,6%, в контрольной группе – 4,7% ( $p=0,003$ ).

При раздельном гендерном анализе статистически значимые различия по *rs619203* между группами ИМ и контроля ОНП сохранялись. У мужчин и у женщин так же, как и в общей группе, генотип CC *rs619203* ассоциировался с инфарктом миокарда. Данные представлены в табл. 2. Группы ИМ и контроля по генотипам ОНП *rs499818* статистически значимо не различались ни в общей группе, ни с учетом половых различий.

Выявлено, что у носителей генотипа *CC rs619203* риск развития ИМ был втрое больше, чем у носителей аллеля G – генотипы CG или GG (ОШ = 3,18; 95% ДИ = 1,60-6,33).

Полученные данные не противоречат результатам работы В. Н. Максимова с соавт. (2012), в которой было показано протективное значение аллеля G *rs619203* (ОШ = 0,67; 95% ДИ 0,47-0,96). У носителей генотипа *CC* отмечался более высокий уровень триглицеридов и меньшие значения ЛПВП [2]. В доступной литературе нами не найдено ни одной работы, изучавшей взаимосвязь данных генетических маркеров с отягощенной наследственностью.

Учитывая, что исходно группы ИМ и контроля различались по отягощенному семейному анамнезу ИБС, мы провели отдельный анализ у лиц с отягощенной наследственностью и без семейного анамнеза по ИБС. Риск развития ИМ у носителей генотипа *CC rs619203* был сопоставим как у лиц без семейного анамнеза ИБС (ОШ = 3,22; 95% ДИ = 1,49-6,97), так и в группе с отягощенной наследственностью по ИБС (ОШ = 3,54; 95% ДИ = 1,57-7,98).

Таким образом, в результате нашей работы доказана независимая предикторная роль ОНП *rs619203* локуса 6q22 в развитии ИМ вне зависимости от наличия традиционных факторов риска, в т.ч. и отягощенной наследственности. Современные возможности быстрого секвенирования до 50 билионов ОНП в сутки открывают новые перспективы для использования на практике информации о генотипе человека в индивидуальной оценке риска развития заболевания [15].

#### ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF 6 CHROMOSOME WITH MYOCARDIAL INFARCTION

E. A. Martynova, P. A. Shesternya, S. Yu. Nikulina  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The analysis of the relationship of nucleotide polymorphisms (SNPs) *rs619203* (6q22) gene *ROS1* and *rs499818* (6p24.1) with myocardial infarction (MI). The group of patients with MI (n = 243) and control group (n = 280) was not statistically different by gender, age, history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, overweight and obesity, abdominal type of obesity and smoking. It was revealed statistically significant association of genotype *CC rs619203* (6q22) gene *ROS1* with the development of MI as in the main group, and in the separate gender analysis and the presence of family history. *CC* genotype *rs619203* (6q22) gene *ROS1* can be considered as a genetic predictor of myocardial infarction, independent from both the "traditional" risk factors, and the availability of family history.

**Key words:** myocardial infarction, 6 chromosome, nucleotide polymorphisms, *rs619203*, *rs499818*, family history.

#### Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика. Российские рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6, Приложение 2. – С. 1-64.
2. Максимов В. Н., Куликов И. В., Орлов П. С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции // Вестник РАМН. – 2012. – № 5. – С. 24-29.

Таблица 2

#### Распределение частот генотипов *rs619203* в общей группе и при разделении по полу

Показатель	Генотипы <i>rs619203</i>			
	GG	CG	CC	Аллель С (CC+CG)
ИМ (общая группа)	118 (50,0%)	86 (36,4%)	32 (13,6%)	118 (50,0%)
Контроль (общая группа)	138 (54,1%)	105 (41,2%)	12 (4,7%)	117 (45,9%)
p	0,361	0,187	0,003	0,361
ОШ (CC/ CG+GG), 95% ДИ	3,18 (1,60-6,33)			
ИМ (мужчины)	87 (46,8%)	73 (39,2%)	26 (14,0%)	99 (53,2%)
Контроль (мужчины)	111 (55,8%)	77 (38,7%)	11 (5,5%)	88 (44,2%)
p	0,077	0,274	0,005	0,077
ОШ (CC/ CG+GG), 95% ДИ	2,78 (1,33-5,80)			
ИМ (женщины)	31 (62,0%)	13 (26,0%)	6 (12,0%)	19 (38,0%)
Контроль (женщины)	27 (48,2%)	28 (50,0%)	1 (1,8%)	29 (51,8%)
p	0,155	0,011	0,035	0,155
ОШ (CC/ CG+GG), 95% ДИ	7,50 (0,87-64,63)			

3. Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 4-9.

4. Постановление президиума РАМН. Развитие научных исследований и научной инфраструктуры в рамках задач платформы «Сердечно-сосудистые заболевания» // Вестник РАМН. – 2012. – № 5. – С. 14-15.

5. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 97, № 5. – С. 6-11.

6. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease // Nature Genetics. – 2012. – Vol. 45, № 1. – P. 25-33.

7. Franceschini N., Carty C., Buzkova P. et al. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study // Circ Cardiovasc Genet. – 2011. – Vol. 4, № 6. – P. 661-672.

8. Horne B.D., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study // American Heart J. – 2007. – Vol. 154, № 5. – P. 969-975.

9. Larson M. G., Atwood L. D., Benjamin E. J. et al. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes // BMC Med Genet. – 2007. – № 8, Suppl 1. – S5.

10. Perk J., Backer G. D., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

(constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.

11. Prins B. P., Lagou V., Asselbergs F. W. et al. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 225, № 1. — P. 1-10.

12. Roberts R., Stewart A.F. Genetics of coronary artery disease in the 21st century // Clin. Cardiol. — 2012. — Vol. 35, № 9. — P. 536-540.

13. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. — 2012. — Vol. 125. — P. 2-220.

14. Shiffman D., Ellis S. G., Rowland C. M. et al. Identification

of four gene variants associated with myocardial infarction // Am. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 77, № 4. — P. 596-605.

15. Ware J. S., Roberts A. M., Cook S. A. Next generation sequencing for clinical diagnostics and personalized medicine: implications for the next generation cardiologist // Heart. — 2012. — Vol. 98, № 4. — P. 276-281.

#### Сведения об авторах

Мартынова Елена Андреевна — аспирант каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: tlienamore@mail.ru.

Шестерня Павел Анатольевич — к. м. н., доцент каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: shesternya75@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru.

© АКСЕНОВА Т. А., ГОРБУНОВ В. В.

УДК 616.12-008.331.1

## РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т. А. Аксенова, В. В. Горбунов

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,  
ректор — д. м. н., проф. А. В. Говорин; кафедра пропедевтики внутренних болезней,  
зав. — д. м. н., проф. В. В. Горбунов.

**Резюме.** Обследовано 114 пациентов с гипертонической болезнью 1-2-й стадии. Всем пациентам проводилось исследование вазомоторной функции эндотелия, определение количества десквамированных эндотелиоцитов по методу J. Hladovcs, эхокардиография с исследованием индекса массы миокарда левого желудочка. Определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли проведено по модифицированной методике R. Henkin. У 75 больных обнаружен высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, у 39 — нормальный. У больных с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли наблюдалась более выраженная дисфункция эндотелия и большая частота встречаемости гипертрофии левого желудочка.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, дисфункция эндотелия, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — серьезный независимый прогностический фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. На сегодняшний день формирование ГЛЖ рассматривается как компенсаторный механизм, состоящий в ремоделировании миокарда в ответ на перегрузку левого желудочка и направленный на поддержание в этих условиях достаточной насосной функции сердца. Современные исследования продемонстрировали, что воздействие механических стимулов на миокард вызывает целый каскад последовательно возникающих изменений на нейрогуморальном и молекулярном уровнях [12, 13]. Имеются данные о взаимосвязи гипертрофии левого желудочка и дисфункции эндотелия [14], более частом развитии ГЛЖ у пациентов с повышенным употреблением поваренной соли [6]. Исследования позволили отнести к стимуляторам гипертрофии миокарда эндотелин-1, который, участвует в реализации гипертрофического ответа на гемодинамические стимулы [8]. У пациентов с ГЛЖ, развившейся на фоне резистентной артериальной гипертензии, выявлены изменения цитокинового статуса и признаки

неспецифического воспаления [5]. Внимание исследователей к данным фактам продиктовано тем, что изменения миокарда при ГЛЖ лишь отчасти могут быть объяснены с позиций увеличения гемодинамической нагрузки. Не исследовалось сочетанное влияние эндотелиальной дисфункции и повышенной вкусовой чувствительности к поваренной соли на процессы формирования ГЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью.

Цель нашего исследования: выявить влияние нарушений вазомоторной функции эндотелия и повышения вкусовой чувствительности к поваренной соли на процесс развития ГЛЖ у больных гипертонической болезнью 1-2 стадии

#### Материалы и методы

Обследовано 114 пациентов с гипертонической болезнью 1-2 стадии. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, 3 стадия гипертонической болезни, нарушение функции печени, почек, щитовидной железы, беременность. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, все обследованные подписали добровольное информированное

согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО ЧГМА (протокол № 44 от 9 ноября 2012 года).

Проводилось общеклиническое обследование с изучением факторов риска артериальной гипертензии. Изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) проведено путем последовательного нанесения на переднюю треть языка различных концентраций поваренной соли: 0,04%, 0,08%, 0,12%, 0,16%, 0,2%, 0,24%, 0,28%, 0,32%, 0,36,% и 0,4%. Порогом вкусовой чувствительности считалась та минимальная концентрация, при пробе которой обследуемый ощущал вкус соли. По литературным данным, средним ПВЧПС является 0,16% раствор хлорида натрия [6]. Превышающие его концентрации считаются высоким ПВЧПС и в настоящее время рассматриваются как дополнительный фактор риска артериальной гипертензии. Нами применялась модифицированная методика R. Henkin, в оригинальной методике применяется последовательное увеличение концентрации соли с 0,0025% до 5,12%, при этом в каждой последующей пробе концентрация соли увеличивалась в 2 раза [9]. Однако проведенные нами серии наблюдений показали, что никто из испытуемых не ощущал вкус соли в концентрации 0,04% и все ощущали в концентрации 0,4%. Исходя из среднего порога вкусовой чувствительности, составляющего 0,16% раствор хлорида натрия, мы применили последовательное изменение концентрации в каждой последующей порции на 0,04%, получив приведенные выше значения. В определении ПВЧПС участвовала контрольная группа из 26 здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту.

Эхокардиографию проводили на аппарате экспертного класса «Vivid-3» (Германия) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка [7]. За ГЛЖ принимали значения этого показателя более 124 г/м<sup>2</sup> для мужчин и 109 г/м<sup>2</sup> для женщин [2].

Количество десквамированных эндотелиоцитов определяли по методу J. Hladovec [10]. Исследование сосудодвигательной функции эндотелия проводили с помощью ультразвукового аппарата "Voluson-730" (США). Проводились пробы с нитроглицерином и реактивной гиперемией [3]. Оценивались диаметр плечевой артерии, толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) на плечевой артерии, потокзависимая вазодилатация равная отношению диаметра плечевой артерии в течение пробы с реактивной гиперемией к ее диаметру в покое (ПЗВД), нитроглицеринзависимая вазодилатация, равная отношению диаметра плечевой артерии в течение пробы с нитроглицерином к ее диаметру в покое (НЗВД). Исходное напряжение сдвига на эндотелий ( $\tau_0$ ), вычисляли по формуле:  $\tau_0 = 4\eta V/D$ , где  $\eta$  – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз);  $V$  – исходная скорость кровотока;  $D$  – исходный диаметр плечевой артерии. Напряжение сдвига на эндотелий при реактивной гиперемии ( $\tau_1$ ) вычисляли по формуле:  $\tau_1 = 4\eta V_1/D_1$ , где  $V_1$  и  $D_1$  – скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в первые секунды реактивной гиперемии.

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига ( $K$ ) вычисляли по формуле:  $K = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_1)$ ,

где  $\Delta \tau$  – изменение напряжения сдвига,  $\Delta D$  – соответствующее изменение диаметра плечевой артерии [3].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различий между двумя группами применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения дискретных величин использовался критерий  $\chi$ -квадрат, при необходимости вводилась поправка Йейтса на непрерывность. Корреляционный анализ выполнен с использованием гамма-корреляции, поскольку проводилось сравнение количественного и качественного признаков. Независимый характер связи изученных клинико-инструментальных показателей с развитием ГЛЖ оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . В таблицах и тексте данные приведены в виде медианы, 25 и 75 процентилей.

#### Результаты и обсуждение

У 75 (65,8%) обследованных больных гипертонической болезнью выявлен высокий ПВЧПС, у 39 (34,2%) человек – нормальный ПВЧПС. У здоровых лиц без артериальной гипертензии распределение по данному признаку было иным: высокий ПВЧПС определялся у 8 (30,8%) человек, нормальный – у 18 (69,2%) человек,  $p = 0,00001$ . Интересным представляется факт, что у 57,7% больных с высоким ПВЧПС выявлена ГЛЖ, у пациентов с нормальным ПВЧПС ГЛЖ определялась в 30,7% случаев,  $p = 0,001$ . Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между ПВЧПС и наличием ГЛЖ ( $\gamma = 0,24$ ,  $p = 0,01$ ). Полученные результаты сопоставимы с данными О. Б. Поселюгиной [6], однако нами изучена группа больных гипертонической болезнью без ассоциированных заболеваний.

При проведении пробы с реактивной гиперемией показатель потокзависимой вазодилатации (ПЗВД), отражающий расширение плечевой артерии был ниже на 4,4% в группе с высоким ПВЧПС ( $p = 0,018$ ), данные представлены в табл. 1. Нормальным считается расширение плечевой артерии в момент реактивной гиперемии на 10% диаметра и более, меньшее расширение или парадоксальное сужение свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия [3]. У пациентов с высоким ПВЧПС расширение плечевой артерии менее 10% при реактивной гиперемии выявлено в 49,3% (37 чел.), с нормальным – 33,3% (13 чел.),  $p = 0,021$ . Парадоксальный спазм наблюдался в 22,7% (17 чел.) у пациентов с высоким и в 2,6% (1 чел.) у пациентов с нормальным ПВЧПС,  $p = 0,00001$ . Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между потокзависимой вазодилатацией и ПВЧПС ( $\gamma = -0,27$ ,  $p = 0,0039$ ).

Таблица 1  
**Показатели функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (Ме; 25 и 75 процентиля)**

	Больные с высоким ПВЧПС (n=75)	Больные с нормальным ПВЧПС (n=39)	p
ТИМ, мм	0,60 (0,46; 0,69)	0,44 (0,33; 0,60)	0,041
ПЗВД, %	9,30 (0,0; 16,6)	13,90 (8,30; 21,05)	0,018
НЗВД, %	15,20 (8,10; 22,00)	15,70 (9,60; 26,9)	0,20
$\tau_0$ , дин/см <sup>2</sup>	3,30 (2,34; 4,34)	2,89 (1,92; 3,76)	0,136
$\tau_1$ , дин/см <sup>2</sup>	3,92 (2,65; 4,90)	3,12 (2,52; 4,30)	0,018
ЧПАНС, усл. ед.	-0,05 (-1,39; 0,45)	0,34 (-0,34; 1,19)	0,008
ДЭ, 10 <sup>4</sup> л	8,0 (6,5; 10,0)	6,5 (4,0; 8,0)	0,0005

Примечание: ТИМ – толщина комплекса интима-медиа на плечевой артерии, ПЗВД – потокзависимая вазодилатация, НЗВД – нитроглицеринзависимая вазодилатация,  $\tau_0$  – напряжение сдвига исходное,  $\tau_1$  – напряжение сдвига при реактивной гиперемии, ЧПАНС – чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига, ДЭ – десквамированные эндотелиоциты.

Течение крови вдоль стенок артерии обуславливает появление напряжения сдвига (НС), величина которого зависит от вязкости крови, изменений диаметра плечевой артерии и скорости кровотока. Повышение напряжения сдвига (НС) свидетельствует о дисфункции эндотелия [3]. Напряжение сдвига при реактивной гиперемии у больных с высоким ПВЧПС было выше на 20,4% по сравнению с пациентами с нормальной сольчувствительностью ( $p=0,018$ ). Наблюдалась прямая взаимосвязь ПВЧПС и напряжения сдвига при реактивной гиперемии ( $\gamma=0,24$ ,  $p=0,012$ ). Различий в расширении плечевой артерии после приема нитроглицерина в исследуемых группах не выявлено.

Коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (ЧПАНС) является показателем, определяющим, насколько идеальна регуляция диаметра артерии по напряжению сдвига и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда. Чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии. Нулевое или отрицательное значение коэффициента ЧПАНС свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига – то есть о максимально выраженной дисфункции эндотелия [3]. У пациентов с высоким ПВЧПС медиана коэффициента ЧПАНС представлена отрицательными значениями, при нормальном ПВЧПС медиана ЧПАНС была положительной, данные представлены в табл. 1 ( $p=0,008$ ). Учитывая большую вариабельность показателей коэффициента ЧПАНС, мы проанализировали количество пациентов с отрицательными значениями этого показателя в каждой из групп. В группе больных с высоким ПВЧПС коэффициент ЧПАНС был отрицательным у 35 больных (46,7%), в группе больных с нормальным ПВЧПС отрицательные значения зарегистрированы у 11 человек (28,2%)  $p=0,0055$ . Наблюдалась отрицательная корреляция ЧПАНС и вкусовой чувствительности к поваренной соли ( $\gamma= -0,30$ ;  $p=0,012$ ).

В литературе имеются данные о повышении скорости артериолярного кровотока у больных гипертонией, потребляющих повышенное количество поваренной соли [6]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эндотелин-1 способствует снижению функции левого желудочка и переходу от гипертрофии к застойной сердечной недостаточности у сольчувствительных гипертонических крыс [11]. Таким образом, у пациентов с высоким ПВЧПС нарушения вазомоторной функции эндотелия были более выраженными, по сравнению с больными с нормальной сольчувствительностью.

Толщина комплекса интима-медиа на плечевой артерии была выше на 36,4% у пациентов с высоким ПВЧПС по сравнению с группой больных с нормальной сольчувствительностью,  $p=0,041$ . Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь ТИМ и ПВЧПС ( $\gamma=0,44$ ,  $p=0,013$ ). Имеются данные о взаимосвязи толщины ТИМ на сонных артериях и ускорении атерогенеза, и поражении органов мишеней при гипертонической болезни [1]. Нами также выявлена сильная прямая зависимость между ТИМ и ГЛЖ ( $\gamma=0,63$ ,  $p=0,00006$ ). Количество десквамированных эндотелиоцитов у больных с высоким ПВЧПС было на 23,1% выше по сравнению с пациентами с нормальным ПВЧПС,  $p=0,0005$ . Повышение числа слущенных клеток эндотелия является универсальной реакцией на его повреждение и выявляется при гипертониях и нейроциркуляторной дистонии [4]. Имеется взаимосвязь между повышением числа десквамированных эндотелиоцитов и наличием ГЛЖ ( $\gamma=0,32$ ,  $p=0,000001$ ).

Таблица 2  
**Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью**

Показатель	beta*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
САД	0,859±0,17	(0,680; 1,029)	0,0045
ПВЧПС	0,539±0,19	(0,729; 0,349)	0,036
ПЗВД	0,568±0,069	(0,499; 0,637)	0,034

Примечание: \*beta – регрессионный коэффициент, САД – систолическое АД, ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, ПЗВД – потокзависимая вазодилатация.

Нами проведен многофакторный регрессионный анализ с целью выявления признаков, влияющих на прогноз развития ГЛЖ, представленный в табл. 2. В математическую модель включены 24 переменных, включающих анализируемые клинические, стандартные биохимические показатели и данные исследования вазомоторной функции эндотелия. При составлении уравнения регрессии использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с развитием ГЛЖ, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне  $\alpha<0,05$ .

Подтверждено, что независимой прогностической значимостью в развитии ГЛЖ у больных гипертонической болезнью обладает уровень систолического артериального давления (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении в математическую модель ПВЧПС (шаг 2) и потокзависимой вазодилатации (шаг 3). При добавлении других показателей не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности. Таким образом, высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и нарушения расслабления плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии способствуют развитию ГЛЖ у больных гипертонической болезнью.

В заключение следует отметить, что у пациентов с высоким ПВЧПС наблюдалась более выраженная дисфункция эндотелия, по сравнению с пациентами с нормальной вкусовой чувствительностью к поваренной соли. Высокий ПВЧПС и нарушение вазомоторной функции эндотелия, по данным многофакторного регрессионного анализа, способствуют развитию ГЛЖ у больных гипертонической болезнью.

#### THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND TASTE SENSITIVITY TO SALT IN THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

T. A. Aksenova, V. V. Gorbunov  
Chita State Medical Academy

**Abstract.** A total of 114 patients with hypertension of 1-2 stage were examined. Was surveyed endothelial vasomotor function of the patients, was determined the number of desquamated endothelial cells by the method of J. Hladovec, echocardiography surveys left ventricular mass. Determining the threshold of taste sensitivity to salt was carried by a modified method of R. Henkin. In 75 patients was detected a high taste threshold for salt, 39 - normal. In patients with a high threshold of taste sensitivity to salt was observed more severe endothelial dysfunction and greater frequency of left ventricular hypertrophy.

**Key words:** hypertension, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, taste threshold for salt.

#### Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (пятый пересмотр) // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4 (96). — Приложение 1. — С. 30-32.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5-26.
3. Затеишиков Д. А, Минушкина Л. О., Кудряшова О. Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных ар-

териальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 14-17.

4. Ильямакова Н. А. Прогнозирование развития стабильной артериальной гипертензии у мужчин с нейроциркуляторной дистонией: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Чита, 2010. — 23 с.

5. Караулова Ю. Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизация методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 39 с.

6. Поселюгина О. Б. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — Тверь, 2012. — 46 с.

7. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Алехин М. Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность // Кардиология. — 2003. — № 10. — С. 99-104.

8. Collucci W. S. Myocardial endothelin. Does it play a role in myocardial failure // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1069-1072.

9. Henkin R. J., Gill G. R., Barter F. C. Studies of taste thresholds in normal men and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration // J. Clin. Invest. — 1963. — Vol. 42. — P. 727-732.

10. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiologia bohemoslovaca. — 1978. — Vol. 27. — P. 140-144.

11. Iwanaga Y., Kihara Y., Hasegawa K. et al. Cardiac Endothelin-1 Plays a Critical Role in the Functional Deterioration of Left Ventricles During the Transition From Compensatory Hypertrophy to Congestive Heart Failure in Salt-Sensitive Hypertensive Rats // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2065-2073.

12. Lopez B., Gonzalez A., Martin-Raymondi D. et al. Plasma cardioporphin-1 is a marker of the development and regression of left ventricular hypertrophy in hypertensives // J. of Hypertension. — 2005. — Vol. 23, № 2. — P. 250-272.

13. Salles G., Roberto F., Cardoso C. et al. Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension // Hypertension. — 2007. — Vol. 50. — P. 723-728.

14. Sciacqua A., Borrello F., Vatrano M. et al. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension // Current Hypertension Reports. — 2006. — Vol. 8, № 3. — P. 212-218.

#### Сведения об авторах

Аксенова Татьяна Александровна — к.м.н., доцент каф. пронефвтики внутренних болезней ЧГМА, г. Чита; e-mail: tatianaks@mail.ru.

Горбунов Владимир Владимирович — г.м.н., проф., зав. каф. пронефвтики внутренних болезней ЧГМА, г. Чита; e-mail: gorbunovvv@mail.ru.

© ТРОФИМОВИЧ Ю. Г., ЧЕРДАНЦЕВ Д. В., БОЛЬШАКОВ И. Н., ШЕСТАКОВА Л. А., КОТИКОВ А. Р., КОЗЛОВ В. В.  
УДК 617.55-089.81.843:615.462:547.995.12

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Ю. Г. Трофимович, Д. В. Черданцев, И. Н. Большаков, Л. А. Шестакова, А. Р. Котиков, В. В. Козлов  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра и клиника хирургических  
болезней им. проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, зав. — д. м. н., проф. Д. В. Черданцев.

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования реакции тканей передней брюшной стенки на имплантацию природного и синтетического полимерного материала. Достоверно установлено, что при имплантации полипропиленового сетчатого эндопротеза, в сочетании с полимерным раневым покрытием на основе коллаген-хитозанового комплекса, отмечается более благоприятное течение раневого процесса.

**Ключевые слова:** лапаростомия, полипропиленовый сетчатый эндопротез, коллаген-хитозановый комплекс.

Современный этап развития хирургии характеризуется расширением показаний для выполнения хирургических вмешательств, увеличением сложности операций, использованием многоэтапных хирургических вмешательств [1, 2, 8, 9]. Многократные хирургические вмешательства на органах брюшной полости используются, в частности, для лечения распространенного гнойного перитонита [3, 4, 10]. Повреждение тканей передней брюшной стенки в процессе выполнения многократных доступов в брюшную полость приводит к формированию послеоперационных вентральных грыж, снижает качество жизни пациентов. Одно из перспективных направлений восстановительной хирургии — изучение возможности применения новых синтетических материалов в реконструкции передней брюшной стенки [5, 6, 7]. Представляет интерес исследование возможности совместного использования синтетических и природных полимеров.

Целью настоящего исследования явилось изучение реакции тканей передней брюшной стенки на имплантацию природного полимера на основе коллаген-хитозана (КХК) и полипропиленового сетчатого эндопротеза (ПСЭ).

### Материалы и методы

Исследование выполнено на 90 белых крысах линии Vistar, массой 200-250 граммов, одного возраста и пола (самцы), с соблюдением всех международных норм и правил обращения с подопытными животными. Все животные разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 30 крыс, которым в ткани передней брюшной стенки в предбрюшинную позицию была имплантирована полипропиленовая сетка: производитель ООО «Линтекс», торговое название ЭСФИЛ стандартный, г. Санкт-Петербург (диаметр мононити 0,12 мм, толщина 0,4-0,6 мм, поверхностная плотность 65-80 г/м, объёмная пористость 80-85%); во 2-ю группу — 30 крыс, которым в аналогичную позицию установлена коллаген-хитозановая пластина: производитель ООО «КОЛЛАХИТ», торговое название «КОЛЛАХИТ-БОЛ», Россия г. Железногорск (раневое покрытие содержит: коллаген — не более 78,02%; хитозан — не менее 8,82%; аскорбиновая кислота — не более 10,58%; хондроитин сульфат — не более 0,09%; гиалуронат натрия — не более 0,44%; гепарин натрия — не более 0,11%; сывороточный фактор роста — не более 0,007%; глутаровый альдегид — не более 1,5%; твин-80 — не более

0,0007%; вода очищенная); животным 3-й группы выполнена одновременная имплантация полипропиленового и коллаген-хитозанового комплекса. Размеры имплантируемого фрагмента полимера составляли 1x1 см. При одновременной имплантации ПСЭ и КХК, к брюшине располагалась коллаген-хитозановая пластина, а к мышцам — полипропиленовая. Из каждой группы подопытные животные (в количестве шести) выводились из эксперимента поочерёдно в определённые временные периоды: на 3-и, 7-е, 10-е, 28-е и 90-е сутки. Проводилось макроскопическое описание тканей передней брюшной стенки в месте имплантации, выявление осложнений хирургического вмешательства.

Исследование материала забранного при некропии проводилось гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. Макропрепараты и парафиновые срезы окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, орсеином на выявление эластических волокон. Микроскопическое исследование проводилось: с применением светового микроскопа Axiostar plus Karl Zeiss (Германия); с микроморфометрическим анализом клеточных популяций вокруг сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Для оценки характера репаративного процесса тканей брюшной стенки использовались морфометрические критерии, которые позволяют судить о характере изменчивости основных компонентов соединительной ткани: численная плотность фибробластов ( $N_{\text{вф}}$ ); численная плотность сосудов микроциркуляторного русла ( $N_{\text{вс}}$ ); объёмная плотность эластических волокон ( $V_{\text{эб}}$ ). Для проведения ИГХ анализа использовали первичные моно- и поликлональные антитела: Ki 67 (Clone SP6), CD34 (Antibody Endothelial Cell Marker (Clone QBEnd/10)), F8 (Anti-Human von Willebrand factor (Clone 36B11)), Anti-Collagen III (Clone HWD1.1), Anti-Collagen IV (Clone CIV22) («SPRING BIOSCIENCE» США) по соответствующему протоколу. Каждое ИГХ исследование проводилось с постановкой положительного и отрицательного контроля для исключения ложнонегативных и ложнопозитивных результатов.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ «Excel 2007» приложения «Microsoft office for Windows» и при помо-

щи программы «SPSS, версии 19.0». Описательная статистика для качественных признаков представлена в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений средних ( $\sigma$ ), медиан (Me) и перцентилей ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ). Нормальность распределения признаков в группах проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Статистическая значимость различий при исследовании качественных показателей использовался классический критерий  $\chi^2$  по Пирсону, для количественных показателей – непараметрический критерий Краскела-Уоллеса. При наличии статистически подтвержденных различий между исследуемыми группами, проводили тестирование групп попарно по критерию Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При проведении некропсии было выявлено, что у животных 2-й группы имплантат полностью деградировал на 10-е сутки эксперимента. За весь период исследования не было зафиксировано осложнений, связанных с хирургическим пособием ( $p < 0,001$  относительно 1-й группы).

В 1-й группе прорезывание швов и отторжения имплантата произошло у 17 животных из 30 (56,7±9,0%), что является статистически достоверным по сравнению со 2-й и 3-й исследуемой группой ( $p < 0,001$ ). У 13 крыс (43,3±9,0%) отторжения имплантата зафиксировано не было, 12 из них были выведены из эксперимента на 3-е и 7-е сутки. Воспаление в области послеоперационного шва и расхождение краёв послеоперационной раны выявлено в 23 случаях (76,7±7,7%), воспаление прилегающих тканей в области имплантата в 29 случаях (96,7±3,3%) из 30. Различия статистически значимы в сравнении со 2-й и 3-й группой ( $p < 0,001$ ).

В 3-й группе (КХК + ПСЭ) случаев отторжения имплантата и возникновения других осложнений не зафиксировано ( $p < 0,001$  относительно 1-й группы). При некропсии наблюдалось прорастание имплантата соединительной тканью.

Таблица 1

### Результаты морфометрического исследования у животных 1-3-й групп

Сутки эксперимента	Показатель	n	№ группы, M±σ		
			1	2	3
3	$N_{\text{вф}}$	6	6,8±1,2	7,7±1,03	19,3±1,4
	$N_{\text{вс}}$	6	17,5±1,4	19,0±2,4	25,2±1,6
	$V_{\text{взв}}$	6	1,8±0,8	3,2±1,2	5,7±1,4
7	$N_{\text{вф}}$	6	5,8±1,2*	6,5±1,1*	11,2±1,7
	$N_{\text{вс}}$	6	8,2±2,0	21,8±1,7	28,7±1,8
	$V_{\text{взв}}$	6	7,2±1,2	7,7±1,03	11,3±1,03
10	$N_{\text{вф}}$	6	6,7±1,0*	5,8±1,2	9,5±2,1
	$N_{\text{вс}}$	6	20,0±1,4	18,7±1,97*	21,2±1,2
	$V_{\text{взв}}$	6	8,7±1,0	10,2±1,2	19,3±1,5
28	$N_{\text{вф}}$	6	12,5±1,4	10,7±1,03	9,3±1,5
	$N_{\text{вс}}$	6	8,7±1,0	6,7±1,03	10,8±1,2
	$V_{\text{взв}}$	6	15,8±1,2	14,0±1,4	27,3±1,5
90	$N_{\text{вф}}$	6	9,2±1,2	3,7±1,03	7,0±1,4
	$N_{\text{вс}}$	6	4,2±1,2	3,0±1,7	4,3±1,03
	$V_{\text{взв}}$	6	18,8±1,6	15,8±1,3	36,8±1,7

Примечание: показатели статистически значимы по Манна-Уитни в сравнении с 3-и сутками внутри исследуемой группы  $p < 0,005$ ; \* – статистически незначимые отличия.

Анализ результатов морфометрического исследования показал, что миграцию тех или иных клеток во многом определяют особенности структуры антигена (имплантата).

Отмечено, что у животных 2-й группы на 3-и сутки в области имплантации КХК происходила миграция нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов/макрофагов ( $N_{\text{вф}} = 7,7 \pm 1,03$ ), что явилось важной предпосылкой для развития грануляций. Пик миграции нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов совпадает с началом деградации КХК на 3-е сутки после операции, что соответствует периоду формирования зоны демаркации, появлению признаков краевой эпителизации: пролиферация фибробластов, появление коллагеновых волокон 3-го и 4-го типа. На 7-е сутки происходило образование грануляционной ткани, а также появление коллагеновых волокон 1-го типа и эластических волокон ( $V_{\text{взв}} = 7,7 \pm 1,03$ ), фиксировалось статистически значимое их увеличение на более поздних сутках эксперимента ( $p = 0,02$ ). Клеточный компонент был представлен в виде малочисленных макрофагов, пролиферирующих фибробластов, единичных лимфоцитов. На 10-е сутки эксперимента обнаруживалась полная деградация полимера и появление молодой соединительной ткани на всей площади в месте установки имплантата. Соединительная ткань характеризовалась увеличением удельной доли волокнистого (эластические и коллагеновые волокна) и сосудистого компонента. Клеточный компонент был представлен в основном фибробластами, малочисленными макрофагами и лимфоцитами (табл. 1), (рис. 1).

В 1-й группе ПСЭ индуцировал мобилизацию лимфоцитов (преимущественно Т-клеток) и в меньшей степени макрофагов. Основная их роль – участие в местном иммунном ответе на введение антигена (очаг воспаления, имплантат и др.). Пик миграции Т-клеток совпадал со сроками отторжением эндопротеза. В материале, забранном на 3-е сутки, происходит выраженная капилляризация ( $N_{\text{вс}} = 17,5 \pm 1,4$ ) в сравнении с 7-и, 10-и, 28-и и 90-и сутками эксперимента ( $p < 0,05$ ). Миграция фибробластов ( $N_{\text{вф}} = 6,8 \pm 1,2$ ) с образованием коллагеновых волокон 3-го типа происходит медленно. На 90-е сутки эксперимента было установлено, что заживление раны произошло с формированием грубоволокнистой соединительной ткани, содержащей большое количество коллагеновых волокон и сосудов микроциркуляторного русла ( $N_{\text{вс}} = 4,2 \pm 1,2$ ), а также значительное число фибробластов ( $N_{\text{вф}} = 9,2 \pm 1,2$ ) с выраженной синтетической активностью ( $p < 0,01$  в сравнении с 3-ми сутками эксперимента) (рис. 2), (табл. 1).

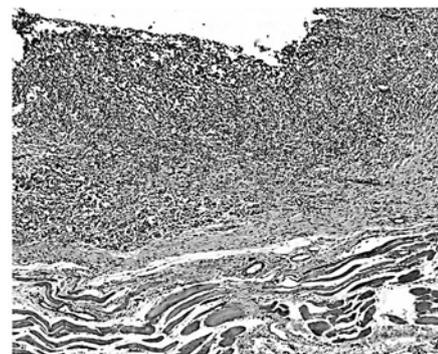


Рис. 1. Раневая поверхность с КХК, 10-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

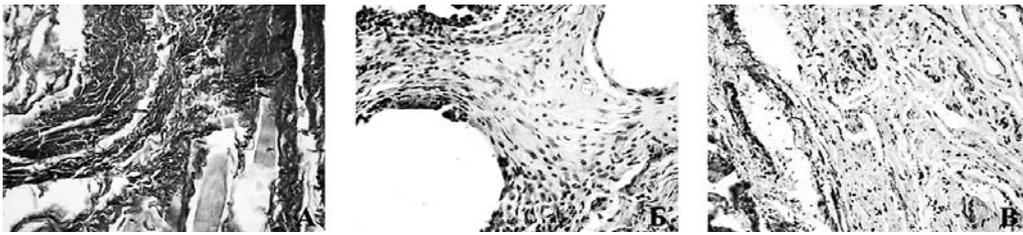


Рис. 2. Раневая поверхность с ПСЭ, 90-е сутки эксперимента: А – окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, Б – окраска гематоксилином и эозином, В – окраска орсеином на выявление эластических волокон.

В 3-й группе на 3-е сутки эксперимента происходит индуцированная коллаген-хитозаном миграция ПЯЛ и макрофагов в ПСЭ и КХК. Активные макрофаги (гематогенные моноциты) прикрепляются к внеклеточному матриксу, трансформируются в воспалительные и репаративные клетки, стимулируют заживление и создают условия для неоваскуляризации. Параллельно с активацией макрофагов, синтезирующих коллаген 1-го типа, активировались фибробласты ( $N_{\text{вф}} = 19,3 \pm 1,4$ ), синтезирующие коллаген 3-го типа, эластические волокна ( $V_{\text{вэв}} = 5,7 \pm 1,4$ ), протеогликаны. Появлялась широкая зона молодой соединительной ткани с большим количеством сосудов микроциркуляции ( $N_{\text{вс}} = 25,1 \pm 1,6$ ), формировался временный матрикс (табл. 1).

На 7-е сутки у животных 3-й группы происходила частичная деградация КХК, уменьшение числа коллагеновых волокон 3-го типа с созреванием их в зрелые коллагеновые волокна. С 7-х суток и до окончания эксперимента, зафиксировано статистически значимое снижение  $N_{\text{вф}}$  в сравнении с 3-и сутками наблюдения ( $p = 0,002$ ) (табл. 1). Удовлетворительная фагоцитарная активность фибробластов, сопровождаемая адекватной репарацией, на 10-е сутки наблюдения способствовала образованию зрелой соединительной ткани, содержащей зрелые коллагеновые и эластические волокна ( $V_{\text{вэв}} = 19,33 \pm 1,5$ ). Клеточный компонент был представлен в основном фибробластами ( $N_{\text{вф}} = 9,5 \pm 2,07$ ), малочисленными макрофагами и лимфоцитами (табл. 1). В основе этого процесса лежит сбалансированная деградация коллагена, которая предотвращает образование грубой соединительной ткани. На 90-е сутки эксперимента происходила полная эпителизация раны за счёт коллагеновых волокон 1-го типа и эластических волокон ( $V_{\text{вэв}} = 36,8 \pm 1,7$ ,  $p = 0,002$ ) (рис. 3).

При сравнении морфометрических параметров у животных 1-й и 2-й группы, было выявлено, что на 7-е сутки происходило статистически значимое увеличение  $N_{\text{вс}}$  у животных 2-й группы в сравнении с 1-й группой ( $p = 0,002$ ), а на 28-е сутки у животных 1-й группы в сравнении со 2-й ( $p = 0,015$ ). Во 2-й группе с 1-х суток наблюдения начинается активный синтез незрелой соединительной ткани с большим количеством

эластических волокон и сосудов микроциркуляции, но по мере деградации имплантата он замедляется. С 28-х по 90-е сутки наблюдения зафиксировано, что  $N_{\text{вф}}$  и  $V_{\text{вэв}}$  у животных 1-й группы существенно выше показателей 2-й группы,  $p_{90} = 0,002$  и  $p_{90} = 0,009$  соответственно (табл. 1).

Сравнивая морфометрические параметры 3-й группы животных с показателями 1-й и 2-й групп, выявлены статистически значимые их отличия на протяжении всего эксперимента ( $p < 0,05$ ), за исключением: показателя  $N_{\text{вф}}$  на 28-х сутках – нет статистически значимого отличия в сравнении с показателем 2-й группы ( $p = 0,132$ ), и показателя  $N_{\text{вс}}$  на 10-х и 90-х сутках в сравнении с показателем 1-й группы ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у животных 3-й группы высокая фагоцитарная активность фибробластов сопровождается адекватной репарацией с наиболее быстрым образованием зрелой соединительной ткани. Причём качественный состав её отличается от показателей в 1-й и 2-й группах, за счет наличия высокой  $V_{\text{вэв}}$ , а также сбалансированной деградации коллагена, которая предотвращает образование выраженного фиброза и разрастание грубого соединительнотканного рубца.

Таким образом, имплантация полипропиленового сетчатого эндопротеза в предбрюшинную позицию сопровождается выраженной воспалительной реакцией тканей передней брюшной стенки, обусловленной миграцией в зону воспаления Т-лимфоцитов. Активная местная воспалительная реакция становится причиной отторжения имплантата более чем в 50% случаев. На этапе регенерации происходит формирование грубоволокнистой соединительной ткани, состоящей, в основном, из коллагеновых волокон 1-го типа. Реакция тканей на коллаген-хитозановую пластину в фазу воспаления характеризуется миграцией в область установки пластины нейтрофильных гранулоцитов, фибробластов и макрофагов, стимуляцией неангиогенеза. На 10-е сутки происходит полная деградация полимера с образованием зрелой соединительной ткани, состоящей преимущественно из коллагена 3-го типа и эластических волокон. Такой вариант течения раневого процесса обусловлен, вероятно, сбалансированной деградацией коллагена, входящего в состав пластины, что предотвращает формирование незрелой соединительной ткани. Совместная имплантация сетчатого полипропиленового эндопротеза и коллаген-хитозановой пластины позволяет сочетать положительные качества обоих материалов. Полипропиленовый эндопротез обеспечивает механическую прочность

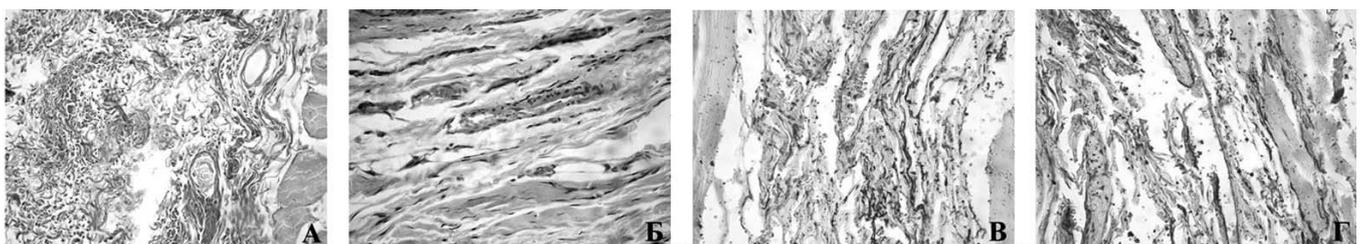


Рис. 3. Раневая поверхность с ПСЭ+КХК, 90-е сутки эксперимента, х40: А – окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, Б – окраска гематоксилином и эозином, В-Г – окраска орсеином на выявление эластических волокон.

конструкции, а коллаген-хитозановая пластина модулирует местную воспалительную реакцию. В первую фазу раневого процесса отмечается сбалансированная фагоцитарная активность иммунокомпетентных клеток. В фазу регенерации происходит стимуляция неоангиогенеза и формирование в более раннем периоде, в сравнении с имплантацией полипропиленового эндопротеза, зрелой соединительной ткани. Применение комбинированной конструкции перспективно в восстановительной хирургии передней брюшной стенки в связи с уменьшением риска отторжения имплантата и формированием рубца, состоящего из зрелой соединительной ткани.

#### EXPERIMENTAL PROOF OF USING COMBINED POLYMER MATERIALS FOR THE RECONSTRUCTION OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL

Yu. G. Trofimovich, D. V. Cherdancev, I. N. Bolshakov,  
L. A. Shestakova, A. R. Kotikov, V. V. Kozlov  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voyno-Yasensky

**Abstract.** The paper presents the results of a study of the reaction of anterior abdominal wall tissues to the implantation of natural and synthetic polymeric material. It is well established that the implantation of polypropylene mesh prosthesis with the polymer coating of the wound on the base of collagen-chitosan complex it is noted more favorable for wound process.

**Key words:** laparostomy, polypropylene mesh endoprosthesis, collagen-chitosan complex.

#### Литература

1. Белобородов В. А., Борисов Р. Н. Современные принципы и перспективы хирургии тяжёлых форм перитонита // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 59, № 5. – С. 81-84.
2. Райбужис Е. Н., Сметкин А. А., Гайдуков К. М. и др. Внутривнутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром: современные представления о диагностике и лечении // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 14-21.

3. Савельев В. С., Кириенко А. И. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 832 с.

4. Сажин В. П., Авдовенко А. Л., Юрищев В. А. Современные тенденции хирургического лечения перитонита // Хирургия. – 2007. – № 11. – С. 36-39.

5. Хрипун А. И., Ануров М. В., Титкова С. М. и др. Результаты применения различных вариантов политетрафторэтилена для закрытия лапаротомной раны в условиях экспериментального перитонита // Бюл. ВСЦН СО РАМН. – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 281-284.

6. Хрипун А. И., Махуова Г. Б., Перевезенцев И. Ю. Способ временной декомпрессии брюшной полости при гнойном перитоните // Бюл. ВСЦН СО РАМН. – 2011. – Т. 80, № 4. – С. 113.

7. Becker H. P., Willms A., Schwab R. Small bowel fistulas and the open abdomen // Scand. J. Surg. – 2007. – Vol. 96. – P. 263-271.

8. Gauzit R., Pèan Y., Barth X. et al. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study // Surg. Infect. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 119-127.

9. Hasper D., Schefold J. C., Baumgart D. C. Management of severe abdominal infections // Recent Pat. Anti-infect. Drug Discov. – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 57-65.

10. Leppäniemi A. K. Laparostomy: why and when? // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 212-216.

#### Сведения об авторах

Трофимович Юрий Геннадьевич – аспирант кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО КрасГМУ; e-mail: tyurg@yandex.ru.

Черданцев Дмитрий Владимирович – г. м. н., проф., зав. кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО КрасГМУ; e-mail: gs@mail.ru.

Большаков Игорь Николаевич – г. м. н., проф. каф. оперативной хирургии и топографической анатомии КрасГМУ; e-mail: bol.bol@mail.ru.

Шестакова Людмила Анатольевна – к. м. н., зав. каф. патологической анатомии им. проф. П. Г. Подзолкова КрасГМУ; e-mail: patholog-LAn@yandex.ru.

Котиков Алихан Русланович – к. м. н., доцент каф. патологической анатомии им. проф. П. Г. Подзолкова КрасГМУ; e-mail: alipathologist@gmail.com.

Козлов Василий Владимирович – к. м. н., доцент каф. общественного здоровья и здравоохранения с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kvv.doc@gmail.com.

© СОЛОВЬЕВА И. А., МАРТЫНОВА Г. П., САВЧЕНКО А. А.

УДК 616.155.32:616.36-002-022.6-036-053.7

## ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ КАК МАРКЕРОВ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ПОДРОСТКОВ

И. А. Соловьева, Г. П. Мартынова, А. А. Савченко

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра детских инфекционных  
болезней с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Г. П. Мартынова; кафедра физиологии имени А. Т. Пшоники,  
зав. – д. м. н., проф. А. А. Савченко.

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования по изучению состояния метаболических процессов лимфоцитов крови у подростков с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ). Выявлено, что в лимфоцитах крови снижаются уровни активности дегидрогеназ, определяющих интенсивность анаэробной и аэробной энергетики, липидного анаболизма. У больных с развитием реактивации патологического процесса при динамическом наблюдении, характерным является изменение активности глутатионредуктазы (в группе 10-15 лет активность фермента снижается на 83,6%, а у лиц старше 15 лет, наоборот, повышается в 19,8 раза). С целью прогноза развития обострения у больных ХГВ 10-15 лет возможно использование определения соотношения показателей активности ГбФДГ/НАДН-ЛДГ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, лимфоциты, ферменты.

В практике мирового здравоохранения проблема хронического вирусного гепатита В (ХГВ) занимает значительное место в связи с отсутствием выраженной тенденции к снижению заболеваемости, развитием неблагоприятных исходов патологического процесса. Возникновение, развитие и исходы ХГВ в значительной мере определяются совершенством механизмов специфического иммунитета, обусловленных состоянием реактивности клеток иммунной системы, которые в случае функциональной активации не только генерируют цитотоксические продукты, но и выделяют биологически активные вещества, влияющие на состояние других эффекторов воспаления. Многочисленными научными исследованиями доказано, что уровень иммунореактивности определяется не только морфологическим составом клеток иммунной системы и концентрацией иммуноглобулинов, но и уровнем метаболических процессов в лимфоцитах, которые в значительной степени определяют их функциональную активность, так как именно на уровне метаболической системы клетки формируются ответные реакции на воздействия, в том числе и на присутствие в организме инфекционного агента [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей изменений активности метаболических ферментов лимфоцитов крови у подростков с ХГВ и определение их прогностической значимости.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 52 больных с ХГВ в возрасте 10-17 лет. Наблюдение осуществлялось в диспансерном кабинете инфекционного отделения МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона (г. Красноярск). Диагноз формулировался с учетом классификации хронических гепатитов (Лос-Анжелес, 1994) и МКБ 10. С целью оценки информативности исследуемых показателей в прогнозе развития обострения в общей группе детей с ХГВ 10-15 и старше 15 лет были выделены две подгруппы: I – больные с ХГВ в фазе иммунологической толерантности в течение 6 месяцев диспансерного наблюдения, II – больные с развитием реактивации патологического процесса, регистрируемой при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев.

В качестве контроля обследовано 135 здоровых детей того же возрастного диапазона. Группы детей были сопоставимы по возрасту и полу. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки при обследовании в диспансерном кабинете инфекционного отделения МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона. Критериями включения являлись возраст больных 10-17 лет, наличие ХГВ, отсутствие цирроза (по данным пункционной биопсии печени (ПБП)).

У всех больных диагноз ХГВ был выставлен на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включающего динамическое наблюдение и общепринятые лабораторно-инструментальные методы исследования. Этиология заболевания подтверждалась методами ИФА и ПЦР. При помощи ИФА в сыворотке крови обнаруживались специфические серологические маркеры ХГВ – HbSAg (HbS скрин, НПО «Вектор», Россия) и анти-HbS IgG (анти-HbS набор 2, НПО «Вектор», Россия). Необходимо отметить, что у всех наблюдаемых больных первой и второй подгрупп анти-HbS IgM не выявлялись (анти-HbS-M скрин, НПО «Вектор», Россия). С помощью метода ПЦР (TV1-100

R0,5 амплисенс, НПО «Вектор», Россия) у наблюдаемых пациентов проводилось качественное и количественное определение ДНК ВГВ. Также подросткам с ХГВ была проведена пункционная биопсия печени (ПБП).

Биолюминесцентным методом на базе лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (рук. лаборатории, д.м.н., проф. А. А. Савченко) определялась активность следующих НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови: глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (ГЗФДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ), глутатионредуктаза (ГР), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), малатдегидрогеназа (МДГ), НАД- и НАДФ-зависимые глутаматдегидрогеназы (НАД(Ф)ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимые изоцитратдегидрогеназы (НАД(Ф)ИЦДГ), НАДФ-зависимая декарбоксилирующая малатдегидрогеназа (НАДФМДГ), НАДН-зависимые реакции малатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы (НАДН-МДГ и НАДН-ЛДГ соответственно), НАД(Ф)Н-зависимые реакции глутаматдегидрогеназы НАД(Ф)Н-ГДГ [5]. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на  $10^4$  клеток, где  $1 \text{ E} = 1 \text{ мкмоль/мин}$ .

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2003 была сформирована база данных, на основе которой, с помощью прикладных программ Statistica 8,0 (StatSoft Inc., 2007) осуществлялся статистический анализ. Описание выборки производили путем подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $C_{25}$  и  $C_{75}$ ). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Проверка гипотезы о нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Информативность исследуемых показателей проводилась с помощью нейросетевого классификатора.

#### Результаты и обсуждение

При оценке клинической картины заболевания у большинства пациентов преобладали жалобы астеновегетативного (64,7%, 33 чел.) и диспепсического характера (68,5%, 34 чел.). Умеренное увеличение размеров печени, преимущественно за счет правой доли, обнаруживалось у 48,6% (25 чел.) больных при объективном осмотре. Биохимические показатели, в частности активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови при первичном обследовании у 52 больных ХГВ были в пределах нормы, однако при динамическом наблюдении у больных с развитием реактивации патологического процесса (19 чел.) имело место повышение уровня активности АлАТ в 8 и более раз.

Анализ морфологического исследования гепатобиоптатов позволил выявить у всех наблюдаемых больных (52 чел.) наличие фиброза печеночной ткани, стадии F2 по шкале METAVIR.

При оценке количественного определения ДНК ВГВ при первичном обследовании у всех больных имел место уровень вирусемии  $10^3$ - $10^4$  МЕ/мл, однако у больных второй подгруппы при динамическом наблюдении отмечалось увеличение уровня вирусной нагрузки до  $10^6$ - $10^7$  МЕ/мл (19 чел.).

При исследовании активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у детей 10-15 лет с ХГВ установлены изменения ферментативного статуса по сравнению с контрольной группой, характеризующиеся снижением

уровней активности Г6ФДГ, ГЗФДГ, ГР и НАДФ- и НАДФН-ГДГ, а также НАДНГДГ и НАДФИЦДГ, ЛДГ, НАДФМДГ, НАДН-ЛДГ, НАДНГДГ. (табл. 1). Снижение активности Г6ФДГ в лимфоцитах крови больных ХГВ определяет пониженную интенсивность наработки интермедиатов для реакций макромолекулярного синтеза. Другим ферментом, ответственным за анаболические процессы, является НАДФМДГ, который характеризует интенсивность реакций липидного анаболизма [1, 6]. Активность данного фермента также снижена в клетках иммунной системы детей с ХГВ. Реакции, катализируемые Г6ФДГ и НАДФМДГ, тесно связаны по коферменту с ГР, которая в глутатион-зависимой антиоксидантной системе осуществляет реакцию восстановления окисленного глутатиона [1, 3, 7]. Соответственно, снижение содержания восстановленного кофермента приводит к снижению активности ГР при ХГВ.

Таблица 1

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) лимфоцитов крови у больных ХГВ 10-15 лет (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	Контроль (n=75)		ХГВ (n=34)		P
	1	2	1	2	
Г6ФДГ	4,10	0,76-11,84	0,75	0,11-4,03	0,01
ГЗФДГ	0,02	0,01-0,38	0,01	0,005-0,56	<0,001
ЛДГ	17,79	2,99-68,17	0,01	0,005-24,4	<0,001
НАДФМДГ	4,08	0,32-11,97	0,01	0,005-0,87	<0,001
НАДФГДГ	0,59	0,01-3,86	0,24	0,01-1,93	0,02
НАДФИЦДГ	23,63	5,42-80,18	0,50	0,01-2,11	0,002
МДГ	7,27	0,01-45,72	3,91	0,01-28,34	
НАДГДГ	0,88	0,01-16,91	0,91	0,01-9,50	
НАДИЦДГ	1,38	0,01-4,08	0,01	0,005-2,45	<0,001
НАДН-ЛДГ	3,72	0,01-18,80	0,08	0,01-1,39	0,03
НАДН-МДГ	34,74	11,1-112,7	0,35	0,01-2,59	<0,001
ГР	8,04	0,77-23,42	0,46	0,01-8,46	0,01
НАДН-ГДГ	4,32	0,01-22,74	0,2	0,01-0,83	0,012
НАДФН-ГДГ	20,97	11,60-38,63	5,80	0,01-25,34	0,014

Примечание: P – статистически значимые различия по сравнению с контрольными величинами.

Необходимо отметить, что Г6ФДГ также участвует в перераспределении потока глюкозо-6-фосфата с энергетических нужд клетки на пластические процессы [1, 4]. В связи с этим, можно предположить активацию субстратного потока по гликолизу. Однако, при ХГВ активность терминальной реакции анаэробного гликолиза (НАДН-ЛДГ) также понижается, что указывает на снижение анаэробного дыхания лимфоцитов. Лимфоцит является клеткой, в которой энергетические процессы реализуются не только за счет анаэробного дыхания в цитоплазматическом компартменте, но и аэробных процессов в митохондриальном компартменте [1, 7]. Ключевым в системе аэробного дыхания является цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), в котором осуществляются не только окислительные превращения энергетических субстратов до конечных продуктов (СО<sub>2</sub> и Н<sub>2</sub>О), но и происходит образование субстратов для других метаболических путей [1]. Одним из регуляторных ферментов цикла Кребса является

НАДИЦДГ. Активность данного фермента в лимфоцитах крови больных ХГВ снижена, что определяет накопление изоцитрата в митохондриальном компартменте, ингибирование цитратсинтазы и, соответственно, понижение интенсивности субстратного потока на начальном этапе лимонного цикла. НАДФИЦДГ определяется как вспомогательный фермент цикла трикарбоновых кислот, активность которого может привести к снижению уровня изоцитрата, снижению ингибирования цитратсинтазы и активации субстратного потока по циклу [1]. Однако в лимфоцитах детей 10-15 лет с ХГВ активность этого фермента также снижена. Можно предположить, что ингибирование реакций начального этапа лимонного цикла может определяться недостаточным количеством субстратов, поступающих в митохондрии из цитоплазматического компартмента. Действительно, в лимфоцитах крови у детей с ХГВ выявлена низкая интенсивность терминальных реакций гликолиза. Интенсивность митохондриального дыхания во многом зависит от малат-аспаратного шунта. Ключевую реакцию данной челночной системы катализирует НАДН-МДГ, активность которой в лимфоцитах крови при ХГВ снижена. Следовательно, ингибирование субстратного потока на начальных этапах ЦТК и пониженная интенсивность малат-аспаратного шунта митохондрий определяет сниженный уровень аэробного дыхания лимфоцитов у детей с ХГВ.

Амфиболическое значение цикла Кребса определяется, в частности, наработкой интермедиатов для реакций аминокислотного обмена, отток которых с цикла осуществляют НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ [1, 6, 7]. В лимфоцитах крови при ХГВ активность обеих глутаматдегидрогеназ снижена, что характеризует низкий уровень оттока субстратов на реакции аминокислотного обмена. Можно предположить, что недостаточность субстратного стимулирования реакций аминокислотного обмена связано с низким уровнем субстратного потока по ЦТК.

Таблица 2

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) лимфоцитов крови у больных ХГВ старше 15 лет (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	Контроль (n=22)		ХГВ (n=18)		P
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	
Г6ФДГ	5,36	2,49-9,95	1,08	0,11-3,87	0,001
ГЗФДГ	0,72	0,01-1,36	0,01	0,005-0,02	0,009
ЛДГ	9,15	0,01-21,69	0,01	0,005-18,6	0,034
НАДФМДГ	0,30	0,01-2,28	0,01	0,005-1,02	0,013
НАДФГДГ	0,01	0,005-0,09	0,09	0,01-0,33	0,001
НАДФИЦДГ	1,57	0,65-18,15	0,60	0,25-1,48	0,02
МДГ	1,39	0,01-23,13	13,54	0,91-71,51	0,0031
НАДГДГ	0,82	0,28-1,71	0,90	0,01-66,98	
НАДИЦДГ	0,01	0,005-4,02	0,01	0,005-0,80	
НАДН-ЛДГ	1,01	0,005-10,1	1,16	0,01-2,15	
НАДН-МДГ	1,31	0,005-5,09	1,40	0,72-2,30	
ГР	0,01	0,005-6,05	7,93	0,56-17,55	0,01
НАДН-ГДГ	0,01	0,005-0,22	0,31	0,03-0,47	0,001
НАДФН-ГДГ	5,31	0,01-27,02	26,41	10,4-41,89	0,013

Примечание: P – статистически значимые различия по сравнению с контрольными величинами.

При исследовании активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у детей старше 15 лет с ХВГ обнаружено, снижение уровней активности Г6ФДГ, ГЗФДГ, НАДФИЦДГ и НАДФМДГ, ЛДГ, как и в группе 10-15 лет, при повышении уровней активности НАДФГДГ, ГР, НАДФН-ГДГ и МДГ (табл. 2). При исследовании активности НАДН-зависимых дегидрогеназ обнаружено, что активность НАДН-ГДГ в лимфоцитах крови детей с ХВГ старше 15 лет, наоборот, повышена относительно контрольного диапазона.

Анализ уровней НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у детей старше 15 лет с ХВГ позволяет отметить, что снижение активности Г6ФДГ (ключевого и инициализирующего фермента пентозофосфатного цикла) может привести к ингибированию широкого спектра реакций макромолекулярного синтеза. Сниженный уровень пластических процессов лимфоцитов у детей данной возрастной группы с ХВГ также определяется низкой активностью НАДФМДГ. При этом обнаруженное понижение активности ГЗФДГ характеризует сниженный уровень реакций липидного катаболизма. Необходимо отметить, что низкая активность Г6ФДГ в лимфоцитах крови у больных ХВГ выявляется на фоне повышения уровня ГР. Можно предположить, что в лимфоцитах у больных данной группы повышается интенсивность перекисных процессов, следствием чего

и является активация ГР. По-видимому, даже на фоне ингибирования ряда исследуемых НАДФ-зависимых дегидрогеназ в цитоплазматическом компартменте достаточно НАДФН для восстановления глутатиона. Исследование активности ферментов митохондриального компартмента позволило установить, что у больных ХВГ высокий уровень МДГ характеризует активацию субстратного потока по ЦТК. При этом высокая активность НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ отражают и интенсификацию оттока субстратов на реакции аминокислотного обмена.

Также нами выявлены особенности в системе метаболизма лимфоцитов в зависимости от развития или отсутствия развития реактивации заболевания. У детей с ХВГ 10-15 лет первой подгруппы в лимфоцитах крови значительно снижена активность Г6ФДГ относительно контрольного диапазона (табл.3). Независимо от развития или отсутствия развития реактивации патологического процесса в лимфоцитах периферической крови у детей 10-15 лет снижены уровни активности НАДФМДГ, НАДФИЦДГ и НАДФН-ГДГ, ЛДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ. У детей второй подгруппы понижена активность НАДИЦДГ и ГР относительно показателей детей контрольной группы.

В группе больных старше 15 лет статистически значимые различия между двумя подгруппами выявлены лишь при сравнении уровней активностей следующих дегидрогеназ: Г6ФДГ, ГР. Так, у лиц первой подгруппы относительно контрольного диапазона понижается активность Г6ФДГ, ГЗФДГ при повышении уровня НАДН-ГДГ. У больных второй подгруппы статистически достоверно повышена активность ГР (табл. 4).

При сравнении уровней активности ЛДГ, МДГ, НАД(Ф)ИЦДГ, НАДФМДГ, НАДН-МДГ в зависимости от развития или отсутствия развития реактивации заболевания у подростков старше 15 лет не выявлено статистически значимых изменений.

Можно заключить, что в зависимости от развития или отсутствия развития реактивации ХВГ выявляются особенности в системе метаболизма лимфоцитов. Независимо от возраста больных выявлена низкая активность ключевого и инициализирующего фермента пентозофосфатного цикла – Г6ФДГ. Ингибирование оттока субстратов на пластический обмен определяет более полное окисление глюкозы в гликолизе, что, соответственно, должно стимулировать энергетические процессы. Однако характерных для стимуляции анаэробных и аэробных процессов изменений в метаболизме лимфоцитов детей двух возрастных групп не установлено.

Исследуемые показатели системно характеризуют патогенетические процессы, происходящие в организме детей при ХВГ. В связи с этим, с помощью нейросетевого классификатора нами исследована информативность параметров активности ферментов в лимфоцитах крови в модели в зависимости от развития или отсутствия развития обострения хронического инфекционного процесса. Установлено, что наиболее информативными параметрами нейросетевой модели и, соответственно, среди исследуемых ферментов явились уровни активности Г6ФДГ и анаэробной реакции ЛДГ.

Таблица 3

**Уровни активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в лимфоцитах у детей 10-15 лет в прогнозе развития обострения ХВГ (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	Контроль (n=22)		ХВГ подгруппа 1 (n=20)		ХВГ подгруппа 2 (n=14)	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Г6ФДГ	4,10	0,76-11,84	0,87	0,14-2,87	1,44	0,17-5,25
			P <sub>1</sub> <0,05			
ГЗФДГ	0,02	0,01-0,38	0,02	0 - 0,79	0	0-0,01
ЛДГ	17,79	2,99-68,17	0	0-24,78	0	0-18,02
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	
НАДФМДГ	4,08	0,32-11,97	0	0-0,93	0	0-0,01
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	
НАДФГДГ	0,59	0,01-3,86	0,23	0-2,29	0,29	0-1,93
НАДФИЦДГ	23,63	5,42-80,18	0,99	0-2,36	0,17	0-0,65
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	
МДГ	7,27	0,01-45,72	2,54	0-35,52	5,59	0-28,34
НАДГДГ	0,88	0,01-16,91	1,88	0,50-27,48	0,80	0-4,02
НАДИЦДГ	1,38	0,01-4,08	0,12	0-7,30	0	0-0,79
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	
НАДН-ЛДГ	3,72	0,01-18,80	0,05	0-1,68	0,08	0-1,03
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	
НАДН-МДГ	34,74	11,1-112,7	0,91	0,02-3,63	0,30	0-1,17
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	
ГР	8,04	0,77-23,42	1,77	0,01-11,87	0,29	0,009-3,31
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	
НАДН-ГДГ	4,32	0,01-22,74	0,16	0,09-2,20	0,25	0,05-0,44
НАДФН-ГДГ	20,97	11,60-38,63	6,20	0,01-33,05	6,36	0,002-23,81
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>1</sub> <0,05	

Примечание: 1 – контроль; 2 – подгруппа 1; 3 – подгруппа 2. P<sub>1</sub> – статистически значимые различия с контрольными показателями.

Таблица 4

Уровни активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в лимфоцитах у детей старше 15 лет в прогнозе развития обострения ХГВ (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль (n=22) ХГВ		Подгруппа 1 (n=13) ХГВ		Подгруппа 2 (n=5)	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Г6ФДГ	5,36	2,49-9,95	0,18	0,09-2,23	6,81	3,75-39,34
			P <sub>1</sub> <0,05		P <sub>2</sub> <0,05	
ГЗФДГ	0,72	0,01-1,36	0	0-0	0	0-0,11
			P <sub>1</sub> <0,05			
ЛДГ	9,15	0,01-21,69	0	0-18,63	0	0-2,65
НАДФМДГ	0,30	0,01-2,28	0	0-0	0	0-1,52
НАДФГДГ	0,01	0,005-0,09	0,05	0,004-0,19	0,15	0-1,33
НАДФИЦДГ	1,57	0,65-18,15	0,65	0,25-1,48	0,53	0,49-0,60
МДГ	1,39	0,01-23,13	16,65	0-77,17	0,90	0-18,91
НАДГДГ	0,82	0,28-1,71	1,17	0-66,98	0,64	0-37,19
НАДИЦДГ	0,01	0,005-4,02	0	0-0,79	0	0-0
НАДН-ЛДГ	1,01	0,005-10,1	1,03	0,11-2,15	1,29	0,0003-2,07
НАДН-МДГ	1,31	0,005-5,09	1,19	0,72-2,19	2,14	1,131-2,30
ГР	0,01	0,005-6,05	3,91	0,01-11,33	18,06	11,61-41,85
					P <sub>1,2</sub> <0,05	
НАДН-ГДГ	0,01	0,005-0,22	0,41	0,10-0,47	0,17	0,01-0,25
			P <sub>1</sub> <0,05			
НАДФН-ГДГ	5,31	0,01-27,02	33,03	10,40-60,08	14,29	10,40-29,02

Примечание: то же, что и для табл. 3. P<sub>1</sub> – статистически значимые различия с контрольными показателями; P<sub>2</sub> – / – с показателями у больных первой подгруппы.

На основе анализа наиболее информативных показателей модели нейросетевого классификатора разработан метод прогноза обострения ХГВ у подростков 10-15 лет. Метод реализуется за счет определения соотношения активности Г6ФДГ к НАДН-ЛДГ (Г6ФДГ/НАДН-ЛДГ). При величине коэффициента  $\geq 1,15$  прогнозируют развитие обострения, при величине коэффициента  $< 1,15$  – отсутствие обострения [4]. По-видимому, величина коэффициента Г6ФДГ/НАДН-ЛДГ равная или больше 1,15 свидетельствует о значительном оттоке субстратов с гликолиза на реакции пентозофосфатного цикла, что снижает уровень анаэробных энергетических процессов и, соответственно, понижает функциональную активность лимфоцитов.

Таким образом, у больных ХГВ выявлено снижение уровней активности дегидрогеназ, определяющих интенсивность анаэробной и аэробной энергетики, липидного анаболизма. В группе больных 10-15 лет снижение энергетических процессов в лимфоцитах проявляется на фоне снижения уровня пластических реакций, в то время как в старшей возрастной группе при сохранении уровней терминальных реакций анаэробного гликолиза повышена интенсивность субстратного потока по циклу трикарбонных кислот при разнонаправленном изменении активности вспомогательных дегидрогеназных реакций и оттоке субстратов на реакции аминокислотного обмена. Наиболее прогностически значимыми показателями при ХГВ явились уровни активности Г6ФДГ и НАДН-ЛДГ.

STUDY OF DEHYDROGENASE ACTIVITY OF BLOOD LYMPHOCYTES AS THE MARKERS TO FORECAST THE DEVELOPMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS EXACERBATION IN ADOLESCENTS

I. A. Solovjeva, G. P. Martynova, A. A. Savchenko  
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The paper presents the results of the study the state of the metabolic processes in blood lymphocytes in adolescents with chronic hepatitis B (CHB). It was revealed that in blood lymphocytes decrease in dehydrogenase activity levels that determine the intensity of anaerobic and aerobic energy, lipid anabolism. In patients with the development of reactivation of the pathological process in dynamic observation, usually changes the activity of glutathione reductase (in the group of 10-15 years old the enzyme activity is reduced by 83.6%, and those over 15 years old, on the contrary, increases in 19.8 times). In order to forecast the development of exacerbation of chronic hepatitis B in patients of 10-15 years old is possible to use a proportion of activity indicators G6FDG/NADN-LDG.

**Key words:** chronic hepatitis B, lymphocytes, enzymes.

Литература

1. Биохимия / Под ред. Е. С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
2. Булыгин В. Г., Аксенова Н. А., Булыгин Г. В. и др. Изменение активности ферментов и показателей липидного состава лимфоцитов детей, больных хроническим вирусным гепатитом В // Сибирское мед. обозрение. – 2010. – № 2. – С. 33-36.
3. Семенова Г. Ф., Комарова Е. В., Потапов А. С. и др. Информативность основного энергообмена митохондрий лимфоцитов периферической крови у детей с хроническими запорами // Вопр. соврем. педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 48-52.
4. Патент № 2437620 Рос. Федерация. – Способ прогнозирования обострений хронического вирусного гепатита В у подростков / А. А. Савченков, Г. П. Мартынова, И. А. Соловьева. – №2010108593; опубл. 27.12.2011. – Бюл. Изобретения и полезные модели. – 2011. – № 36. – 5 с.
5. Савченко А. А. Билюминесцентное определение активности НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ лимфоцитов // Лаб. дело. – 1991. – № 11. – С. 22-25.
6. Burcelin R., del Carmen M.M., Guillam M.T. et al. Liver hyperplasia and paradoxical regulation of glycogen metabolism and glucose-sensitive gene expression in GLUT2-null hepatocytes. Further evidence for the existence of a membrane-based glucose release pathway // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, № 15. – P.10930-10936.
7. Steuer R., Nesi A-N., Fernie A-R. et al. From structure to dynamics of metabolic pathways: application to the plant mitochondrial TCA cycle // Bioinformatics. – 2007. – Vol. 23, № 11. – P. 1378-1385.

Сведения об авторах

Соловьева Ирина Андреевна – к.м.н, ассистент каф. детских инфекционных болезней с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: iasolov@mail.ru.

Мартынова Галина Петровна – г.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

Савченко Андрей Анатольевич – г.м.н., проф., зав. каф. физиологии КрасГМУ; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

# Антропология и этническая медицина



© ШАРАВИИ А. О., СМИРНОВА С. В., ПОЛИКАРПОВ Л. С.

УДК 616.248 : 616.98 (571.5)

## ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ МИКОПЛАЗМОЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

А. О. Шаравии<sup>1</sup>, С. В. Смирнова<sup>1,2</sup>, Л. С. Поликарпов

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – член-корр. РАМН В. Т. Манчук;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

**Резюме.** В статье представлены данные по распространённости микоплазмоза среди больных различными патогенетическими формами бронхиальной астмы в условиях городов Красноярска и Кызыла с учётом этнической принадлежности. Установлена высокая частота встречаемости микоплазмоза среди жителей Восточной Сибири независимо от этнической принадлежности.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, микоплазмоз, этнические группы, частота встречаемости.

В последнее время вопрос по частоте встречаемости микоплазмоза ставится всё острее, так как в результате усовершенствования диагностики выяснилось [3,4], что микоплазмы являются причиной множественных поражений различных органов и систем организма человека [1,2]. Диагностику микоплазмоза чаще проводят при лабораторном исследовании клинического материала методами иммуноферментного анализа (ИФА), прямой иммунофлуоресценции (ПИФ), реакции связывания комплемента, и реже – полимеразной цепной реакцией. Для повышения достоверности диагностики необходимо использовать не менее двух методов исследования. В ряде случаев с их помощью можно определить стадию инфекции. Высокая распространенность микоплазмоза играет немаловажную роль в развитии и бронхиальной астмы (БА). У больных БА наличие специфических IgG антител в высоких титрах характерно как для острого микоплазмоза, так и для хронического. В связи с актуальностью проблемы микоплазмоза при бронхиальной астме поставлена цель изучить частоту встречаемости микоплазмоза среди больных различными формами бронхиальной астмы и определить особенности клинического течения заболевания у жителей Восточной Сибири, с учётом этнической принадлежности.

### Материалы и методы

Обследовано 239 человек (80 монголоидов и 159 европеоидов) в возрасте 17-78 лет ( $Me = 42,0$ ,  $Q_1 = 27,0$ ;  $Q_3 = 52,0$ ). Методом случайной выборки в исследование включены больные с установленным диагнозом: бронхиальная астма средней степени тяжести в стадии обострения ( $n = 187$ ) и группы сравнения, состоящие из людей в возрасте  $Me = 41,0$  лет ( $Q_1 = 27,0$ ;  $Q_3 = 51,0$ ), не страдающих бронхиальной астмой, на момент обследования, считавших себя практически здоровыми ( $n = 52$ ).

В качестве материала использованы: сыворотка крови, мазки со слизистой задней стенки ротоглотки. Набор материала проведён на базе пульмонологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 6 им. Н. С. Карповича» (Красноярск), терапевтических отделений ФГУЗ МСЧ № 46, НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

(Красноярск) и Республиканской больницы № 1 (Кызыл).

Обследование включало: анкетный опрос, осмотр, подготовку больных, взятие мазков со слизистой задней стенки ротоглотки и крови из вены для определения антигенов *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) методом прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) и специфических антител к ним иммуноферментным анализом (ИФА).

Подготовка биологического материала для исследования проводилась по общепринятым правилам. Постановка реакции, оценка результатов ПИФ, ИФА проводились в условиях иммунологической лаборатории клиники НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН и Тывинского республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД.

Статистическая обработка полученного материала. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как тип распределения отличался от нормального, были использованы непараметрические методы и меры центральной тенденции представлены в виде медианы  $Me$ , меры рассеяния в виде интерквартильного размаха – нижний  $Q_1$  и верхний  $Q_3$  квартили. При проведении сравнения групп по количественному признаку применялся двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова, а по качественному – Пирсона  $\chi^2$ . В данном исследовании принят пороговый уровень значимости  $\alpha = 0,05$ . Результаты ниже него считались статистически значимыми.

### Результаты и обсуждение

Частота встречаемости микоплазмоза среди больных бронхиальной астмой (БА) г. Красноярска по результатам методов ПИФ и ИФА представлена в табл. 1.

Среди больных БА г. Красноярска частота встречаемости микоплазмоза высокая. Статистически значимые различия суммарного количества положительных титров IgM к антигену *M. pneumoniae* и IgA к антигену *M. hominis* выявлены между больными экзогенной (3/64) и эндогенной (10/64) БА,  $p_1 = 0,041$ ; между больными эндогенной БА

(10/64) и группой сравнения (1/60),  $p_5 = 0,006$ , а IgG к антигену *M. pneumoniae* и IgG к антигену *M. hominis* – между больными экзогенной БА (9/64) и группой сравнения (2/60),  $p_3 = 0,036$ ; между больными эндогенной (18/64) и смешанной (6/70) БА,  $p_4 = 0,003$ ; между больными эндогенной БА (18/64) и группой сравнения (2/60),  $p_5 < 0,001$ . По наличию суммарного количества антигенов *M. pneumoniae* и *M. hominis* статистически значимые различия выявлены между больными эндогенной БА (15/59) и группой сравнения (1/30),  $p_5 = 0,010$ ; между больными смешанной БА (11/58) и группой сравнения (1/30),  $p_6 = 0,043$ .

Таким образом, у больных бронхиальной астмой г. Красноярска нами выявлена высокая частота встречаемости микоплазмоза. Отмечена статистически значимая высокая частота встречаемости микоплазмоза у больных эндогенной БА, по сравнению с группой сравнения. IgM к антигену *M. pneumoniae* и IgA к антигену *M. hominis* у больных эндогенной БА выявлялись чаще, чем у больных экзогенной БА и в группе сравнения. IgG к антигенам *M. pneumoniae* и *M. hominis* чаще выявлялись у больных экзогенной БА, чем в группе сравнения, а у больных эндогенной БА чаще, чем у больных со смешанной БА и в группе сравнения. Антигены *M. pneumoniae* и *M. hominis* чаще выявлялись у больных эндогенной и смешанной БА, чем в группе сравнения.

Частота встречаемости микоплазмоза у больных бронхиальной астмой г. Кызыла по результатам ПИФ и ИФА представлена в табл. 2. Среди больных БА с положительными результатами статистически значимые различия были выявлены между больными экзогенной (1/32) и эндогенной (6/33) БА методом ПИФ,  $p_1 = 0,050$ , а методом ИФА (IgG к антигенам *M. pneumoniae*, *M. hominis*) – между больными экзогенной (4/58) и эндогенной (14/64) БА,  $p_1 = 0,020$ .

Таким образом, частота встречаемости микоплазмоза у больных эндогенной и смешанной бронхиальной астмой г. Кызыла высокая, при этом она чаще отмечена у больных эндогенной БА, чем экзогенной. Статистически значимые различия между коренными и пришлыми жителями г. Кызыла не выявлены.

Следовательно, результаты изучения лабораторных показателей больных бронхиальной астмой г. Красноярска и Кызыла свидетельствуют о высокой частоте встречаемости микоплазмоза. Так, определена частота встречаемости микоплазмоза у больных БА г. Красноярска: экзогенной 16,7%, эндогенной 28,1%, смешанной 19,0%, а г. Кызыла – 6,9%, 21,9%, 14,8%, соответственно. Частота выявления микоплазмоза в группах сравнения г. Красноярска достигала 3,3%, а г. Кызыла – 9,1%. Результаты нашего исследования подтверждают, что клиническая картина микоплазмоза варьирует в широких пределах. Скрытое течение микоплазмоза представляет собой большую потенциальную опасность, так как при возникновении благоприятных условий для персистенции и размножения возбудителя, может развиваться тяжёлое воспаление.

Известно, что различные этнические группы отличаются как по характеру реагирования иммунной системы на антигенные воздействия, так и по частоте встречаемости различных заболеваний [5]. Нами изучена частота встречаемости микоплазмоза у больных бронхиальной астмой представителей европеоидного и монголоидного происхождения г. Красноярска и Кызыла.

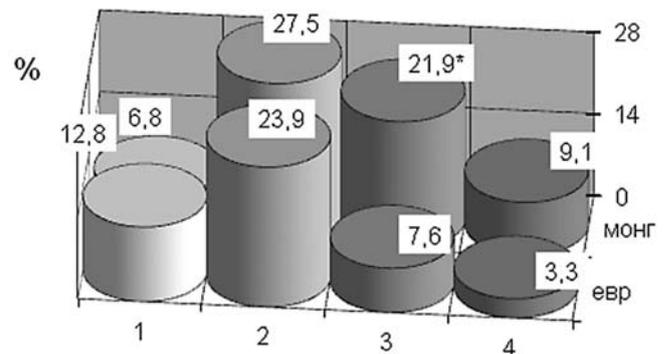


Рис. 1. IgG к антигенам *M. pneumoniae* и *M. hominis* у больных бронхиальной астмой европеоидов и монголоидов. 1 – БА экзогенная; 2 – БА эндогенная; 3 – БА смешанная; 4 – группы сравнения. Примечание: статистическая значимость различий: \* –  $p_{\text{евр-монг}} = 0,028$ .

Таблица 1

**Частота встречаемости микоплазмоза среди больных бронхиальной астмой г. Красноярска**

Группы	Методы исследования							
	ПИФ			ИФА				
	n	абс	%	n	IgA и IgM		IgG	
БА экзогенная	54	9	16,7	64	абс	%	абс	%
БА эндогенная	59	15	25,4	64	10	15,6	18	28,1
БА смешанная	58	11	19,0	70	5	7,1	6	8,6
Группа сравнения	30	1	3,3	60	1	1,7	2	3,3
Статистическая значимость различий между показателями в группах, $\alpha = 0,05$								
1-2 – $p_1$	$p_1 = 0,256$			$p_1 = 0,041$		$p_1 = 0,051$		
1-3 – $p_2$	$p_2 = 0,751$			$p_2 = 0,549$		$p_2 = 0,314$		
1-4 – $p_3$	$p_3 = 0,071$			$p_3 = 0,341$		$p_3 = 0,036$		
2-3 – $p_4$	$p_4 = 0,401$			$p_4 = 0,120$		$p_4 = 0,003$		
2-4 – $p_5$	$p_5 = 0,010$			$p_5 = 0,006$		$p_5 < 0,001$		
3-4 – $p_6$	$p_6 = 0,043$			$p_6 = 0,138$		$p_6 = 0,215$		

Таблица 2

**Частота встречаемости микоплазмоза среди больных бронхиальной астмой г. Кызыла**

Группы	Методы исследования							
	ПИФ			ИФА				
	n	абс	%	n	IgM + IgA		IgG	
БА экзогенная	32	1	3,1	58	абс	%	абс	%
БА эндогенная	33	6	18,2	64	2	3,1	14	21,9
БА смешанная	27	4	14,8	54	2	3,7	8	14,8
Группа сравнения	22	2	9,1	44	2	4,5	4	9,1
Статистическая значимость различий между показателями в группах, $\alpha = 0,05$								
1-2 – $p_1$	$p_1 = 0,050$			$p_1 = 0,618$		$p_1 = 0,020$		
1-3 – $p_2$	$p_2 = 0,108$			$p_2 = 0,517$		$p_2 = 0,176$		
1-4 – $p_3$	$p_3 = 0,347$			$p_3 = 0,404$		$p_3 = 0,683$		
2-3 – $p_4$	$p_4 = 0,728$			$p_4 = 0,863$		$p_4 = 0,327$		
2-4 – $p_5$	$p_5 = 0,349$			$p_5 = 0,701$		$p_5 = 0,080$		
3-4 – $p_6$	$p_6 = 0,543$			$p_6 = 0,834$		$p_6 = 0,390$		

Положительные результаты исследования на антигены *M. pneumoniae*, *M. hominis* выявлены: среди европеоидов – у 14,8% (9/61) больных экзогенной, у 22,5% (16/71) эндогенной, у 18,8% (13/69) смешанной БА и у 3,3% (1/30) группы сравнения, а среди монголоидов – 4,0% (1/25), 23,8% (5/21), 12,5% (2/16) и 9,1% (2/22), соответственно. Статистически значимых различий между этими группами не наблюдалось. IgG к антигенам *M. pneumoniae*, *M. hominis* имели статистически значимые различия между больными смешанной БА европеоидами (7/92) и монголоидами (7/32),  $p = 0,028$  (рис. 1).

Таким образом, методом ПИФ обнаружена высокая частота встречаемости микоплазмоза у больных бронхиальной астмой представителей разных этнических групп. IgG к антигенам *M. pneumoniae*, *M. hominis* чаще выявлялись у больных смешанной БА монголоидов, чем европеоидов.

Результаты изучения лабораторных показателей больных БА жителей гг. Красноярск и Кызыла свидетельствуют о высокой частоте встречаемости микоплазмоза независимо от этнической принадлежности. Так, нами выявлена частота встречаемости микоплазмоза у европеоидов – в 23,9%, у монголоидов – в 27,5% случаев.

#### FEATURES OF MYCOPLASMOSIS PREVALENCE AMONG PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN EASTERN SIBERIA

A. O. Sharavii<sup>1</sup>, S. V. Smirnova<sup>1,2</sup>, L. S. Polikarpov

<sup>1</sup>Federal Budget State Medical Research Institute for Northern Problems, Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences; <sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The article presents data on the prevalence of mycoplasma among patients with different pathogenic

forms of asthma in the cities Krasnoyarsk and Kyzyl considering ethnicity. The high frequency of occurrence of mycoplasma among residents of Eastern Siberia, regardless of ethnicity.

**Key words:** asthma, mycoplasmosis, ethnic groups, the frequency of occurrence.

#### Литература

1. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. – 6-е изд., обновленное и доп. – М.: Триада-Х, 2003. – 440 с.
2. Королёва Е.Г., Осидак Л.В., Милькинт К.К. и др. Микоплазменная инфекция у детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 13-16.
3. Прозоровский С.В., Вульфович Ю.В., Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазменные инфекции человека // Клинич. медицина. – 1992. – № 2. – С. 9-10.
4. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. – М.: Медицина, 1995. – 288 с.
5. Johansson S.G., Tari H. Всемирная организация по аллергии / Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 81-91.

#### Сведения об авторах

Шаравии Алевтина Очур-ооловна – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: alochur@yandex.ru.

Смирнова Светлана Витальевна – г. м. н., проф., зам. директора по научной работе НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: svetvita@mail.ru.

## Здоровье, образ жизни, экология



© АБРАМОВ Н. В., ШАРАХОВА Е. Ф.

УДК 614.2:617-001

### ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАВМАТИЗМА НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. В. Абрамов, Е. Ф. Шарахова

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Барнаул, ректор – д. м. н., проф. В. М. Брюханов; кафедра управления и экономики фармации, зав. – д. ф. н., проф. Е. Ф. Шарахова.

**Резюме.** Представлена динамика травматизма в Кемеровской области в период с 2004 по 2011 гг., его структура по видам и характеру повреждений в разных возрастных группах населения. Подчеркнута важность мероприятий по профилактике травматизма.

**Ключевые слова:** травматизм, показатели, динамика, Кемеровская область.

С начала XX века все большую значимость приобретает проблема травматизма, которая определяется, во-первых, его распространенностью и ростом, во-вторых, медицинской и социальной значимостью (высокая стоимость

медицинской помощи и высокие уровни смертности и инвалидности) и, в-третьих, экономической значимостью (прямые и косвенные потери вследствие утраты трудового потенциала общества) [6].

По данным официальной статистики в Российской Федерации, сохраняется рост показателя распространенности травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних факторов [1].

В России, как ни в одной другой развитой стране, проблемы травматизма и смертности от внешних причин обозначились особо остро. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин занимают 2-е место после болезней системы кровообращения в структуре общей смертности населения России и 1-е место в структуре смертности трудоспособного населения – лиц моложе 45 лет [6]. Средний возраст пострадавших с механической травмой – 20-59 лет, они составляют более 75% от общего числа пострадавших [4]. Средняя продолжительность предстоящей жизни при исключении несчастных случаев и травм увеличилась бы в среднем на 3,1-4,8 года у мужчин и на 1,2 года у женщин [5]. Увеличивается число тяжелых, множественных и сочетанных повреждений, что обуславливает высокую летальность и инвалидизацию лиц молодого трудоспособного возраста [3].

Травмы не только негативно влияют на здоровье людей, но и ложатся тяжелым бременем на службы здравоохранения, осложняя социально-экономическую ситуацию в стране [2].

Цель данного исследования: оценить состояние травматизма населения Кемеровской области в целях совершенствования лекарственного обеспечения лечебного процесса.

#### Материалы и методы

Для оценки изменений в уровне и структуре заболеваемости проведен анализ медицинской статистической отчетности медицинских организаций. В качестве основы классификации рассматривали вид травмы, ее локализацию, а также место происшествя.

#### Результаты и обсуждение

В Кемеровской области, как и в целом в России, сохраняется рост показателя распространенности травм и отравлений среди населения (рис. 1). В 2011 году зарегистрировано 365448 случаев травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин, или 13260 случаев на 100 000 населения. Среди пострадавших взрослые составили 79%, дети и подростки – 21 %. За период с 2004 по 2011 гг. наблюдается небольшой рост распространенности травм и отравлений.



Рис. 1. Динамика травматизма в Кемеровской области в 2004-2011 гг. (на 100 000 населения).

В соответствии со сложившейся практикой травмы принято разделять на виды: бытовые, уличные, производственные, транспортные и спортивные.

Основные виды травматизма и их динамика среди населения Кемеровской области в период 2004-2011 гг. представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Динамика структуры взрослого и детского травматизма по Кемеровской области в 2004-2011 гг., %

Вид травмы	Взрослые (с 18 лет)							
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Производственные	10,2	9,1	8,4	8,1	7,0	7,7	5,6	4,0
Бытовые	61,6	64,3	60,6	64,1	66,0	68,9	74,4	77,0
Уличные	21,4	20,0	22,5	19,7	19,8	16,0	13,8	13,5
Транспортные	1,4	1,6	1,7	1,6	1,4	1,6	1,3	1,4
Спортивные	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	0,8	0,8
Прочие	4,6	4,4	5,9	5,6	4,8	4,8	4,0	3,3
	Дети и подростки (0-17 лет)							
Бытовые	48,7	50,2	58,3	57,3	63,6	61,5	60,5	58,5
Уличные	36,2	31,0	30,1	30,0	25,1	27,0	27,3	28,2
Транспортные	1,7	1,6	0,9	1,1	0,8	1,0	0,8	0,9
Спортивные	4,6	3,3	2,9	3,5	3,1	3,3	4,3	5,2
Школьные	4,4	4,3	4,1	4,0	3,2	3,4	3,4	3,6
Прочие	4,5	9,7	3,7	4,2	4,3	3,8	3,8	3,6

Структура травматизма среди взрослого населения Кемеровской области незначительно отличается от средних значений по России [2]. Подавляющее большинство травм у взрослых не связаны с производством. К производственным в 2011 году отнесены 4,0% травм. Отмечается снижение доли производственных травм с 10,2% в 2004 году до 4,0% в 2011 году. Причем это снижение носит стабильный характер со среднегодовым темпом в 0,5%.

В общей структуре травматизма населения более 96% травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин является причиной несчастных случаев, не связанных с производственной деятельностью.

Среди травм, не связанных с производством, преобладают бытовые 222962 (77,0%) и уличные 39095 (13,5%).

Бытовой и уличный травматизм являются наиболее распространенными видами травматизма в России [2,3]. Такая же ситуация и по Кемеровской области. Причем, если производственные или спортивные травмы имеют место у людей, занятых в определенной сфере деятельности, то бытовые травмы могут быть у любого человека. Повреждения в быту происходят часто и бывают относительно тяжелыми.

Бытовой травматизм взрослого населения Кемеровской области увеличивается из года в год. За период с 2004 по 2011 гг. распространенность бытовых травм у взрослого населения увеличилась на 30,9%, уровень бытовых травм за этот период вырос на 15,4%. Распространенность уличных травм среди взрослого населения снизилась на 34%, и их доля в структуре травматизма сократилась на 7,9%.

Особое место в структуре травматизма занимают дорожно-транспортные травмы, смертельные случаи

от которых составляют до 60%; они также являются одной из основных причин выхода на инвалидность граждан трудоспособного возраста. Более 7% раненых остаются инвалидами, что способствует возрастанию социальной напряженности в обществе [4]. На долю транспортного травматизма в среднем приходится 0,8-1,7%.

Среди взрослого населения Кемеровской области до 2006 года сохранялась неблагоприятная тенденция роста транспортных травм, и их уровень достиг – 1,7%, который сохранялся до 2009 года.

Также наблюдается улучшение показателей детского дорожно-транспортного травматизма. Снижение уровня дорожно-транспортного травматизма отмечается в течение всего периода, с 1,7% в 2004 году до 0,9% в 2011 году. Школьный и спортивный травматизм до 2009 года имели тенденцию к снижению: с 4,4% и 4,6% соответственно до 3,4% и 3,3%. Однако с 2010 года, начался рост показателей и в 2011 году школьный травматизм составил 5,2%.

Частота травматизма в России на 80% определяется поверхностными травмами и открытыми ранами (суммарно 50% всех случаев), вывихами, растяжениями, травмами мышц и сухожилий, а также переломами верхних и нижних конечностей [5]. Такие же данные и по Кемеровской области.

По характеру повреждений в структуре травм и других несчастных случаев на первом месте стоят поверхностные травмы 34,3%, на втором – открытые раны и травмы кровеносных сосудов – 17,6%, на третьем – вывихи и растяжения – 12,1% (табл. 2).

По данным ВОЗ, в странах с высоким уровнем доходов на каждого человека, погибшего в результате полученных травм, приходится примерно 30 человек, госпитализированных с несмертельными травмами; приблизительно в 10 раз больше людей обращаются для амбулаторного лечения [3].

Таблица 2

**Структура травм по характеру повреждений (в %) в разных возрастных группах населения Кемеровской области в 2011 г.**

Характер повреждений	Все население	Взрослые (18 лет и старше)	Дети и подростки (0-17 лет)
Поверхностные травмы	34,3	32,9	39,6
Открытые раны, травмы кровеносных сосудов	17,4	17,7	16,1
Переломы черепа и лицевых костей	1,6	1,7	1,1
Внутричерепные травмы	3,2	3,4	2,3
Переломы костей верхней конечности	9,9	9,4	12,0
Переломы костей нижней конечности	7,3	7,9	4,8
Переломы позвоночника, костей туловища	2,7	3,0	1,5
Вывихи, растяжения, травмы мышц и сухожилий	12,1	11,8	13,3
Термические и химические ожоги	2,6	2,5	2,8
Последствия травм, отравлений, других воздействий внешних причин	3,9	4,1	3,0
Прочие	5,3	5,6	3,5

Сведения о деятельности стационаров свидетельствуют об относительно стабильном уровне госпитализаций по поводу травм и отравлений в Кемеровской области: общее количество госпитализаций сократилось на 24,0% за счет сокращения госпитализаций взрослых на 24,3% и снижения госпитализаций детей на 22,4% (рис. 2.)

Показатели интенсивности деятельности ЛПУ в динамике за 2004-2011 гг. свидетельствуют о весьма несущественном увеличении сроков лечения для взрослого контингента пострадавших, и небольшом снижении сроков лечения для детского контингента пострадавших. Показатели летальности в стационарах области на протяжении последних лет снизились, в 2004 году – 2,7% и в 2011 году – 2,27% (рис. 3.)

Динамика травматизма за период 2004-2011 гг. свидетельствует о том, что без принятия целенаправленных мер общество не может рассчитывать на снижении его уровня.

Проблема предупреждения травматизма имеет два основных аспекта: первый – систематическое, комплексное и планомерное проведение профилактических мероприятий, цель которых – предупредить травму; второй – ликвидация, снижение тяжести неблагоприятных последствий травм – смертности, инвалидности, временной нетрудоспособности, вынужденной смены профессии. В связи с этим основная задача системы здравоохранения – лечение травм, ликвидация и снижение тяжести их неблагоприятных последствий, разработка медицинских мер профилактики травматизма. Решение задачи зависит от рациональной организации травматолого-ортопедической и лекарственной помощи на всех этапах.



Рис. 2. Количество пролеченных больных в стационаре за 2004-2011 гг.



Рис. 3. Летальность больных в стационаре за период 2004-2011 гг.

## THE DYNAMICS OF MAIN INDICATORS OF POPULATION TRAUMATISM IN THE KEMEROVO REGION

N. V. Abramov, E. F. Sharakhova  
Altay State Medical University

**Abstract.** It is shown the dynamics of injuries in the Kemerovo region in the period from 2004 to 2011, the structure on types and nature of the lesions in different age groups. Emphasized the importance of measures to prevent accidents.

**Key words:** traumatism, indicators, dynamics, Kemerovo region.

### Литература

1. Андреева Т. М., Огрызко Е. В., Редько И. А. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2007. — № 2. — С. 59-63.

2. Голухов Г. Н., Редько И. А. Травматизм взрослого населения // Здравоохранение Российской Федерации. — 2007. — № 5. — С. 49-51.

3. Мыльникова Л. А. Травматизм: масштабы проблемы // Здравоохранение. — 2009. — № 2. — С. 85-88.

4. Мыльникова Л. А. Актуальность профилактики травматизма в Российской Федерации. Возможные решения // Скорая медицинская помощь. — 2008. — № 2. — С. 4-7.

5. Редько И. А. Проблемы бытового травматизма // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2006. — № 6. — С. 15-21

6. Салахов Э. Р., Кагарин Е. П. Травмы и отравления в России и за рубежом // Пробл. социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2004. — № 2. — С. 13-20

### Сведения об авторах

Абрамов Николай Владимирович — аспирант каф. управления и экономики фармации АГМУ, Барнаул; e-mail — AbramovN85@mail.ru.

Шарахова Елена Филипповна — д.м.н., проф., зав. каф. управления и экономики фармации АГМУ; e-mail — shef@agmu.ru.

## Вопросы практического здравоохранения



© ЧЕРНОВА А. А., НИКУЛИНА С. Ю., ТРЕТЬЯКОВА С. С.  
УДК 616.12 — 008.3 — 073.6:616 - 071

## КАРДИОРИТМОГРАФИЯ КАК МЕТОД ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, С. С. Третьякова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов;  
кафедра внутренних болезней №1, зав. — д.м.н., проф. С. Ю. Никулина.

**Резюме.** На основании обзора отечественной и зарубежной литературы последних лет дано определение метода кардиоритмографии, прослежена история развития данного метода, приведены показания к исследованию и правила его выполнения, а также способы анализа результатов кардиоритмографии. В обзоре приведены примеры использования метода кардиоритмографии в различных современных исследованиях и полученные результаты.

**Ключевые слова:** кардиоритмография.

Метод кардиоритмографии (КРГ) является относительно новым в исследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последние два десятилетия была доказана тесная связь между состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) и сердечно-сосудистой смертностью, что побудило врачей и ученых к поиску методов определения активности ВНС. Легкость и удобство использования метода кардиоритмографии обусловило его возрастающую популярность. В настоящее время существует большое количество коммерческих устройств, обеспечивающих автоматизированное измерение вариабельности сердечного ритма, что позволяет врачам-кардиологам обследовать пациентов и проводить клинические исследования [29]. Кардиоритмография используется в качестве скринингового обследования при многих патологических процессах и изучении реакций здорового организма на воздействие внешних факторов. В настоящее время общепринято использование данного метода для определения прогноза у лиц с инфарктом миокарда,

хронической сердечной недостаточностью, диабетической полинейропатией и некоторыми другими заболеваниями [20]. Кроме того, кардиоритмография может использоваться для динамического наблюдения за пациентами в процессе лечения. Данный метод обследования не имеет противопоказаний к своему использованию [14], и может применяться для обследования пациентов также часто, как измерение пульса, артериального давления и температуры.

Наблюдения за ритмом сердца как метод исследования применялись еще в древнегреческой медицине. Клиническое значение анализа вариабельности сердечного ритма было впервые установлено в начале 60-х годов прошлого столетия [20]. В Европе метод был впервые апробирован в 1966 году с помощью ЭВМ, но распространения не получил. В 1972 году русские и, одновременно, английские авторы предложили устройство для реализации этого метода на экране осциллографа. После этого на Западе про ритмографию забыли на долгие годы. В СССР длительные записи ритма

сердца стали применяться во время и после полета Ю.А. Гагарина. В 1968 году под редакцией академиков В.В. Парина и Р.М. Баевского был опубликован сборник «Математический анализ сердечного ритма». Р.М. Баевский описал методику «вариационной пульсометрии» и ввел ряд статистических показателей, используемых в кардиоинтервалографии. Значительный вклад в становление КРГ внесла Д.И. Жемайтите, заложившая представление о пульсовых волнах и их происхождении. В начале 1980-х годов метод кардиоритмографии использовался в нашей стране для динамического наблюдения за пациентами при лечении астмы и других заболеваний. С 1995 года ритмография широко используется на Западе и в России, данная методика стала неотъемлемой частью практически любой системы суточного мониторинга [3,26].

Широкое применение метода кардиоритмографии потребовало создания стандартов записи КРГ. В 1996 году Европейским обществом кардиологов и Североамериканским электрофизиологическим обществом были разработаны стандарты измерений, интерпретации variability сердечного ритма и рекомендации по клиническому применению этого метода, которыми до настоящего времени пользуются большинство исследователей [30].

Ритмокардиография (кардиоинтервалография (КИГ), кардиоритмография, variability ритма сердца (ВРС, ВСР, АВСР), вариационная пульсометрия (ВПМ), variability RR) — это метод оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций организма (в частности общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС) [19]. Кардиоритмограмма включает непрерывную запись не менее 200 последовательных кардиоциклов (интервалов R-R) в одном из электрокардиографических отведений. Записи кардиоинтервалов могут быть кратковременные («короткие»), если исследование проводилось в течение минут, десятков минут или нескольких часов, и долговременные («длинные») — данные, получаемые при 24- и 48-часовом мониторинге ЭКГ [10, 19].

Ритм сердца является ответной реакцией организма на внешние и внутренние раздражители. На регуляцию сердечного ритма оказывают влияние центральный, вегетативный, гуморальный и рефлекторный факторы. Variability сердечного ритма отражает непрерывное совместное влияние симпатической и парасимпатической нервных систем на сердечный ритм. Парасимпатическая система регуляции считается высокочастотной. Ее медиатор (ацетилхолин) оказывает короткое действие на высокочастотную мощность спектра ВРС, формируя быстрые высокочастотные волны (HF). Симпатическая система кровообращения является медленной. Действие ее медиаторов (адреналин, норадреналин) более длительно и отражается в низкочастотной мощности ВРС, при этом формируются медленные низкочастотные волны (LF). Соотношение LF/HF, выраженное в нормализованных единицах, позволяет оценить баланс вегетативной нервной системы. Выделение и оценка влияния на ритм сердца всех регуляторных механизмов позволяет оценить адаптационные резервы организма, провести дифференциальную диагностику

сердечно-сосудистой патологии, определить прогноз заболевания и подобрать оптимальную терапию с последующим контролем за проводимым лечением. Именно это и является целью исследования variability ритма сердца [12, 28]

Исследование variability сердечного ритма применяется в самых разнообразных областях прикладной физиологии и клинической медицины, сфера его использования расширяется с каждым годом. Можно условно выделить четыре направления применения методов анализа ВРС:

1) оценка функционального состояния организма и его изменений на основе определения параметров вегетативного баланса и нейрогуморальной регуляции;

2) оценка выраженности адаптационного ответа организма при воздействии различных стрессоров;

3) оценка состояния отдельных звеньев вегетативной регуляции кровообращения;

4) разработка прогностических заключений на основе оценки текущего функционального состояния организма, выраженности его адаптационных ответов и состояния отдельных звеньев регуляторного механизма [2]

Таким образом, выделяют следующие показания к использованию кардиоритмографии: оценка вегетативной регуляции ритма сердца у практически здоровых людей; оценка вегетативной регуляции ритма сердца у пациентов с различными заболеваниями; оценка функционального состояния регуляторных систем организма на основе интегрального подхода к системе кровообращения как к индикатору адаптационной деятельности всего организма; определение типа вегетативной регуляции (ваго-, нормо- или симпатотония); прогноз риска внезапной смерти и фатальных аритмий при инфаркте миокарда и ИБС, у больных с желудочковыми нарушениями ритма, при хронической сердечной недостаточности, обусловленной артериальной гипертензией и кардиомиопатией; выделение групп риска по развитию угрожающей жизни повышенной стабильности сердечного ритма; использование в качестве контрольного метода при проведении различных функциональных проб; оценка эффективности лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий; оценка уровня стресса, степени напряжения регуляторных систем при экстремальных воздействиях на организм; оценка функционального состояния человека-оператора; использование в качестве метода оценки функциональных состояний при массовых профилактических обследованиях разных контингентов населения; прогнозирование функционального состояния при профессиональном отборе; мониторинг ВРС в хирургии с целью объективизации операционного стресса и контроля адекватности анестезии, а также для выбора типа и дозировок анестезиологической защиты и для контроля в послеоперационном периоде; объективизация реакций ВНС при воздействии на организм электромагнитных полей, интоксикаций и других патогенных факторов; выбор оптимальной медикаментозной терапии с учетом фона вегетативной регуляции сердца, контроль эффективности проводимой терапии, коррекция дозы препаратов; оценка и прогнозирование психических реакций по выраженности вегетативного фона; использование метода в неврологии для оценки состояния ВНС при различных

заболеваниях; контроль функционального состояния организма в спорте; оценка вегетативной регуляции в процессе развития у детей и подростков; контроль функционального состояния плода в акушерстве [3, 19].

Для измерения и анализа вариабельности сердечного ритма используются диагностические системы со специальным программно-техническим обеспечением («Бриз-М», «Валента», «ELOGRAPH» «МедиФорм +», «Omegawave», «Nerve-Express», «Biosom», «Freeze-Framer» и др.). В нашей стране наиболее популярной для реализации методики кардиоритмографии является диагностическая система «Валента». Результатом компьютерного анализа в данной диагностической системе являются: кардиоритмограмма с выделенными различными цветами экстрасистолами; функция вариации ритма в трех диапазонах частот и пневмотахограмма; гистограмма распределения R-R интервалов, которая может быть представлена в виде вариационной пульсограммы; скатерограмма, предназначенная для подробного анализа нарушений ритма; диаграмма распределения мощностей волн в трех частотных диапазонах; математические характеристики (статистические, волновые, комбинированные и дифференциальные).

Автоматическая интерпретация включает в себя общие сведения об основном ритме, характер зарегистрированных нарушений ритма, оценку вагосимпатического баланса.

Для того, чтобы избежать появления артефактов при записи кардиоритмографии, а также обеспечить достоверность полученных результатов, необходимо соблюдать определенные правила:

1. При каждом исследовании необходимо записывать одинаковое количество кардиоциклов.

2. Исследование проводят через 1,5-2 ч после еды, в тихой комнате, с постоянной температурой 20-22°С. Перед началом исследования необходим период адаптации к окружающим условиям в течение 5-10 мин.

3. Запись КРГ проводится в положении больного лежа на спине, при спокойном дыхании в спокойной обстановке. Необходимо устранить все помехи, приводящие к эмоциональному возбуждению.

4. Исследование у женщин желательно проводить в межменструальный период, так как гормональные изменения в организме отражаются на кардиоинтервалограмме.

5. Для оценки функциональных резервов механизмов вегетативной регуляции при записи КРГ возможно проведение следующих функциональных тестов: активная и пассивная ортостатическая проба; проба с фиксированным темпом дыхания; проба Вальсальвы; пробы с максимальной задержкой дыхания на вдохе и выдохе; изометрическая нагрузочная проба; нагрузочные пробы на велоэргометре; фармакологические пробы; проба Ашнера; синокаротидная проба; психофизиологические пробы [2, 19].

Анализ ВСР включает три этапа:

1. Измерение длительности R-R интервалов и представление динамических рядов кардиоинтервалов в виде кардиоинтервалограммы;

2. Анализ динамических рядов кардиоинтервалов;

3. Оценку результатов анализа ВСР [2].

Анализ вариабельности ЧСС может осуществляться различными способами. Наибольшее распространение получили методы оценки во временном и частотном диапазоне.

Методы оценки во временной области являются более простыми. При этом учитываются либо значения ЧСС, вычисленные в каждой точке в определенный момент времени, либо интервалы между последовательными комплексами. Самые простые параметры ВСР во временной области включают среднее значение R-R интервала, среднюю ЧСС, разницу между самым длинным и самым коротким R-R интервалом, различия между дневной и ночной ЧСС и некоторые другие. Возможно также исследование изменения мгновенной ЧСС, связанной с дыханием, ортостатическим тестом, пробой Вальсальвы, инфузией фенилэфрина. Эти изменения могут быть описаны как при анализе величины ЧСС, так и длины сердечного цикла [30].

Наиболее информативные показатели математического анализа сердечного ритма следующие: NN – общее количество R-R интервалов синусового происхождения; SDNN – стандартное отклонение NN интервалов (используется для оценки общей вариабельности ритма сердца); SDANN – стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (используется для анализа низкочастотных компонентов вариабельности); SDNNi – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами (используется для оценки высокочастотных компонентов вариабельности); NN 50 – количество пар соседних NN интервалов, различающихся более чем на 50 м/с в течение всей записи; pNN 50 – значение NN 50, деленное на общее число NN интервалов [10].

Исследование вариабельности ритма сердца в частотном диапазоне позволяет анализировать выраженность колебаний различной частоты в общем спектре. Другими словами, данный метод определяет мощность различных гармонических составляющих, которые совместно формируют вариабельность [10]. Анализ спектральной плотности мощности колебаний дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и представить графически соотношение различных компонентов сердечного ритма. Методы спектрального анализа классифицируют как непараметрические (быстрое преобразование Фурье, непериодограммный анализ) и параметрические (авторегрессионный анализ). Оба метода дают сопоставимые результаты [30].

Совместный временной и спектральный анализ значительно увеличивает объем информации об изучаемых процессах, так как временные и частотные свойства взаимосвязаны [10]. Кроме того, при анализе вариабельности сердечного ритма у больных с сердечно-сосудистыми

заболеваниями Л.М. Макаров рекомендует в качестве дополнительного метода использовать интегральный, так как у данной категории больных картина ВСП зависит не только от медиаторов ВНС, но и от электрофизиологического состояния миокарда и сердечной проводимости [25].

Анализ variability сердечного ритма используется в различных клинических исследованиях. За последние годы было написано множество статей, авторы которых применяли методику КРГ для оценки состояния организма.

Так, В.А. Машин (2001) предложил использовать трехфакторную модель variability сердечного ритма для классификации функциональных состояний человека. Данная модель отражает нейрофизиологические механизмы регуляции поведения человека и позволяет диагностировать функциональные состояния при воздействии психоэмоциональных нагрузок и без них [11]

В.А. Снежицкий (2004) изучал влияния пассивной ортостатической пробы на показатели variability сердечного ритма у больных кардиологического профиля. Оказалось, что под влиянием ортостатической пробы наблюдается уменьшение интегральных показателей ВСП. Изменения показателей обусловлены увеличением ЧСС и централизацией ритма [20].

С.В. Зязин (2005) использовал методику кардиоритмографии в режиме функциональной пробы с управляемым ритмом дыхания для выявления группы риска пациентов по артериальной гипертензии [6].

А.Р. Киселев с соавт. (2005) использовали variability сердечного ритма для диагностики нарушений сократимости миокарда. Для этого ими было проведено исследование устойчивости 0,1Гц-компонентов спектра ВРС у пациентов с различным состоянием сократительной функции миокарда в ходе велоэргометрических проб при управляемом дыхании с периодом 10 с. Было выявлено, что устойчивость 0,1Гц-компонентов спектра ВРС к нагрузкам низкой интенсивности коррелирует с тяжестью нарушения сократимости миокарда. [9]

Я.Г. Никитин с соавт. (2005) использовали параметры variability ритма сердца для подбора лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и мерцательной аритмией [14].

П.В. Шанин с соавт. (2006) использовали методику КРГ для определения эффективности использования препарата «цилазаприл» для лечения гипертензионного синдрома у пациентов с острой дисциркуляторной энцефалопатией [29].

Х. Кадат с соавт. (2006) исследовали параметры variability сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом и выявили их снижение при наличии у пациентов хронических осложнений [24].

Е. Дж. Рашба с соавт. (2006) использовали показатели ВСП для оценки степени риска у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией. В результате исследований было выяснено, что пациенты с сохраненными параметрами ВСП имеют хороший прогноз, а у пациентов со сниженными показателями ВСП риск сердечно-сосудистой смертности высокий [27].

Р.К. Джамалдинова (2008) изучила особенности variability сердечного ритма при желудочковых экстрасистолиях (ЖЭС). При анализе доверительных границ средних показателей относительной спектральной плотности у пациентов с ЖЭС было выявлено характерное снижение в низкочастотных и увеличение в высокочастотных диапазонах с акцентом для области HF-2 [4].

О.В. Иванова и А.В. Копцева (2008) использовали показатели кардиоритмограммы для выявления особенностей сердечно-сосудистой системы недоношенных детей. В результате исследования было выявлено, что взаимоотношение различных механизмов регуляции сердечного ритма характеризует различные адаптационные возможности организма новорожденных [7].

Путем анализа variability сердечного ритма С.В. Хлыбова с соавт. изучали состояние симпатического отдела ВНС по 23 показателям кардиоритмографии у беременных женщин. Установлено, что активность симпатического отдела ВНС повышается в I триместре неосложненной беременности, прогрессивно возрастает во II и III триместрах и снижается перед родами [21].

А.Г. Игнатосян с помощью метода КРГ исследовал особенности реакции периферической гемодинамики конечностей на холодовое воздействие у подростков с разным типом вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты выявили корреляцию между показателями периферического кровообращения и регуляцией сердечной деятельности: чем больше согласована деятельность различных уровней регуляции кровообращения, тем оптимальней организована функция системы в целом [8].

А.А. Абрамова (2009) занималась изучением ВСП у больных рецидивирующей формой фибрилляции предсердий (ФП). Было установлено, что у больных рецидивирующей формой ФП наблюдаются более низкие показатели variability ритма сердца по сравнению с больными без фибрилляции предсердий. Кроме того, у больных рецидивирующей формой фибрилляции предсердий при наличии частых пароксизмов,отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям наблюдается снижение тонуса парасимпатического отдела ВНС. По данным спектрального анализа, у больных рецидивирующей формой фибрилляции предсердий отмечаются более выраженная циркадная динамика общей мощности спектра, снижение симпатических влияний в дневное и вечернее время и усиление вагусных модуляций в дневное и ночное время суток по сравнению с больными без фибрилляции предсердий. [1]

А.К. Ешманова (2009) использовала методы анализа ВСП для исследования изменений вегетативной регуляции кровообращения и состояния миокарда у практически здоровых людей при воздействии на организм «сухой» иммерсии. Полученные результаты показали, что воздействие 7-суточной «сухой» иммерсии приводит к развитию напряжения систем регуляции и возникновению донологических состояний. После воздействия «сухой» иммерсии наблюдается более выраженная реакция на ортостатическую пробу [5].

И.В. Осипова с соавт. (2009) выявили особенности ВСП у больных с артериальной гипертонией на рабочем месте (АГрм) и у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ). Исследование показало, что на показатели ВСП у больных с АГ оказывает влияние возраст, стадия и длительность заболевания. У пациентов старше 40 лет при АГрм по сравнению с эссенциальной АГ констатировано повышение симпатического тонуса, снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и гуморальных влияний на сердечный ритм. У больных АГрм по сравнению с эссенциальной АГ при I стадии заболевания увеличено влияние симпатической нервной системы, а при II стадии меньшие адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы и гуморальные влияния [15].

В.П. Пчелинцев и И.В. Симагина (2009) изучили показатели ВСП у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с фибрилляцией предсердий. Данные кардиоинтервалографии показали достоверное повышение активности симпато-адреналовой системы, снижение активности парасимпатической системы и повышение активности регуляторных систем организма у больных ИБС с фибрилляцией предсердий после восстановления синусового ритма, что, в свою очередь, неблагоприятно влияет на прогноз у этих пациентов [16].

Е. Karp et al. (2009) с использованием метода кардиоритмографии выяснили, что снижение параметров ВСП является предиктором смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [23].

О.Ю. Ратовская с соавт. (2010) провели сравнительное изучение показателей КРГ при гипертонической болезни I стадии (ГБ I) и нейроциркуляторной дистонии (НЦД) по гипертоническому типу. При активной ортостатической пробе было выявлено в ортостазе статистически значимое различие в показателе – асимметрия, свидетельствующее о более выраженном нарушении стационарности процесса регуляции сердечного ритма у лиц с НЦД по гипертоническому типу. Кроме того, статистически значимое различие мощности быстрых волн в клиностазе указывало на большую активность парасимпатического отдела нервной системы при гипертонической болезни [17].

Н.А. Рудникова с соавт. (2010) исследовали информативность показателей ВРС в оценке состояния сердечно-сосудистой системы по сравнению со стандартной ЭКГ покоя на этапе скрининга. Было установлено, что снижение ВСП вне зависимости от отсутствия или наличия изменений на ЭКГ покоя у 60-75% пациентов сопровождается изменениями по данным методов углубленного обследования [18].

Н.А. Михайлов и Д.А. Дмитриев (2011) выявили взаимосвязь межполушарной функциональной асимметрии и вариабельности сердечного ритма в покое и при ортостазе у школьников. Они установили, что при проведении ортостатической пробы корреляция между показателями вариабельности сердечного ритма и показателями межполушарной асимметрии выражена намного сильнее, чем при измерении показателей ВСП в покое [13].

Кроме того, в эмпирических исследованиях было

доказано, что низкие показатели ВСП обнаруживаются при генерализованных тревожных расстройствах и депрессии, а высокий уровень ВСП связан со сдержанностью и самообладанием [26].

Существует мнение, что метод кардиоритмографии может использоваться для диагностики рака на ранних стадиях. Это обусловлено тем, что снижение параметров ВСП отражает снижение тонуса парасимпатической системы, что в свою очередь свидетельствует об иммунном дефиците и повышает возможность развития злокачественных новообразований [22].

В заключение можно сказать, что кардиоритмография представляет собой простой, неинвазивный, удобный в использовании, эффективный метод функциональной диагностики. Область применения кардиоритмографии не ограничивается диагностикой сердечно-сосудистых заболеваний, данный метод широко используется для самых разнообразных клинических исследований. При оценке результатов кардиоритмографического исследования необходимо учитывать влияние внешних факторов, информативность данной методики повышается при сочетании ее с другими методами диагностики.

#### CARDIORHYTHMOGRAPHY AS A METHOD OF FUNCTIONAL DIAGNOSTICS (REVIEW)

A. A. Chernova, S. Yu. Nikulina, S. S. Tretyakova  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** On the base of a review of domestic and foreign literature in recent years is given the definition of the method cardiorythmography, traced the history of the development of this method, are shown the rules of the study and its implementation, methods of analyzing the results of cardiorythmography. This review presents examples of using the method of cardiorythmography in different current research and results.

**Key words:** cardiorythmography.

#### Литература:

1. Абрамова А.А. Вариабельность сердечного ритма у больных рецидивирующей формой фибрилляции предсердий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65.
3. Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. – СПб.: НОО, 2005. – 140 с.
4. Джамалдинова Р.К. Особенности вариабельности сердечного ритма при желудочковых экстрасистолиях // Рос. кардиол. журн. – 2008. – № 1. – С. 22-25.
5. Ешманова А.К. Вариабельность сердечного ритма и состояние миокарда при воздействии «сухой» иммерсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 111 с.

6. Зязин С.В. Выявление групп риска по артериальной гипертензии среди молодых лиц с вегето-сосудистой дистонией // Рос. кардиол. журн. — 2005 — Т. 53, № 3. — С. 76-78.
7. Иванова О.В., Копцева А.В. Применение показателей кардиоритмограммы для оценки здоровья недоношенных новорожденных // Вестн. новых медиц. технологий. — 2008. — Т. 15, № 3. — С. 218-219.
8. Игнатович А.Г. Влияние холодового стресса на периферическое кровообращение у подростков с разным типом вегетативной регуляции // Валеология. — 2008. — № 2. — С. 43-47.
9. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Кожирина О.М. и др. Диагностика нарушений сократимости миокарда на основе вариабельности сердечного ритма в ходе проведения велоэргометрических проб // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 23-26.
10. Корнелюк И.В., Никитин Я.Г. Анализ вариабельности ритма сердца. Доступно по URL: <http://www.plaintest.com/cardiology/variability>.
11. Машин В.А. К вопросу классификации функциональных состояний человека // Эксперим. психология. — 2001. — Т. 4, № 1. — С. 40-56.
12. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. — Иваново: ИГМА, 2000. — 200 с.
13. Михайлов Н.А., Дмитриев Д.А. Функциональная асимметрия и вариабельность сердечного ритма у школьников // Современные проблемы науки и образования. — 2011. — № 5. — С. 1-8.
14. Никитин Я.Г., Корнелюк И.В., Фролов А.В. и др. Дифференцированное лечение пациентов с ишемической болезнью сердца и мерцательной аритмией с использованием параметров вариабельности ритма сердца / инструкция по применению — Беларусь: РНПЦ «Кардиология», 2005. — 16 с.
15. Осипова И.В., Антропова О.Н., Шахматова К.И. и др. Особенности вариабельности сердечного ритма при стресс-индуцированной гипертонии // Рос. кардиол. журн. — 2009. — № 2. — С. 18-22.
16. Пчелинцев В.П., Симагина И.В. Перекисное окисление липидов и вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Успехи современного естествознания. — 2009. — № 2. — С. 96-98.
17. Ратовская О.Ю., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Применение суточного мониторирования артериального давления и кардиоритмографии для дифференциальной диагностики гипертонической болезни I стадии и нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2010. — Т. 25, № 4, вып. 1. — С. 102-105.
18. Рудникова Н.А., Стручков П.В., Цека О.С. и др. Информативность показателей вариабельности сердечного ритма в выявлении диагностически значимых нарушений сердечно-сосудистой системы на этапе скрининга // Функциональная диагностика. — 2010. — № 3. — С. 28-30.
19. Снежицкий В.А. Методологические аспекты анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике // Медицинские новости. — 2004. — № 9. — С. 37-43.
20. Снежицкий В.А. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с ваготонической дисфункцией синусового узла при проведении ортостатической пробы // Вестник аритмологии. — 2004. — № 33. — С. 28-33.
21. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. и др. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности // Физиология человека. — 2008. — № 5. — С. 97 — 104.
22. Biocom technologies. Cancer detection on early stage: <http://www.biocomtech.com/hrv-science/cancer-detection>.
23. Karp E., Shiyovich A., Zahger D. et al. Ultra-short-term heart rate variability for early risk stratification following acute ST-elevation myocardial infarction // Cardiology. — 2009. — Vol. 114, № 4. — P. 275-283.
24. Kudat H., Akkaya V., Sozen A.B. et al. Heart rate variability in diabetes patients // J. of Intern. Med. Research. — 2006. — № 3. — P. 291-296.
25. Makarov L.M. Features of the application of heart rhythm variability analysis in cardiologic patients // Hum. physiology. — 2008. — Vol. 28, № 3. — P. 306-309.
26. Mueller H., Psych R. Private practice in clinical and health psychology. Heart rate variability biofeedback: [http://www.drmueller-healthpsychology.com/heart\\_rate\\_variability.html](http://www.drmueller-healthpsychology.com/heart_rate_variability.html).
27. Rashba E.J., Estes N.A., Wang P. et al. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the definite trial // Heart rhythm. — 2006. — № 3 — P. 281-286.
28. Reed M.J., Robertson C.E., Addison P.S. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias // Oxford J. of med. — 2005. — Vol. 98, № 2. — P. 87-95.
29. Shanin P.V., Mal G.S., Kravcov P.V. et al. Change variability of a heart rhythm at treatment of a hypertonic syndrome for cilasapril patients with acute discirculatory encephalopathy // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 8. — С. 83-84.
30. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043-1065.

#### Сведения об авторах

Чернова Анна Александровна — к. м. н., ассистент каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: [aneshka\\_chernova@yandex.ru](mailto:aneshka_chernova@yandex.ru).

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., проф., зав. каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: [nicoulina@mail.ru](mailto:nicoulina@mail.ru).

Третьякова Светлана Сергеевна — студент 6 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: [treyakova-svet@mail.ru](mailto:treyakova-svet@mail.ru).

© БЕРЕЗОВСКАЯ М. А., КОЗЛОВ В. В.

УДК 616.895.8-089:615.8

## МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

М. А. Березовская, В. В. Козлов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артохов; кафедра психиатрии и наркологии  
с курсом ПО, зав. — к.м.н., доц. М. А. Березовская; кафедра общественного здоровья и здравоохранения  
с курсом ПО, зав. — к.м.н., доц. А. В. Шульмин.

**Резюме.** Проанализированы результаты комплексного (фармакологического и немедикаментозного, направленного на восстановление тонуса сосудов головного мозга и нормализацию церебрального кровотока) лечения 196 больных параноидной шизофренией. Сформулированы критерии прогнозирования эффективности лечебно-реабилитационной программы при лечении пациентов.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, терапия, эффективность.

Шизофрения является одним из самых распространенных психических заболеваний, приводящих к инвалидизации [3]. Будучи хронической болезнью, характеризующейся психотическими эпизодами, негативными симптомами и когнитивным дефицитом, шизофрения сопровождается снижением качества жизни пациентов, значительным ухудшением психосоциального функционирования и высокими затратами здравоохранения, тем самым представляя собой серьезную медико-социальную проблему во всем мире. Возникновение заболевания в молодом, трудоспособном, социально-активном возрасте, его хроническое течение, высокий процент инвалидизации определяет важность изучения всех факторов, которые могут оказывать влияние на развитие, течение и прогноз заболевания. В настоящее время в психиатрической практике все более доминируют комбинированные или интегративные подходы, использующие биологические и психосоциальные вмешательства. Именно они и определяют современный стандарт помощи больным шизофренией [4]. Поэтому наряду с фармакотерапией психосоциальное лечение и реабилитация представляют собой необходимые и дополняющие друг друга стратегии [2].

Цель исследования: создать модель прогнозирования эффективности комплексной лечебно-реабилитационной программы для больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе стационара КГБУЗ «Красноярский краевой психоневрологический диспансер №1» в 1999-2009 гг. Всего обследовано и пролечено 196 больных, из них 82 мужчины — 41,84%; 114 женщин — 58,16%, страдающих параноидной шизофренией с доминированием в клинической картине вербальных псевдогаллюцинаций. Возраст больных 20-50 лет (средний возраст 34,56±8,13 лет у мужчин, 38,89±8,62 лет у женщин), длительность заболевания от 2 до 32 лет. Всем пациентам диагноз уста-

новлен после достижения ими 18-летнего возраста. Эпизодическое с нарастающим дефектом течение заболевания отмечалось у 88 больных (44,9%), непрерывно-прогредиентное — у 108 человек (55,1%). Все пациенты находились на стационарном лечении повторно.

Основные методы исследования: клинико-психопатологический, неврологический и статистический. Клинико-психопатологический метод позволял проводить оценку симптомов, синдромов и состояний больных в различные периоды течения заболевания. При исследовании неврологического статуса наиболее часто выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика (тремор пальцев рук, горизонтальный нистагм, оживление сухожильных рефлексов, симптом Хвостека, легкое пошатывание в позе Ромберга, симптом Маринеску-Радовичи), свидетельствующая об истощении функции вегетативной нервной системы. Проведенное в Центре нейрореабилитации СКЦ ФМБА России транскраниальное исследование мозговой гемодинамики методом цветного дуплексного сканирования выявило статистически значимое замедление скорости церебрального кровотока в передних, средних и задних артериях головного мозга.

Лечение больных проводилось комплексно, включало психофармакотерапию по общепринятой схеме с использованием традиционных нейролептиков и атипичных антипсихотиков и сеансы немедикаментозного воздействия, направленного на устранение дистонии в сосудах головного мозга. За основу была принята технология Я. П. Гирича [1], включающая миорелаксационные, массажные и психотерапевтические техники, приводящие к восстановлению тонуса сосудов головного мозга, других структурно дефицитных органов и систем, коррекции эмоциональных нарушений. Психотерапевтические сеансы проводились один раз в две недели, продолжались и после выписки больных из стационара в течение года. Срок наблюдения после окончания терапии составил 12-15 месяцев.

Для прогнозирования эффективности лечения больных параноидной шизофренией использовался метод построения логистической регрессии. Применялся метод пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка (значения  $R^2$ , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной).

Уравнение логистической регрессии, в данном случае, представляет собой натуральный логарифм отношения вероятности эффективного лечения ( $p$ ) к вероятности отсутствия эффекта от лечения ( $1-p$ ).

$$\text{logit}(p) = \frac{\ln p}{1-p}$$

Используя метод максимального правдоподобия, уравнение логистической регрессии можно также представить в следующем виде:

$$\text{logit}(p) = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

где  $\text{logit}(p)$  – оценка значения истинной вероятности того, что лечение пациента с индивидуальным набором значений для  $x_1 \dots x_n$  будет эффективным;

$b_0$  – оценка константы;

$b_1, b_2, \dots, b_n$  – оценки коэффициентов логистической регрессии.

Вероятность того, что лечение пациента будет эффективным, выраженная через логистическую регрессию может быть представлена в виде следующего уравнения:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_0 + \dots + b_nx_n)}}$$

где  $e$  – математическая константа 2,71.

Для проверки согласованности модели с используемыми данными применялся критерий согласия Хосмера-Лемешова. Предикторы, включенные в уравнения, проверялись на наличие коллинеарности.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS 20.0.

### Результаты и обсуждение

По результатам комплексного лечения все пациенты разделились на три группы. Первую группу составили 54 (27,6%) больных, у которых в течение первых 1,5-3 месяцев лечения прекратились бывшие ранее постоянными псевдогаллюцинации и другие психотические расстройства, в частности, сопутствующие нарушения настроения и психические автоматизмы. Одновременно у этих больных было отмечено улучшение социального функционирования, редукция неврологических проявлений и улучшение показателей мозгового кровотока. Эффективность комплексного лечения в этой группе больных была определена как высокая.

Во второй группе (79 пациентов – 40,3%) после первых месяцев терапии выраженность психотических расстройств значительно уменьшилась, практически прекратились галлюцинации угрожающего и императивного

характера. Комплексная терапия позволила уменьшить или даже на некоторое время полностью купировать психотические расстройства. Зависимость между клиническим состоянием, неврологическими симптомами и изменением показателей церебрального кровотока оказалась менее выраженной. В этой группе эффективность комплексного лечения была определена как средняя.

Третью группу с низкой эффективностью терапии составили 63 человека – 32,1%. За время лечения у них не произошло изменений в психическом и неврологическом состоянии, социальном функционировании, показателях церебральной гемодинамики.

Для решения вопроса о возможности определения прогноза результативности терапии у больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами были проанализированы случаи заболевания с максимальной эффективностью проведенного комплексного лечения и с отсутствием таковой.

85,2% (46 человек) первой группы с высокой эффективностью проведенного лечения составили больные с эпизодическим с нарастающим дефектом течением параноидной шизофрении. В третьей группе больных с отсутствием терапевтического эффекта от проводимого лечения 52 пациента (84,5%) имели непрерывное течение эндогенного заболевания. Эти больные были выбраны для создания модели прогнозирования эффективности комплексной терапии.

У больных первой группы длительность эндогенного процесса не превышала 8 лет. Начало заболевания, как правило, было острым, психотические симптомы отличались большой яркостью, истинные вербальные галлюцинации быстро приобретали характер псевдообманов, сопровождалась выраженными аффективными расстройствами; в течение короткого времени к ним присоединялись психические (чаще идеаторные) автоматизмы. Первый приступ заканчивался улучшением состояния, практически полным купированием психотической симптоматики, появлением критического отношения к болезненным переживаниям. В третьей группе длительность болезни колебалась от 5 до 32 лет. Заболевание начиналось постепенно, как бы изподволь, часто с неврозоподобной, психопатоподобной, ипохондрической симптоматики, и только в последующем развивались характерные для параноидной шизофрении псевдогаллюцинации и психические автоматизмы. У этих пациентов не отмечалось такой яркости и чувственности психотических переживаний, как при острой манифестации шизофрении. Часто уже после первого приступа оставались болезненные симптомы в виде непостоянных тихих «голосов», идеаторных автоматизмов («остановка» или «бег» мыслей); проявлялись негативные расстройства. Критическое отношение к болезненным переживаниям даже на ранних этапах болезни было неполным.

Следующим этапом анализа было изучение у наших пациентов неврологического статуса и показателей церебральной гемодинамики до начала лечения. Оказалось, что у всех 46 больных первой группы имелась так называемая

«рассеянная неврологическая симптоматика», что послужило неврологу основанием для установления диагнозов «Веgeto-сосудистая дистония», «Дисциркуляторная энцефалопатия», «Последствия натального поражения ЦНС» в 31 (67,4%) случае заболевания. В этой же группе больных были выявлены наиболее четкие и однородные изменения показателей церебральной гемодинамики, а именно, статистически значимое снижение пульсовой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока и увеличение индекса периферического сосудистого сопротивления в передних, средних и задних мозговых артериях.

Изучение неврологического статуса у больных третьей группы выявило наличие неврологических симптомов у 19 человек (36,5%). Невролог четверым больным установил диагноз «Дисциркуляторная энцефалопатия II-III ст.», двум – «Вертебро-базилярная недостаточность», двум – «Остеохондроз шейного отдела позвоночника», одному – «Остаточные явления натального поражения головного мозга» (всего 9 человек – 17,3%). Изменения показателей церебральной гемодинамики в этой группе больных неоднородны и не поддаются какой-либо систематизации. Часть скоростных параметров практически не отличается от нормы, в некоторых случаях имеется снижение пульсовой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока и увеличение индекса периферического сосудистого сопротивления в передних, средних и задних мозговых артериях. Кроме того, более чем у половины пациентов (32 человека – 61,5%) выявлены значительная извитость мозговых сосудов и неравномерность их калибра.

Таким образом, в группе больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами, показавших высокую эффективность проведенного им комплексного лечения, выявлены признаки, свидетельствующие о наличии сосудистой дистонии в магистральных артериях головного мозга. Поэтому немедикаментозное воздействие, направленное на восстановление нарушенного тонуса сосудов головного мозга, привело к улучшению скоростных параметров мозгового кровотока и в сочетании с психотерапией показало хорошие результаты лечения. В группу пациентов, не ответивших на проведенную им терапию, вошли больные с непрерывно-прогредиентным вариантом параноидной шизофрении без явных признаков наличия у них сосудистой дистонии в магистральных артериях мозга; немедикаментозное воздействие, направленное на восстановление нарушенного тонуса сосудов головного мозга, не явилось для них значимым и не привело к улучшению состояния.

Также для прогнозирования эффективности лечения больных параноидной шизофренией использовался метод построения логистической регрессии. Эффективность лечения представлена в виде бинарной переменной, где 0 – отсутствие эффекта от лечения или незначительный эффект, 1 – высокая эффективность лечения.

Среди исследуемых пациентов в качестве возможных предикторов оценивались течение и длительность

заболевания, пол, анамнестические данные, наличие определенных клинических симптомов, показатели скорости кровотока в артериях головного мозга.

При использовании в качестве предикторов параметров внутримозгового кровотока, получена регрессионная модель при использовании в качестве предиктора показателя скорости кровотока в передней мозговой артерии. Данный показатель оказался единственным статистически значимым предиктором из показателей скорости кровотока в артериях головного мозга.

Получено уравнение регрессии:

$$\text{logit}(p) = 2,315 - 0,058 x_1$$

где  $\text{logit}(p)$  – оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с определенным значением предиктора  $x_1$  лечение будет эффективным;

$x_1$  – пульсовая систолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии  $V_{ps}$  ( $b_1 = -0,058$ );

при константе  $b_0 = 2,315$  (табл. 1)

Таблица 1

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии (в качестве предикторов использовались показатели скорости кровотока в мозговых артериях больных параноидной шизофренией)**

Показатель		B	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)
Шаг 1	ПМА $V_{ps}$	-0,058	0,020	8,164	0,004
	Константа	2,315	1,086	4,549	0,033

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 100%, а для высокой эффективности – 27,6%. Общий процент корректных предсказаний – 77,7%.

При использовании в качестве предикторов наличия определенных клинических симптомов до начала лечения, получена следующая регрессионная модель:

$$\text{logit}(p) = -8,670 + 2,699x_1 + 2,409x_2 + 2,561x_3 + 5,238x_4 + 5,157x_5 + 2,986x_6 + 5,104x_7 + 2,191x_8$$

где  $\text{logit}(p)$  – оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с индивидуальным набором значений для  $x_1 \dots x_n$  лечение будет эффективным;

$x_1$  – головная боль (наличие или отсутствие) ( $b_1 = 2,699$ );

$x_2$  – наличие девиации языка ( $b_2 = 2,409$ );

$x_3$  – наличие конвергенции ( $b_3 = 2,561$ );

$x_4$  – наличие анизокории ( $b_4 = 5,238$ );

$x_5$  – наличие патологических рефлексов с ног ( $b_5 = 5,157$ );

$x_6$  – наличие положительного симптома Хвостека ( $b_6 = 2,986$ );

$x_7$  – наличие неустойчивости в позе Ромберга ( $b_7 = 5,104$ );

$x_8$  – наличие симптома Маринеску-Радовичи ( $b_8 = 2,191$ ); при константе  $b_0 = -8,670$  (табл. 2)

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 97,2%, а для высокой эффективности – 90,9%. Общий процент корректных предсказаний – 95,4%. При этом коэффициент аппроксимации  $R^2 = 0,88$ , что свидетельствует о том, что данное уравнение объясняет 88% исходных данных.

При использовании в качестве предикторов анамнестических данных была получена следующая регрессионная модель:

$$\text{logit}(p) = 1,447 - 2,289x_1 + 1,486x_2 - 0,830x_3 - 0,209x_4$$

где  $\text{logit}(p)$  — оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с индивидуальным набором значений для  $x_1 \dots x_n$  лечение будет эффективным;

$x_1$  — тип течения параноидной шизофрении ( $b_1 = -2,289$ );

$x_2$  — длительность вербальных галлюцинаций (ВГ) 1-5 лет ( $b_2 = 1,486$ );

$x_3$  — длительность вербальных галлюцинаций 6-10 лет ( $b_3 = 0,830$ );

$x_4$  — длительность вербальных галлюцинаций 11-15 лет ( $b_4 = -0,209$ );

при константе  $b_0 = 1,447$  (табл. 3)

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 90,1%, а для высокой эффективности – 40%. Общий процент корректных предсказаний – 76%. Коэффициент аппроксимации  $R^2 = 0,37$ , что говорит о том, что данное уравнение объясняет 37% исходных данных.

При использовании в качестве предикторов наличия определенных клинических симптомов до начала лечения и анамнестических данных, получена следующая регрессионная модель:

$$\text{logit}(p) = -11,5 + 3,521x_1 - 2,702x_2 - 4,006x_3 + 6,748x_4 + 4,049x_5 + 4,417x_6 + 9,953x_7 + 7,772x_8 + 7,662x_9 + 4,448x_{10}$$

где  $\text{logit}(p)$  — оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с индивидуальным набором значений для  $x_1 \dots x_n$  лечение будет эффективным

$x_1$  — пол (в виде бинарной переменной: 0 – женский, 1 – мужской) ( $b_1 = 3,521$ );

$x_2$  — диагноз, выраженный в виде бинарной переменной, где 0 - параноидная шизофрения эпизодического течения с нарастающим дефектом, 1 - параноидная шизофрения с непрерывным дефектом ( $b_2 = -2,702$ );

$x_3$  — наличие в анамнезе гестоза ( $b_3 = -4,006$ );

$x_4$  — наличие головной боли ( $b_4 = 6,748$ );

$x_5$  — наличие девиации языка ( $b_5 = 4,049$ );

$x_6$  — наличие конвергенции ( $b_6 = 4,417$ );

$x_7$  — наличие патологических рефлексов с ног ( $b_7 = 9,953$ );

$x_8$  — наличие положительного симптома Хвостека ( $b_8 = 7,772$ );

Таблица 2

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии (в качестве предикторов использовались клинические симптомы больных параноидной шизофренией)**

Показатель	В	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)	
Шаг 8	Головная боль	2,699	0,887	9,252	0,002
	Девиация языка	2,409	0,913	6,963	0,008
	Конвергенция	2,561	0,955	7,183	0,007
	Анизокория	5,238	4,164	1,582	0,208
	Патологические рефлексы с ног	5,157	1,502	11,784	0,001
	Симптом Хвостека	2,986	1,232	5,870	0,015
	Неустойчивость в позе Ромберга	5,104	1,101	21,507	0,000
	Симптом Маринеску-Радовичи	2,191	0,875	6,275	0,012
	Константа	-8,670	1,805	23,082	0,001

Таблица 3

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии (в качестве предикторов использовались данные анамнеза больных параноидной шизофренией)**

Показатель	В	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)	
Шаг 2	Тип течения	-2,298	0,422	29,680	0,000
	Давность_ВГ			8,974	0,030
	Давность_ВГ(1)	1,486	0,716	4,309	0,038
	Давность_ВГ (2)	0,830	0,720	1,330	0,249
	Давность_ВГ(3)	-0,209	0,916	0,052	0,819
	Константа	1,447	0,873	2,745	0,098

Таблица 4

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии (в качестве предикторов использовались данные анамнеза и клинические симптомы больных параноидной шизофренией)**

Показатель	В	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)	
Шаг 10	Пол	3,521	1,564	5,066	0,024
	Диагноз	-2,702	1,307	4,27	0,039
	Заболевания ЖКТ	-4,006	1,831	4,786	0,029
	Головная боль	6,748	2,281	8,751	0,003
	Девиация языка	4,049	1,806	5,03	0,025
	Конвергенция	4,417	1,727	6,539	0,011
	Патологические рефлексы с ног	9,593	3,682	6,79	0,009
	Симптом Хвостека	7,772	2,927	7,051	0,008
	Неустойчивость в позе Ромберга	7,662	2,445	9,819	0,002
	Симптом Маринеску-Радовичи	4,448	1,72	6,684	0,01
	Константа	-11,5	4,74	5,886	0,015

$x_9$  – наличие покачивания в позе Ромберга ( $b_9 = 7,662$ );  
 $x_{10}$  – положительный симптом Маринеску-Радовичи  
 ( $b_{10} = 4,448$ );  
 при константе  $b_0 = -11,5$  (табл. 4).

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 97,9%, а для высокой эффективности – 94,5%. Общий процент корректных предсказаний – 96,9%. При этом коэффициент аппроксимации  $R^2 = 0,933$ , что говорит о том, что данное уравнение объясняет 93,3% исходных данных.

Проведенный анализ позволяет сформулировать модель прогнозирования эффективности комплексной (фармакологической и немедикаментозной, направленной на нормализацию тонуса сосудов головного мозга) лечебно-реабилитационной программы для больных параноидной шизофренией с наличием в клинической картине галлюцинаторных расстройств.

Эффективность комплексного лечения будет высокой в случаях эпизодического с нарастающим дефектом течения параноидной шизофрении, когда у больных выявляются явные признаки органической церебральной дисфункции, проявляющиеся наличием рассеянной неврологической симптоматики и количественными нарушениями показателей мозгового кровотока (наиболее значимой является пульсовая систолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии). Учитывая лучшие результаты при относительно небольшой длительности эндогенного заболевания (до 8 лет), включение в комплексную терапию немедикаментозных приемов, способствующих улучшению тонуса сосудов головного мозга и нормализации скорости церебрального кровотока, целесообразно проводить уже на ранних этапах заболевания.

## THE MODEL OF FORECASTING THE EFFICIENCY OF TREATMENT AND REHABILITATION PROGRAMS FOR PATIENTS OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

M. A. Berezovskaya, V. V. Kozlov  
 Krasnoyarsk State Medical University named  
 after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** There were analyzed the results of a complex (pharmacological and non-drug, aimed at restoring the tone of cerebral vessels and normalization of cerebral blood flow) treatment of 196 patients with paranoid schizophrenia. Were given criteria for predicting the effectiveness of treatment and rehabilitation programs for the treatment of patients.

**Key words:** paranoid schizophrenia, therapy, effectiveness.

### Литература

1. Гирич Я. П. Возможности противостояния врачей профессиональным «целителям» при лечении психосоматических болезней. – Красноярск, 1992. – 56 с.
2. Мальцева Е. А., Злоказова М. В. Исследование особенностей межличностного взаимодействия у пациентов молодого возраста, страдающих шизофренией / Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Матер. XV научной отчетной сессии НИИПЗ СО РАМН. – Томск, 2011. – С. 145-146.
3. Семке А. В., Семке В. Я. Психотерапия в адаптации и реабилитации больных шизофренией / Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Матер. XV научной отчетной сессии НИИПЗ СО РАМН. – Томск, 2011. – С. 152-159.
4. Fenton W. S. Evidence-based psychosocial treatment for schizophrenia // Schizophr. Bul. – 2000. – Vol. 26, № 1. – P. 1-3.

### Сведения об авторах

Березовская Марина Альбертовна – к. м. н., доцент, зав. каф. психиатрии и наркологии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: mberezovska@mail.ru.

Козлов Василий Владимирович – к. м. н., доцент каф. общественного здоровья и здравоохранения с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kv1v@rambler.ru.

© ПОЛОВИНКИН В. В., ВОЛКОВ А. В., ХАЛАФЯН А. А.

УДК: 616.351-006.6-089.87

## ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИИ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ КРОВОПОТЕРЯ ПРИ ТОТАЛЬНОЙ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИИ

В. В. Половинкин<sup>1,2</sup>, А. В. Волков<sup>1,2</sup>, А. А. Халафян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Краснодарская краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, гл. врач – член-корр. РАМН, д. м. н., проф. В. А. Порханов; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор – к. м. н. С. Н. Алексеенко; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный университет Министерства образования и науки РФ, ректор – к. п. н. М. Б. Астапов.

**Резюме.** Проведено сравнительное ретроспективно-проспективное исследование, в которое включено 318 пациентов с резектабельным средне- и нижнеампулярным раком прямой кишки. Больные были разделены на 2 группы. В 1-й (исследуемой) группе ( $n=202$ ) выполняли тотальную мезоректумэктомию (ТМЭ), во 2-й (группа клинического сравнения,  $n=116$ ) – использовали традиционное слепое выделение прямой кишки (СВПК). Установлено, что операции с применением ТМЭ статистически значимо снижают объем кровопотери. По мере освоения техники ТМЭ уменьшается продолжительность вмешательства на прямой кишке и, в конечном итоге, становится достоверно меньше, чем при СВПК.  
**Ключевые слова:** рак прямой кишки, мезоректумэктомия, слепое выделение прямой кишки, кровопотеря, продолжительность операции.

Внедрение ТМЭ в повседневную практику стало революционным событием в хирургии рака прямой кишки. Впервые техника ТМЭ описана в 1982 году профессором R. J. Heald [11]. Основу концепции вмешательства составляет острое выделение прямой кишки под контролем зрения в бессосудистой зоне между висцеральной (собственной) фасцией прямой кишки и париетальной фасцией таза [9, 10, 13]. Применение этой техники позволило значительно улучшить функциональные и отдаленные онкологические результаты [7, 11]. До конца XX века при хирургическом лечении рака прямой кишки традиционно применялось слепое выделение органа тупым способом, которое, как правило, сопровождалось обильным кровотечением, но сокращало время операции. Повсеместно внедряемая тотальная мезоректумэктомия, по сравнению с традиционным способом (слепым) выделения прямой кишки, технически более сложна. Поэтому необходимо хорошее знание анатомии таза, чтобы выделять кишку вместе с мезоректальной фасцией, и обучение технике вмешательства, которое выполняется под визуальным контролем, а для хорошего обзора операционного поля требуются специальные ретракторные системы [2, 5, 7, 10, 11, 12]. Усложнение техники операции может привести к некоторому увеличению ее продолжительности и кровопотери, о чем предупреждают многие авторы [1, 2, 6-8, 11, 12, 14].

Цель нашего исследования — сравнение продолжительности операции и объема кровопотери у больных со средне- и нижнеампулярным раком прямой кишки, оперированных по технологии ТМЭ и методом слепого выделения прямой кишки (СВПК).

#### Материалы и методы

Проведено ретроспективно-проспективное сравнительное исследование. Информация обо всех последовательно пролеченных с 2005 года больных раком прямой кишки, которым были выполнены радикальные или паллиативные хирургические вмешательства, заносилась в электронную базу данных. Результаты лечения пациентов за период с 2003 по 2004 гг. изучены по материалам архивных историй болезни (ретроспективно). Фиксировались сведения, полученные в дооперационном периоде: демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), расстояние от нижнего края новообразования до кожно-анальной линии, данные о проведении предоперационной лучевой и химиотерапии. Кроме того, учитывались данные, касающиеся интраоперационного периода: вид операции, ее продолжительность и объем кровопотери, способ и плоскость выделения прямой кишки.

За период с января 2003 по декабрь 2011 года проанализирована информация о 621 пациенте, перенесшем плановое хирургическое вмешательство по поводу рака прямой кишки. В протокол исследования включены пациенты с резектабельным ректальным раком в стадии T1-3 N0-2 M0-1, у которых морфологически верифицирована аденокарцинома с локализацией в средне- и нижнеампулярном отделе прямой кишки. Среднеампулярной локализацией новообразования считали расположение его нижнего края от кожно-анальной линии в пределах от

7,0 до 11,0 см, нижнеампулярной — от 0 до 6,0 см [4]. Указанное расстояние измеряли по линейке маркированной на тубусе ректороманоскопа во время эндоскопического исследования. Критериям включения соответствовали 393 пациента. Из исследования исключены пациенты, у которых применяли экстрафасциальное выделение прямой кишки (23 наблюдения), латеральную лимфодиссекцию (30 наблюдений), операции носили комбинированный характер (15 наблюдений) и больные, которым была выполнена резекция мезоректум, а не тотальная мезоректумэктомия (7 наблюдений). Таким образом, в исследование включено 318 пациентов. Они были разделены на 2 группы. В первой группе при выделении прямой кишки выполнена ТМЭ (основная группа, n = 202), во второй, использован способ СВПК (группа клинического сравнения, n = 116).

*Способы выделения прямой кишки: 1 — техника ТМЭ.* После коррекции срединного лапаротомного доступа ранорасширителем «Tomrpson» операцию начинали с рассечения париетальной брюшины вдоль левого латерального канала по линии Тольдта. Для острой диссекции тканей на протяжении всей операции использовали монополярную электрокоагуляцию в режиме резания и коагуляции. После межфасциального выделения нисходящей ободочной и сигмовидной кишок, идентификации верхнего гипогастрального сплетения, парааортальной лимфаденэктомии, мобилизовали и скелетизировали нижнебрыжеечную артерию (НБА) у места ее отхождения от аорты (с отделением от преаортального верхнего гипогастрального сплетения). НБА лигировали и пересекали либо на уровне устья, либо дистальнее отхождения левой ободочной артерии. Нижнюю брыжеечную вену лигировали и пересекали в проекции нижнего края поджелудочной железы. Далее пересекали сигмовидную кишку на уровне 10-15 см от верхнего полюса опухоли. Выполняя тракцию и противотракцию сигмовидной и прямой кишки кверху и в краниальном направлении, определяли эмбриональный межфасциальный слой, ход правого и левого гипогастральных нервов, которые являются продолжением верхнего гипогастрального сплетения. После идентификации задней и боковых поверхностей мезоректальной фасции устанавливали тазовый ретрактор так, чтобы рабочая часть ретрактора обеспечивала тракцию прямой кишки вверх и вперед. Выделение прямой кишки по задней поверхности выполняли в межфасциальном пространстве путем острой препаровки в дистальном направлении до тазового дна и до полного отслоения мезоректум от пресакральной фасции. При этом внутритазовую фасцию, покрывающую крестец, пресакральные и внутренние подвздошные сосуды, грушевидные мышцы и нервные сплетения оставляли интактными.

Изменив направление тракции и противотракции, выделяли боковые поверхности мезоректум справа и слева (под визуальным контролем), отодвигая от мезоректальной фасции прилежащие к ней гипогастральные нервы. Тазовый ретрактор извлекали.

Далее для мобилизации передней полуокружности прямой кишки переходили в зону Дугласова кармана.

После рассечения брюшины в поперечном направлении, оставляя часть ее (собственно Дугласов карман) на препарате, получали доступ для обзора задней поверхности семенных пузырьков у мужчин или задней стенки влагалища у женщин. Устанавливали тазовый ретрактор. У мужчин, с помощью ретрактора смещали семенные пузырьки кпереди, находили рыхлый межфасциальный слой между фасцией Денонвиллье, покрывающей семенные пузырьки, и собственной фасцией прямой кишки. Выделение прямой кишки продолжали в межфасциальном слое до предстательной железы и далее до тазового дна. В зоне предстательной железы визуализировали нейроваскулярные пучки (пучки Уолша), которые являются дистальными ветвями нижних гипогастриальных сплетений переплетенных с сосудистыми ветвями. У женщин аналогичным образом, осуществляя тракцию задней стенки влагалища кпереди, завершали мобилизацию передней стенки прямой кишки в межфасциальном пространстве (между мезоректальной фасцией и влагалищем). Выделение прямой кишки завершали у тазового дна, когда отчетливо определяли кишечную «шею» — участок прямой кишки лишенный мезоректального покрова. Далее выполняли изоляцию новообразования путем наложения Г-образного зажима непосредственно за нижним полюсом опухоли с обязательным промыванием прямой кишки через анальный канал 0,02% раствором хлоргексидина до «чистой воды». Накладывали линейный степлер дистальнее бранш Г-образного зажима и пересекали прямую кишку между степлером и зажимом. После удаления макропрепарата промывали полость малого таза 0,02% раствором хлоргексидина. При необходимости производили мобилизацию селезеночного изгиба (в случае если длина низводимой для анастомоза ободочной кишки была недостаточной). Колоректальный анастомоз с формированием или без формирования неоректум накладывали с помощью циркулярных степлерных сшивающих аппаратов. Операцию обязательно завершали формированием петлевой превентивной илеостомы или трансверзостомы. Если пациенту предполагалась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, то дальнейшие действия заключались в выполнении соответствующего промежностного этапа.

**2 – техника СВПК.** Традиционный способ отличался тем, что выделение прямой кишки выполнялось вслепую (тупым путем), применяя прием «лодочка».

Продолжительностью операции считали промежуток времени от начала разреза кожи передней брюшной стенки до наложения последнего шва на лапаротомную рану и измеряли в минутах. Интраоперационную кровопотерю измеряли в миллилитрах. Она представляла собой суммарный вес крови в банке-сборнике, собранной отсосом из операционного поля, и результат разницы

взвешенных марлевых салфеток, использованных на протяжении всей операции, и такого же количества сухих марлевых салфеток.

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2007) в среде операционной системы Windows 7.

Статистически значимое различие между альтернативными показателями групп для категориальных данных оценивали с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона и максимум правдоподобия Хи-квадрат (М-П $\chi^2$ ), между количественными параметрами с нормальным распределением с помощью t-критерия Стьюдента, с неизвестным распределением с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для изучения взаимосвязи между переменными использовали корреляционный анализ. Для количественных переменных силу взаимосвязи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) при соответствии закона распределения нормальному закону и коэффициентов корреляции Спирмена и Гамма в противном случае и в случае, если переменные качественные. Если  $r = < 0,25$ , то корреляцию считали слабой, если  $0,25 < r < 0,75$  — умеренной,  $r > 0,75$  — сильной. Для исследования зависимости нормально распределенного количественного признака от одного или нескольких качественных признаков применяли дисперсионный анализ.

Таблица 1

**Основные характеристики пациентов, перенесших оперативные вмешательства с применением ТМЭ и СВПК по поводу средне- и нижеампулярного рака прямой кишки**

Параметры	ТМЭ (n=202)	СВПК (n=116)	p-значение <sup>a</sup> p-значение <sup>b</sup>	p-значение <sup>c†</sup>
Пол				
Мужчины	122 (60,4%)	66 (56,9%)	0,54	
Женщины	80 (39,6%)	50 (43,1%)	0,54	
Возраст (лет)	62,0±9,8	61,5±10,1		0,83
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,9±4,6	26,8±4,0		0,67
Стадии заболевания				
T1-2N0M0	48 (23,8%)	25 (21,6%)	0,22 0,22	
T3N0M0	73 (36,1%)	55 (47,4%)		
T1-3N1-2M0	56 (27,7%)	23 (19,8%)		
T1-3N0-2M1	25 (12,4%)	13 (11,2%)		
Локализация новообразования прямой кишки				
Среднеампулярный отдел (от 7,0 до 12,0 см)	128 (63,4%)	67 (57,8%)	0,32 0,32	
Нижнеампулярный отдел (от 0 до 6,0 см)	74 (36,6%)	49 (42,2%)		
Расстояние от нижнего края опухоли до кожно-анальной линии по данным ректороманоскопии (см)	7,2±2,7	7,0±2,7		0,57
Количество пациентов, получавших лучевую терапию до операции	126 (62,4%)	75 (64,7%)	0,69 0,68	

Примечание: <sup>a</sup> критерий Пирсона Хи-квадрат; <sup>b</sup> критерий М-П Хи-квадрат; <sup>c†</sup> критерий Стьюдента.

**Характеристика пациентов основной группы и группы клинического сравнения.** По полу, возрасту, значению индекса массы тела (ИМТ), локализации новообразования в прямой кишке, стадиям заболевания, количеству пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию статистически значимого различия в группах не было. Неoadьювантную химиотерапию не получал ни один пациент в сравниваемых группах (табл. 1.).

Виды оперативных вмешательств, выполненных в сравниваемых группах, представлены в табл. 2. В основной группе 3/4 операций носили сфинктерсохраняющий характер, тогда как в контрольной группе операций этого типа было менее половины.

Таблица 2

**Виды и частота оперативных вмешательств с применением ТМЭ и СВПК, выполненных по поводу средне- и нижеампулярного рака прямой кишки**

Вид операции	ТМЭ (n=202)	СВПК (n=116)	р-значение <sup>а</sup> р-значение <sup>б</sup>
Передняя резекция	5 (2,5%)	14 (12,1%)	<0,001 <0,001
Низкая передняя резекция	140 (69,3%)	33 (28,5%)	
Брюшно-анальная резекция	4 (2%)	5 (4,3%)	
ВСЕГО сфинктеросохраняющих операций	149 (73,8%)	52 (44,8%)	
Операция Гартмана	24 (11,9%)	19 (16,4%)	
Брюшно-промежностная экстирпация	29 (14,4%)	45 (38,8%)	
ВСЕГО операций с формированием абдоминальной колостомы	53 (26,2%)	64 (55,2%)	

Примечание: <sup>а</sup> – критерий Пирсона Хи-квадрат; <sup>б</sup> критерий М-П Хи-квадрат.

### Результаты и обсуждение

Среднее значение продолжительности операции при выполнении ТМЭ составило 310,9±76,1 мин. В группе, где выполняли СВПК – 290,5±70,0 мин. Анализируемые показатели в сравниваемых группах имеют статистически значимое различие ( $p=0,02$ ). Неравенство средних значений анализируемой переменной в группах означает наличие взаимосвязи между техникой выделения прямой кишки и продолжительностью операции ( $\gamma = -0,15$ ). Для выяснения сути этой взаимосвязи проведен анализ рассматриваемых переменных по годам (рис. 1).

Диаграмма (рис.1) демонстрирует, что среднее значение продолжительности операции с применением ТМЭ на начальном этапе освоения значительно превышала таковую при СВПК ( $p=0,02$ ). По мере накопления опыта время операции сокращалось и в 2008 году этот показатель для ТМЭ и СВПК сравнялся ( $p=0,64$ ). Более того, продолжительность операции в группе ТМЭ стала стабильной с незначительной вариабельностью. При сравнении

средних величин продолжительности операции в конце исследуемого периода (2010 г.) в группе ТМЭ значение этого показателя стало меньше, чем в группе СВПК ( $p=0,01$ ).

Для подтверждения влияния опыта применения техники ТМЭ на продолжительность операции применен однофакторный дисперсионный анализ, где оценены средние величины этой переменной по годам. Средние значения длительности операций с применением ТМЭ за 2005 и 2007 г. ( $p=0,04$ ), 2008 ( $p=0,004$ ), 2010 г. ( $p<0,001$ ) и 2011 г. ( $p=0,01$ ) не равны. Различия статистически значимые. Следовательно, по мере накопления опыта применения технологии ТМЭ продолжительность операции становится меньше.

Среднее значение объема интраоперационной кровопотери в основной группе было 316,7±198 мл, а в группе клинического сравнения – 576±153,1 мл. Так как стандартное отклонение превышает половину среднего значения, использование параметрического критерия сравнения средних величин является некорректным. Поэтому для сравнения применены непараметрические критерии [3]. Исходя из того, что уровень значимости  $p$  критериев значительно меньше, чем 0,05 (критерий Вальда-Вольфовица:  $p=0,0005$ ; критерий Колмогорова-Смирнова:  $p<0,001$ ; U критерий Манна-Уитни:  $p<0,001$ ), справедливым будет утверждение, что существует статистически значимое различие по объему интраоперационной кровопотери в группах сравнения, а именно кровопотеря при применении способа СВПК больше, чем при использовании ТМЭ.

Для оценки различия средних значений объемов интраоперационной кровопотери по годам применен однофакторный дисперсионный анализ.

Средние объемы интраоперационной кровопотери во время операций с применением техники ТМЭ за 2005 год в сравнении с 2006-2011 гг. статистически значимо различаются ( $p=0,02$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). По мере накопления опыта применения техники ТМЭ объем интраоперационной кровопотери уменьшается (рис. 2).

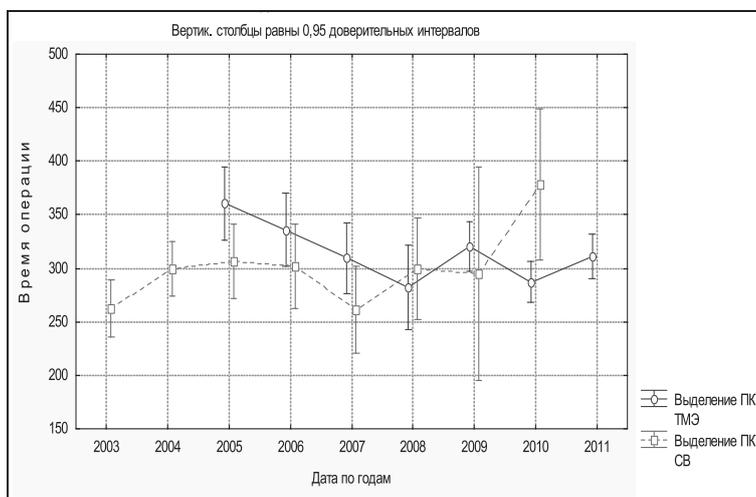


Рис. 1. Динамика продолжительности операции с применением техники ТМЭ и СВПК при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки по годам.

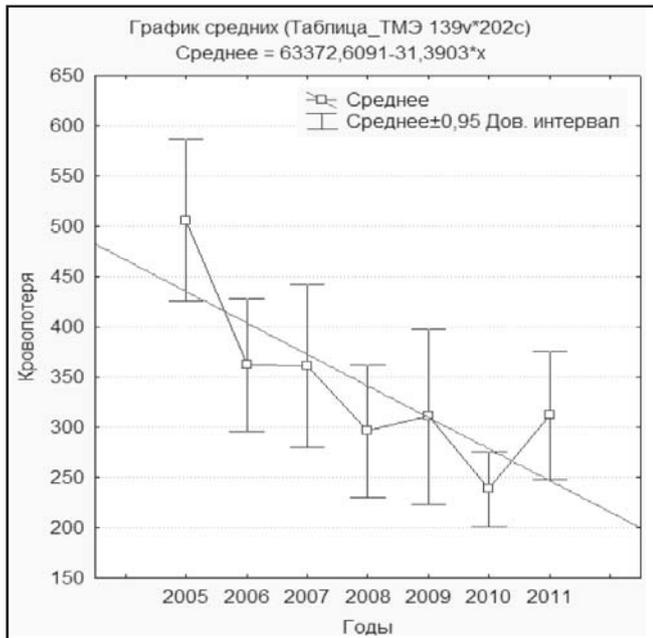


Рис. 2. Динамика объемов кровопотери во время операций с применением техники ТМЭ при средне- и нижнеампулярном раке прямой кишки по годам.

С того момента, когда R. J. Heald опубликовал первые результаты хирургического лечения рака прямой кишки с применением предложенной им техники выделения прямой кишки – ТМЭ, прошло более тридцати лет, но только сейчас эта методика становится стандартом. Одним из вопросов обсуждения связанных с ТМЭ является продолжительность операции. Многие авторы отмечают, что ТМЭ значительно удлиняет время вмешательства [2, 7, 8, 12]. Действительно, наше исследование также показало, что среднее значение продолжительности операции в группе, где выполнялась ТМЭ больше, чем в группе, где прямая кишка выделялась слепым способом (тупым путем). Однако это утверждение справедливо для тех хирургов, которые только начинают осваивать технику ТМЭ. Согласно данным диаграммы (рис. 1.), среднее значение продолжительности операции с этапа освоения ТМЭ до момента завершения исследования (накопления опыта) статистически значимо меньше, чем в начале освоения техники.

Еще одним мифом о ТМЭ является мнение об увеличении интраоперационной кровопотери. В сравнении со стандартным СВПК техника ТМЭ отличается более прецизионной препаровкой тканей (под визуальным контролем), что наоборот позволяет избежать увеличения кровопотери (выделение прямой кишки происходит в аваскулярном клетчаточном пространстве). Кривая обучения ТМЭ относительно объема интраоперационной кровопотери демонстрирует уменьшение медианы объема последней по мере приобретения опыта (рис. 2.). Согласно результатам нашего исследования, в 2011 году в сравнении с 2005 годом кровопотеря во время операций с применением ТМЭ уменьшилась практически в 2 раза.

Таким образом, среднее значение продолжительности операции при применении СВПК статистически значимо меньше, чем при применении ТМЭ. По мере освоения техники ТМЭ значение этого показателя уменьшается и в конечном итоге продолжительность операции при применении ТМЭ становится меньше, чем в группе клинического сравнения.

Фактором, достоверно влияющим на объем интраоперационной кровопотери, является способ выделения прямой кишки. Операции с применением техники ТМЭ сопровождаются меньшей кровопотерей, чем при применении СВПК. По мере накопления опыта применения ТМЭ объем кровопотери становится еще меньше.

#### DURATION OF OPERATION AND INTRAOPERATIONAL BLOOD LOSS IN TOTAL MEZOREKTUMECTOMY

V. V. Polovinkin, A. V. Volkov, A. A. Khalafian

Krasnodar regional hospital № 1 named

after prof. S. V. Ochapovsky;

Kuban State Medical University;

Kuban State University.

**Abstract.** It was done a comparative retrospective-prospective study that included 318 patients with resectable middle and lower ampullar rectal cancer. Patients were divided into 2 groups. In the 1st (study) group (n = 202) was a total mezorektumectomy (TME), the 2nd (clinical comparison group, n = 116) – was used traditional blind selection of the rectum (SVPK). It was found that operations with using TME significantly reduce the amount of blood loss. According to the development of technology TME is reduced the duration of the intervention on the rectum and, in the end, it becomes significantly less than SVPK.

**Key words:** colorectal cancer, mezorektumectomy, blind selection of the rectum, blood loss, duration of operation.

#### Литература

1. Абелевич А. И., Комаров Д. В., Ларин А. А. и др. Низкая передняя резекция прямой кишки // Хирургия. – 2008. – № 6. – С. 63-66.
2. Воробьев Г. И., Царьков П. В., Подмаренкова Л. Ф. и др. Нервосохраняющие операции в хирургии рака прямой кишки // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 22-28.
3. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Под ред. Т. А. Ланг, М. Сесик: пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 28-40.
4. Одарюк Т. С., Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А. Хирургия рака прямой кишки. – М.: ООО «Дедалус», 2005. – С. 31-41, 179-185.
5. Переходов С. Н., Лазарев Г. В., Татарин В. С. Сфинктерсохраняющие операции при хирургическом лечении рака прямой кишки // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. XVI, № 3. – С. 62-67.

6. Büchler M. W., Weitz J., Ulrich B. et al. Rectal Cancer Treatment. Recent results in cancer research // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. — 2005. — Vol. 165. — P. 86-104.

7. Edwards D. P., Sexton R., Heald R. J. et al. Longterm results show triple stapling facilitates safe low colorectal and coloanal anastomosis and is associated with low rates of local recurrence after anterior resection for rectal cancer // Techniques in coloproctology. — 2007. — Vol. 11, №1. — P. 17-21.

8. Hartley J. E., Mehigan B. J., Qureshi A. E. et al. Total Mesorectal Excision: Assessment of the Laparoscopic Approach // Diseases of the Colon and Rectum. — 2001. — Vol. 44, № 3. — P. 315-321.

9. Heald R. J. The «Holy Plane» of rectal surgery // Journal of the Royal Society of Medicine. — 1988. — Vol. 81. — P. 503-508.

10. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D.H. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? // British Journal of Surgery. — 1982. — Vol. 69, № 10. — P. 613-616.

11. Heald R. J., Karanjia N. D. Results of Radical Surgery for Rectal Cancer // World J. Surg. — 1992. — Vol. 16, № 5 — P. 848-857.

12. Köckerling F., Yildirim C., Rose J. et al. Total mesorectal excision with the water-jet-dissection. Technique and results // Techniques in coloproctology. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 217-223.

13. Salerno G., Daniels. I. R., Heald R. J. From bench to bed side: The concept of total mesorectal excision for rectal cancer // Eur Surg. — 2005. — Vol. 37, № 4. — P. 238–244.

14. Vironen J. H., Sainio P., Husa A. I. et al. Complications and Survival After Surgery for Rectal Cancer in Patients Younger Than and Aged 75 Years or Older // Diseases of the Colon & Rectum. — 2004. — Vol. 47, № 7. — P. 1225-1231.

#### Сведения об авторах

Половинкин Вагим Владимирович — к. м. н., зав. колопроктологическим отделением ГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского МЗ Краснодарского края, ассистент каф. хирургии № 1 ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубаньГМУ; e-mail: vpolovinkin@gmail.com.

Волков Артем Викторович — врач колопроктолог ГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского МЗ Краснодарского края, ассистент каф. общей хирургии ГБОУ ВПО КубаньГМУ; e-mail: doctor-volkov@mail.ru.

Халафян Алексан Альбертович — г. т. н., проф. кафедры прикладной математики ГБОУ ВПО КубаньГМУ; e-mail: statlab@kubsu.ru.

© КАПУСТИНА Е. В., БОЛЬШАКОВА Т. Ю., ШАРАЙКИНА Е. П., ЧУПАХИНА В. А., ПАНЧЕНКО Т. Л.

УДК 616.72–018.3:616.71–007.234–001.5

## ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Е. В. Капустина, Т. Ю. Большакова, Е. П. Шарайкина, В. А. Чупахина, Т. Л. Панченко

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина; кафедра анатомии и гистологии человека, зав. — д. м. н., проф. Н. Н. Медведева; кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. И. В. Демко.

**Резюме.** В данной работе представлены распространенность и структура остеопоротических переломов у женщин с остеоартрозом в зависимости от конституции. Выявлено, что распространенность и локализация переломов имеет конституциональные особенности. Среди женщин мезосомной конституции, по сравнению с женщинами мегалосомной конституции, преобладают переломы позвонков, а у пациенток мегалосомной конституции — переломы предплечья. Множественные переломы встречаются только у представительниц мезосомной конституции.

**Ключевые слова:** остеоартроз, переломы, остеопороз, конституция.

Остеоартроз (ОА) и остеопороз (ОП) — наиболее часто встречающиеся заболевания костно-суставной системы, ассоциированные с полом и возрастом. Социальная значимость их достаточно велика и определяется нарушением функции суставов, переломами позвонков и трубчатых костей, приводящими к функциональной недостаточности, потере трудоспособности и ранней инвалидизации [1,5].

Данные литературы свидетельствуют о том, что остеоартроз относится к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности, в частности, с остеопорозом и частота этого состояния регистрируются от 13 до 21% [8]. По данным американских ученых, риск переломов у таких пациентов составляет 1,27 (ДИ 95%, 1,23; 1,30;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с женщинами без остеоартроза [7]. Вопрос о развитии переломов у женщин с остеоартрозом в постменопаузе

не достаточно изучен. Как следует из литературных данных, основное внимание уделяется массе тела, [9] но вопросы компонентного состава тела и конституции женщин рассмотрены в литературе недостаточно.

Цель: изучить распространенность и структуру остеопоротических переломов у женщин с остеоартрозом в зависимости от конституции.

#### Материалы и методы

На базе Краевого центра профилактики и лечения остеопороза обследовано 207 женщин с остеоартрозом от 46 до 74 лет, (средний возраст —  $62 \pm 6,9$  года), постоянно проживающих в экологических условиях г. Красноярска. Всем пациенткам было проведено исследование: антропометрическое [2], рентгенологическое (рентгенография суставов и позвоночника), рентгеновская

остеоденситометрия (DXA). Полученные соматометрические показатели у женщин с остеоартрозом сравнивались с аналогичными показателями женщин популяции города [6]. Типы конституции определялись по схеме И. Б. Галанта [3].

Все показатели были обработаны с использованием интерактивного пакета «SOMA» и SPSS, V. 19.0. Результаты представлены для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных — в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений ( $\sigma$ ). Проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента и  $\chi^2$  для независимых выборок. Корреляционные связи между исследуемыми признаками определялись с использованием критерия Спирмена. Различия оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$  [4].

### Результаты и обсуждение

По нашим данным, остеопороз был выявлен у 85 женщин, распространенность коморбидности остеоартроза и остеопороза составила 41%. Женщины с коморбидностью остеоартроза и остеопороза по антропометрическим данным отличались от женщин с остеоартрозом более низким ростом, массой тела и индексом массы тела (ИМТ). Все пациентки страдали избыточным весом (табл. 1). Компонентный состав тела достоверных различий не имел.

Таблица 1

### Антропометрические показатели женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза

Показатели антропометрии	Женщины с коморбидностью остеоартроза и остеопороза (n=85)	Женщины с остеоартрозом (n=122)	p
Рост, см	158,8±0,5	161,6±0,5	0,001
Масса, кг	73,2±1,3	77,8±1,4	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9±0,4	29,9±1,0	0,01

Примечание: \* — проверка статистической значимости различий проводилась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

При проведении корреляционного анализа между минеральной плотностью костной ткани (МПК) по шейке бедра и позвоночнику и процентному содержанию жира в коже определялась достоверная отрицательная корреляционная связь средней силы ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = -0,31$ ,  $p = 0,0001$  соответственно), то есть при увеличении процентного содержания жировой массы тела, минеральная масса костей снижалась. Кроме того, имелась положительная корреляционная связь между МПК по шейке бедра и процентным содержанием мышечной ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,01$ ) и костной массы ( $r = 0,324$ ,  $p = 0,02$ ).

Нами выявлено, что у женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза чаще определялись мезосомная (55,3%) и мегалосомная конституции (43,5%), лептосомная диагностировалась лишь у 1,2% пациенток.

Отмечено, что 50 женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза (58,8%) имели остеопоротические переломы. Структура переломов представлена на рис. 1. У пациенток с коморбидностью остеоартроза и остеопороза преобладали переломы предплечья и позвонков, у каждой четвертой женщины выявлялись сочетанные переломы, переломы шейки бедра встречались в 14% случаев.

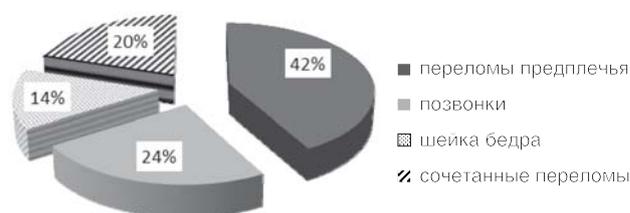


Рис. 1. Структура переломов у женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза.

Распространенность переломов у женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза в зависимости от конституции представлена в табл. 2. У женщин мезосомной конституции переломы диагностировались достоверно чаще, чем у женщин мегалосомной конституции. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между мезосомной конституцией и наличием остеопоротических переломов у женщин с остеоартрозом ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 2

### Распространенность переломов у женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза в зависимости от конституции

Конституция	Переломы у женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза (n=50)	
	абс.	%
Мегалосомная	21	42,0±3,7*
Мезосомная	28	56,0±4,1*
Лептосомная	1	2,0±1

Примечание: \* — значимость различий оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность,  $p < 0,001$ .

В структуре переломов у пациенток мезосомной конституции по сравнению с женщинами мегалосомной конституции преобладали переломы позвонков, у пациенток мегалосомной конституции — переломы предплечья. Множественные переломы встречались только у представительниц мезосомной конституции (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание остеоартроза и остеопороза у женщин не редкое явление, при этом большая часть пациенток имеет остеопоротические переломы. Женщины с коморбидностью остеоартроза и остеопороза отличаются от женщин с остеоартрозом более низким ростом, весом, ИМТ и страдают избыточным весом. Показатели жировой массы тела этих женщин имеют отрицательную корреляционную

Таблица 3

**Структура переломов у пациенток с коморбидностью  
остеоартроза и остеопороза в зависимости от конституции**

Локализация перелома	Мегалосомная конституция (n=21)		Мезосомная конституция (n=28)		p
	абс.	%	абс.	%	
Предплечье	16	76,1±3,9	14	50,0±4,5	0,001
Позвонки	7	33,3±4,3	11	39,3±4,4	0,0001
Шейка бедра	3	14,3±3,2	4	14,3±3,2	-
Сочетанные переломы					
Предплечье +позвонки	5	23,8±3,9	4	14,3±3,2	-
Перелом шейки плеча, ребер, костей голени	-	-	3	10,7±2,8	-

Примечание: \* – значимость различий оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность,  $p < 0,05$ .

взаимосвязь с МПК, что противоречит ранним представлениям о протективной роли избыточной массы тела на МПК. Среди женщин мезосомной конституции переломы встречаются достоверно чаще и имеют с ней прямую корреляционную связь. Локализация переломов также характеризуется конституциональной взаимосвязью: у женщин мезосомной конституции преобладают переломы позвонков, у пациенток мегалосомной конституции – переломы предплечья. Множественные переломы встречаются только у представительниц мезосомной конституции.

В настоящее время коморбидность остеоартроза и остеопороза остается еще не достаточно изученной, но уже имеющиеся результаты говорят о том, что пациентки с избыточной массой тела с остеоартрозом также в значительной степени подвержены переломам и им необходимы профилактические мероприятия, способствующие сохранению МПК и предотвращению переломов.

**OSTEOPOROTIC FRACTURES  
IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS**

E. V. Kapustina, T. Y. Bolshakova, E. P. Sharaikina,  
V. A. Chupahina, T. L. Panchenko  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** This paper presents the prevalence and structure of osteoporotic fractures in women with osteoarthritis according to the constitution. It was revealed that the prevalence and localization of fractures has constitutional features. Among women of mezosomic constitution in comparison with the women of megalosomic constitution are prevailed the vertebral fractures, and in women-patients of megalosomnic constitution – fractures of the forearm. Multiple fractures occur only in mezosomnic constitution.

**Key words:** osteoarthritis, fractures, osteoporosis, constitution.

**Литература**

1. Алексеева Л. И., Зайцева Е. М. Остеоартроз и остеопороз: случайное совпадение или закономерность? // Consilium Medicum. – 2011. – № 2. – С. 212-215.
2. Бунак В. В. Методика антропометрических исследований. – М.: Медицина, 1931. – 222 с.
3. Галант И.Б. Новая схема конституциональных типов женщин // Казан. мед. журн. – 1927. – № 5. – С. 548-557.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: МедиаСфера. – 2002. – 312 с.
5. Скрипникова И. А., Птичкина П. А., Митрохина Т. В. и др. Метаболические эффекты менопаузы: роль маркеров жирового обмена в развитии остеопороза // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2. – С. 11-15.
6. Ходкевич О. А. Конституциональная характеристика женщин Красноярского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 1997. – 24 с.
7. Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C. M. et al. Cardiovascular disease and osteoporosis // J. Endocrinol. Inv. – 2009. – Vol. 28. – P. 69-72.
8. Debra B., Gordon R. Osteoarthritic Women at Higher Risk for Falls, Fractures // Am J. Prev Med. – 2011. – Vol. 36. – P. 366-375.
9. Kanis J. A., Oden A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. – 2008. – Vol. 16. – P. 1330-1338.

**Сведения об авторах**

Капустина Екатерина Владимировна – аспирант каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: as-pirinka5@yandex.ru.

Шарайкина Евгения Павловна – г. м. н., проф. каф. анатомии и гистологии человека КрасГМУ; e-mail: sharaikinaep@mail.ru.

Большакова Татьяна Юрьевна – к. м. н., доцент каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: tatjanabol@mail.ru.

Чупахина Вера Александровна – к. м. н., доцент каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: Verachupahina@mail.ru 8(391)2644788.

Панченко Тамара Леонидовна – к. м. н., доцент каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: panchenkoti@mail.ru

© БАЗИНА М. И., СЫРОМЯТНИКОВА С. А., ЕГОРОВА А. Т., КИРИЧЕНКО А. К.

УДК 618.145:612.017:618.179

## ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М. И. Базина<sup>1</sup>, С. А. Сыромятникова<sup>2</sup>, А. Т. Егорова<sup>1</sup>, А. К. Кириченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. 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;

<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца»»,

директор — С. А. Сыромятникова

**Резюме.** Основным морфологическим критерием хронического эндометрита является наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов и плазматических клеток с очаговым или диффузным характером расположения в строме и в железах. Иммуногистохимическое исследование позволяет провести оценку фенотипического состава клеток эндометрия, выявить количество цитотоксических клеток, ограничивающих имплантацию эмбрионов и способствующих нарушению репродуктивной функции, а также определить необходимость проведения комплексной терапии.

**Ключевые слова:** эндометрий, хронический эндометрит, иммуноморфология, репродуктивные нарушения.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются наиболее частой причиной нарушения женского здоровья. В структуре ВЗОМТ особое место занимает хронический эндометрит (ХЭ). Увеличение частоты патологических изменений эндометрия в популяции у женщин репродуктивного возраста отмечают многие исследователи. Частота хронического эндометрита варьирует в широких пределах от 0,2 до 66,3%, но в среднем составляет 14%. Основным контингентом больных хроническим эндометритом являются женщины репродуктивного возраста 25-35 лет. Данные о частоте хронического эндометрита среди гинекологических больных вариабельны (от 2,5 до 85%), прежде всего это связано с определёнными трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации [15,18].

Согласно общепризнанному определению хронический эндометрит — это патологический процесс воспалительного генеза с нарушением структуры и функции эндометрия, характеризующийся преимущественно репродуктивными нарушениями: бесплодием, невынашиванием беременности, неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) [1,3,14,30].

Работами В. М. Сидельниковой и Г. Т. Сухих была показана частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности до 70%, что явилось у них причиной формирования недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ). Механизм прерывания беременности у данных пациенток связан с теми изменениями, которые происходят в эндометрии в результате нарушения процессов секреторной трансформации, обусловленной недостаточностью продукции или неадекватностью реакции органа-мишени на прогестерон. В эндометрии наблюдается недоразвитие желёз, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков, факторов роста, избыточное

количество провоспалительных цитокинов, что ведет к неадекватному развитию плодного яйца, и в результате происходит выкидыш [16,20].

Существенная роль в развитии хронического эндометрита принадлежит нарушениям местного и общего иммунитета, манифестирующим воспалительные осложнения после родов и абортот. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса. Хроническая активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фибринозные спайки в строме и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности [4,19].

Существует множество факторов риска развития хронического эндометрита, в том числе одним из значимых является проведение различного рода внутриматочных манипуляций. Медицинские аборты, выскабливания стенок полости матки, биопсия эндометрия, гистероскопия, гистеросальпингография, гидросонография, инсеминации, экстракорпоральное оплодотворение — способствуют развитию хронического эндометрита в 95% случаев [6,7].

Клиническая картина хронического эндометрита, как правило, малоспецифична и в значительной степени отражает глубину и длительность патоморфологических изменений в слизистой оболочке матки. Рядом авторов отмечено, что основным симптомом хронического эндометрита (в 93% случаев) являются перименструальные кровяные выделения. Среди клинических симптомов особое место занимает бесплодие (преимущественно

вторичное), неудачные попытки ЭКО и невынашивание беременности [11,13,18,25,28].

Диагностика хронического эндометрита основана на анализе клинических симптомов, данных анамнеза, эхографической картины и морфологического исследования эндометрия [5,10,12].

«Золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита является морфологическое исследование эндометрия, которое должно быть обязательным звеном алгоритма обследования пациенток с нарушениями репродуктивной функции [5,15,16]. Диагностическое выскабливание или биопсию слизистой оболочки матки производят в среднюю и позднюю фазы пролиферации, на 7-11-й дни менструального цикла. Общепринятые морфологические критерии диагностики хронического эндометрита:

– Наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов и плазматических клеток с очаговым характером расположения – вокруг желез и сосудов. Не исключается и диффузный характер расположения лимфоидных элементов. Инфильтраты располагаются преимущественно в функциональном слое, но весьма характерно и базальное их расположение.

– Формирование лимфоидных фолликулов в функциональном слое эндометрия.

– Очаговый фиброз стромы, который возникает при длительном течении хронического воспалительного процесса в эндометрии и иногда захватывает обширные участки.

– Склеротические изменения со стороны спиральных артерий с формированием клубков спиральных артерий.

– Дистрофические изменения со стороны желез эндометрия. Изменения железистого и стромального компонентов не соответствуют дням менструального цикла.

Морфометрический анализ обеспечивает количественную оценку эндометрия. При трубно-перитонеальной форме бесплодия и невынашивании беременности обусловленными хроническим эндометритом, отмечается несоответствие гистологической картины эндометрия дню менструального цикла. Отсутствие децидуалоподобного метаморфоза и слабое развитие сосудов мышечного и капиллярного типа в лютеиновую фазу [2,21]. Совокупность морфологических изменений эндометрия влияет на рецептивность эндометрия и ограничивает возможность имплантации эмбриона, влияя в целом на эффективность лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции и невынашивание беременности [9,23,24,37].

Эндометрий содержит большое число иммунокомпетентных клеток, фенотипический состав которых имеет важное значение для иммунологического баланса между эмбрионом и эндометрием. Иммунные реакции, протекающие в эндометрии, принимают участие в реализации защитной функции при проникновении в полость матки инфекционных агентов, а также полноценной имплантации и развитии эмбриона [17]. Эпителиоциты эндометрия

способны к самостоятельной секреции цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии. Их функциональная активность во многом зависит от состояния клеток стромы эндометрия. Результаты нескольких исследований показывают, что клетки стромы опосредованно обеспечивают влияние эстрогенов на эпителиоциты эндометрия [9,23].

На сегодняшний день широко используется метод выявления специфических антигенов плазматических клеток и субпопуляций лимфоцитов эндометрия при помощи иммуногистохимического исследования [17,19,33]. Иммуноциты эндометрия представлены ассоциацией макрофагов, NK-клеток, нейтрофилов, лейкоцитов и иммуноглобулин-продуцирующих клеток. При детекции субпопуляций лимфоцитов выделяют: CD3<sup>+</sup> – Т-лимфоциты, CD4<sup>+</sup> – Т-хелперы, CD8<sup>+</sup> – Т-супрессоры, CD14<sup>+</sup> – моноциты/ макрофаги, CD16<sup>+</sup> – натуральные киллерные клетки (NK), CD45 – лейкоциты, CD56<sup>+</sup> – NK, БГЛ, CD95<sup>+</sup> – Fas-антиген, маркер апоптоза, CD138 – плазматические клетки, исключая зрелые В-лимфоциты [16,26,32,34,35].

Самой многочисленной популяцией лимфоцитов, представленных в эндометрии, являются большие гранулярные лимфоциты (БГЛ), которые многие авторы представляют как децидуальные NK-клетки (CD56<sup>+</sup>). В пролиферативную фазу цикла их доля составляет около 8% от всех клеток эндометрия, в секреторную фазу – 60%, а в ранние сроки беременности – более 70% [2,19,32,39]. Установлено, что под влиянием яичниковых гормонов происходит не только численное увеличение NK-клеток эндометрия, но их активация с экспрессией хемокинов [8,27].

В слизистой оболочке матки макрофаги могут достигать 10% общего числа лейкоцитов [15]. Это указывает на значимую роль макрофагов в процессах реализации иммунного ответа. Интересен и тот факт, что после имплантации макрофаги покидают зону инвазии хориона и практически отсутствуют в децидуальной ткани, выявляясь только в околоплацентарном кровотоке [9,40]. Функциональная активность макрофагов эндометрия во многом подчинена гормональным влияниям. Установлена способность эстрогенов индуцировать активность макрофагов. Кроме того макрофаги не имеют ядерных рецепторов к прогестерону, а их чувствительность к влиянию прогестерона обусловлена перекрестным связыванием прогестерона с рецепторами глюкокортикоидов [23].

Популяция NK-клеток (CD56<sup>+</sup>), Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>) и макрофаги (CD14<sup>+</sup>) эндометрия являются основными источниками цитокинов, благодаря которым при беременности поддерживается доминирование Th-2 типа иммунного ответа. Выявление NK-клеток в большом количестве вокруг инвазивного цитотрофобласта позволило говорить об их участии в изоляции антигенов эмбриона от иммунной системы матери, ограничении экспансии трофобласта в ткани матки и перестройке спиральных артерий в ходе беременности [8,20,29,31,35].

Доказано, что NK-клетки могут усиливать воспалительный ответ посредством макрофагов и генерирования цитокинов, активирующих цитотоксические Т-лимфоциты. Также установлена, способность NK-клеток эндометрия вырабатывать ряд биологически активных молекул:  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, TGF- $\beta$ 1. При недостаточности NK-звена эндометрия отмечается увеличение эпизодов вирусных инфекций и герпетической инфекции в частности [16,17,36,38].

Изменение численности NK-клеток в эндометрии на фоне бактериально-вирусной инфекции и воспаления приводит к нарушению баланса секретируемых цитокинов и превалированию Th-1 типа иммунного ответа, что вызывает ограничение инвазии трофобласта и прерывание беременности [10,13,31].

Работами отечественных и зарубежных авторов показано, что хронический эндометрит характеризуется комплексом иммуноморфологических изменений. В пролиферативную фазу на 7-11-й день цикла в эндометрии выявлено достоверное увеличение числа моноцитов/макрофагов (CD14<sup>+</sup>) и NK-клеток (CD56<sup>+</sup>). Отмечается незначительное повышение общего числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>). Уровни Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-супрессоров (CD8<sup>+</sup>), а также их соотношение не отличаются от показателей у здоровых женщин. Увеличение числа NK-клеток (CD56<sup>+</sup>) и макрофагов (CD14<sup>+</sup>) в эндометрии женщин с патологией репродукции характеризует интенсивность воспалительного процесса в ткани и является неблагоприятным фактором, препятствующим нормальной адгезии и имплантации blastocysts, а также дальнейшему развитию трофобласта. Число CD95<sup>+</sup>-клеток (маркеров апоптоза) значительно превышает аналогичный показатель у здоровых женщин, и свидетельствует о высоком уровне запрограммированной клеточной гибели на фоне хронического воспаления в эндометрии [2,19,22,34].

Хламидийно-ассоциированные эндометриты характеризуются высоким содержанием в строме эндометрия В-лимфоцитов, которые диффузно инфильтрируют строму эндометрия, а в 11% случаев формируют очаговые плотные лимфоидные скопления по типу лимфоидных фолликулов. Отмечается неполноценная секреторная трансформация желёз, отставание и развитие фиброза стромы эндометрия [22].

Таким образом, деструктивное воздействие иммунокомпетентных клеток на ткани эндометрия приводит к формированию хронического аутоиммунного эндометрита. Итогом долгой патогенетической цепочки оказываются нарушение имплантации в программах ЭКО и переноса эмбриона и невынашивание беременности [1,3,14,30,38].

Учитывая сложность строения и способность к циклической трансформации, в эндометрии эти изменения особенно выражены и сложны для коррекции. При этом рецептивность эндометрия складывается из множества факторов, каждый из которых требует оценки. Патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита

у женщин с нарушениями репродуктивной функции позволяет восстановить структуру и функциональную активность эндометрия, восстановить фенотипический состав иммунокомпетентных клеток и нивелировать факторы, препятствующие наступлению и нормальному развитию беременности [11].

#### IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL REPRODUCTIVE DISORDERS (REVIEW)

M. I. Bazina<sup>1</sup>, S. A. Syromyatnikova<sup>2</sup>,

A. T. Egorova<sup>1</sup>, A. K. Kirichenko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>«Medical center of gynecological endocrinology  
and reproduction «Three hearts».

**Abstract.** The main morphological criteria of chronic endometritis is the presence of inflammatory infiltrates, consisting mainly of lymphoid cells and plasma cells with focal or diffuse nature of the location in the stroma and glands. Immunohistochemical study permit to assess the phenotypic endometrial cells, identify the number of cytotoxic cells, limiting the implantation of embryos and promoting the reproductive disorders, and determine the need for combination therapy.

**Key words:** endometrium, chronic endometritis, immunomorphology, reproductive disorders.

#### Литература

1. Балханов Ю. С. Возможности восстановления морфо-функциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2009. — 23 с.
2. Бессмертная В. С., Самойлов М. В., Серебренникова К. Г. и др. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным бесплодием // Архив патологии. — 2008. — Т. 70, № 1. — С. 31-37.
3. Зайнетдинова Л. Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями // Вестн. ЮУрГУ. — 2010. — № 6. — С. 33-36.
4. Казачков Е. Л., Воропаева Е. В., Коваленко В. Л. и др. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза // Архив патологии. — 2010. — № 1. — С. 23-26.
5. Лаура Н. Б., Буштырева И. О., Воронова О. В. и др. Гистологическое исследование эндометрия при неразвивающейся беременности // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 30-31.
6. Мальцева Л. И., Боронбаев А. К. Медицинский аборт и репродуктивный потенциал женщин // Мед. альманах. — 2010. — № 3 (12). — С. 160-163.

7. Медведев Б. И., Зайнетдинова Л. Ф. Этиология хронического воспалительного процесса половых органов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Вестн. ЮУрГУ. Серия: Образование, здравоохранение, физ. культура. — 2010. — № 3. — С. 44-46.
8. Михайлова В. А., Сельков С. А., Соколов Д. И. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 5. — С. 4-9.
9. Никитина Л. А., Демидова Е. М., Радзинский В. Е. и др. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 43-48.
10. Овчарук Э. А., Хадарцева К. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестн. новых мед. технологий. — 2010. — Т. XVII, № 1. — С. 181-182.
11. Пересада О. А., Соколовская М. Н., Верес И. А. и др. Клинические и лечебные особенности хронического эндометрита // Охрана материнства и детства. — 2010. — № 1-15. — С. 65.
12. Петров Ю. А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Казанск. мед. журн. — 2011. — Т. 92, № 4. — С. 522-525.
13. Полторака Е. В., Лобода О. А. Клинико-морфологические параллели при оценке состояния эндометрия у женщин с хроническим эндометритом, имеющих неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в анамнезе // Вестн. РГМУ. — 2008. — № 53. — С. 116-117.
14. Рудакова Е. Б., Полторака Е. В., Лузин Е. Б. и др. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий // Вестн. Новосибирск. гос. ун-та. Серия: Биология, клинич. мед. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 20-25.
15. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. — М.: ООО «МЕДпресс-информ», 2011. — 224 с.
16. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности / Руководство для практических врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2010. — 536 с.
17. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В., Вересова В. Н. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 141, № 1. — С. 113-115.
18. Сухих Г. Т., А. В. Шуршалина. Хронический эндометрит / Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 64 с.
19. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В., Вересов В. Н. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — № 1. — С. 113-116.
20. Тетруашвили Н. К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше // Иммунология. — 2008. — Т. 29, № 2. — С. 124-128.
21. Шуршалина А. В., Демура Т. А. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 7-2. — С. 9-13.
22. Элиниди А. Н., Костючек Д. Ф., Дрыгина Л. Б. и др. Иммуноморфологическое исследование эндометрия при хроническом хламидийном сальпингоофорите // Журн. акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, № 1. — С. 83-87.
23. Яманова М. В., Салмина А. Б. Эндокринное бесплодие: клеточная и молекулярная патология имплантации. — М.: Медика, 2009. — 208 с.
24. Cakmak H., Taylor H. S. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment // Hum. Reprod. Update. — 2011. — Vol. 17. — P. 242-253.
25. Critchley H. O. D., Kelly R. W., Baird D. T. et al. Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2006. — Vol. 4, Suppl. 1. — S. 5.
26. Disep B., Innes B. A., Cochrane H. R. et al. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis // Histopathol. — 2004. — Vol. 45, № 6. — P. 625-628.
27. Dosiou C., Giudice L. C. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunologic Perspectives // Endocr. Rev. — 2005. — Vol. 26, № 1. — P. 44-62.
28. Fatemi H. M., Popovic-Todorovic B., Ameryckx L. et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil. Steril. — 2009. — Vol. 91, № 4. — P. 1293.
29. Gap junction communication between uterine stromal cells plays a critical role in pregnancy-associated neovascularization and embryo survival // Development. — 2008. — Vol. 135. — P. 2659-2668.
30. Johnston-Macananny E. B., Hartnett J., Engmann L. L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertil. Steril. — 2009. — Vol. 93, № 2. — P. 437-441.
31. Kawano Y., Furukawa Y., Kawano Y. et al. Thrombin-induced chemokine production in endometrial stromal cells // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 26, № 2. — P. 407-413.
32. Laird S. M., Mariee N., Wei L. et al. Measurements of CD56<sup>+</sup> cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 26, № 6. — P. 1331-1337.
33. Lynch L., Golden-Mason L., Eogan M. et al. Cells with haematopoietic stem cell phenotype in adult human endometrium: relevance to infertility? // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22, № 4. — P. 919-926.
34. McGrath E., Ryan E. J., Lynch L. et al. Changes in endometrial natural killer cell expression of CD94, CD158a and CD158b are associated with infertility // Am. J. Reprod. Immunol. — 2009. — Vol. 61, № 4. — P. 265-276.
35. Michimata T., Ogasawara M. S., Tsuda H. et al. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/

Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 196-202.

36. OuYang Z., Hirota Y., Osuga Y. et al. Interleukin-4 Stimulates Proliferation of Endometriotic Stromal Cells // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 173. – P. 463-469.

37. Tang A.W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 1971-1980.

38. Tuckerman E., Laird S. M., Prakash A. et al. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 2208-2213.

39. Volchek M., Girling J. E., Lash G. E. et al. Lymphatics in the human endometrium disappear during decidualization // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 2455-2464.

40. Zhang J., Chen Z., Smith G. N. et al. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? // Cell. Mol. Immunol. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 1-11.

#### Сведения об авторах

Базина Марина Ивановна – к.м.н., доцент каф. акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ; e-mail: sonya189@mail.ru.

Сыромятникова Светлана Анатольевна – директор ООО «Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца»; e-mail: medcentr96@mail.ru.

Егорова Антонина Тимофеевна – г.м.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ; тел. 8(391)2360621.

Кириченко Андрей Константинович – г.м.н., профессор каф. патологической анатомии им. П.Г. Подзолкова КрасГМУ; e-mail: krasak07@mail.ru.

© ГРИЦАН Г. В., ГРИЦАН А. И., ЕРЕМЕЕВ Д. П., ЯНКОВСКИЙ Р. В.

УДК [618.3-06:616.36] – 07-08 – 039.72

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ HELLP – СИНДРОМА И ОСТРОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Г. В. Грицан<sup>1</sup>, А. И. Грицан<sup>1</sup>, Д. П. Еремеев<sup>2</sup>, Р. В. Янковский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;

<sup>2</sup>БМУЗ «Родильный дом № 5», Красноярск, гл. врач – О.И. Ковалевская.

**Резюме.** Представлен ретроспективный и проспективный анализ результатов интенсивной терапии 20 беременных и родильниц с HELLP-синдромом и острым жировым гепатозом. Заболевание протекало в трех вариантах: 1) тяжелая преэклампсия с острой печеночной недостаточностью, возникшей до родоразрешения; 2) преэклампсия различной степени тяжести до родоразрешения с развитием острой печеночной недостаточности через 4-8 часов после родоразрешения; 3) «печеночная» форма (лабораторные показатели соответствовали острой печеночной недостаточности, а клиника гестоза имела стертую (моносимптомное) течение. Показано, что комплексная интенсивная терапия, позволила обеспечить выживание 70 % больных.

**Ключевые слова:** преэклампсия, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных, интенсивная терапия, летальность.

Известно, что тяжелые формы преэклампсии, такие как HELLP-синдром и острый жировой гепатоз, являются критическими состояниями, при которых достаточно быстро возникает синдром полиорганной дисфункции и имеет место высокий уровень летальности [1,3,4,6]. Следует констатировать, что на ранних этапах диагностика данных патологических состояний является достаточно сложной проблемой, связанной не только с верификацией патологии (между собой), но и с патологией печени не связанной с беременностью [2,4,8,9].

В последние годы появились публикации о методах дифференциальной диагностики HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза при беременности, однако сведений посвященных особенностям течения и методам комплексной интенсивной терапии недостаточно [1,2].

Цель: оценить клинические данные и результаты интенсивной терапии беременных с HELLP синдромом и острым жировым гепатозом (ОЖГБ).

#### Материалы и методы

Проведен проспективный и ретроспективный анализ клинических данных и результатов интенсивной терапии у 20 беременных и родильниц в возрасте 25,8±1,4 лет с тяжелыми атипичными формами преэклампсии (HELLP-синдром – 9 случаев, острый жировой гепатоз – 11 наблюдений) за период 2000-2011 гг. Летальный исход наступил у 6 (30%) больных.

Оценка тяжести состояния и прогнозирование летального исхода проводилась по шкале SAPS II при поступлении в роддом и в первые сутки после родоразрешения.

Во всех случаях диагноз был выставлен при сроке беременности в среднем 32,3±0,98 (27-38) недель.

Для изучения динамики сдвигов системы гемостаза у всех исследуемых беременных проводилась динамическая оценка свертывающего, антисвертывающего, фибринолитического звеньев коагуляционного каскада и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на следующих

этапах: при поступлении в лечебное учреждение, на 1-е (1 этап), 2-е (2 этап), 3-е (3 этап), 5-е (4 этап), 7-е (5 этап), 10-е (6 этап) сутки лечения.

На этапах диагностики и интенсивной терапии проводился мониторинг за жизненно важными функциями пациента: АД, ЧСС, ЭКГ, ЧДД,  $SpO_2$ ,  $PetCO_2$ , ЦВД, почасового диуреза, осуществлялась оценка клинического и биохимического анализа крови при поступлении в лечебное учреждение, на 1-е (1 этап), 3-е (2 этап), 5-е (3 этап), 7-е (4 этап), 10-е (5 этап) сутки лечения. Также изучили газовый состав крови, провели анализы мочи и ультразвуковое исследование.

Интенсивная терапия проводилась по следующим направлениям: антигипертензивная терапия – 25% магния сульфат, клонидин, нифедипин; гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия при необходимости и трансфузионная) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД = 7-15 мм рт.ст., АДср  $\geq$  65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%; трансфузионная терапия (альбумин, свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, криопреципитат); респираторная поддержка; седация; обезболивание; гепатопротекторы; сандостатин; нутритивная поддержка; коррекция в системе гемостаза; профилактика стресс-язв ЖКТ; внутривенное введение иммуноглобулинов; эмпирическая адекватная антимикробная терапия; экстракорпоральные методы детоксикации (при наличии показаний).

Описательные статистики для количественных параметрических признаков представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Количественные признаки представлены абсолютными значениями и процентными долями.

Оценка нулевой гипотезы осуществлялась с помощью критериев для множественных и попарных сравнений, в связанных и независимых группах наблюдения исходя из вида распределения учетных признаков.

Уровень отвержения нулевой гипотезы принимался при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

До поступления в лечебное учреждение клинико-лабораторные проявления патологии печени отмечались у 6 (30%) беременных уже в течение предшествующих 14 суток, у 7 (35%) беременных в течение 10 суток и у 7 (35%) беременных на протяжении 30 суток.

У 8 (40%) беременных до развития острой печеночной недостаточности симптомы преэклампсии имели латентное течение, в 3 (15%) случаях развивалась эклампсия, у 2 (10%) больных была отслойка плаценты. В 50% (10) случаях больные поступали с тромбоцитопенией (тромбоцитов меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), высоким уровнем трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в крови. В 7 (77,8%) случаях из 9 клинико-лабораторные показатели HELLP-синдрома выявлены в первые сутки после родоразрешения.

У 11 (55%) больных развитию HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза предшествовало перенесенное острое респираторное заболевание. Симптомы внутрипеченочного холестаза диагностированы у всех больных перед родоразрешением.

Родоразрешены операцией кесарево сечения 19 (95%) больных. В 45% (9 чел.) случаях из-за массивного внутрибрюшного кровотечения или гнойного метроэндометрита была проведена релaparатомия и экстирпация матки в разные сроки послеоперационного периода.

В день поступления у 15 (75%) больных отмечалась тошнота, у 7 (35%) рвота, у 5 (25%) больных кожный зуд. Во всех случаях наблюдались боли в животе различной локализации, больше в гастродуоденальной зоне. Генерализованные отеки по всему туловищу отмечались в 30% (6 чел.) случаев, в области конечностей и лица – 10% (2 чел.) наблюдений, только в области конечностей – 40% (8 чел.), пастозность лица наблюдалась у 10% (2 чел.) беременных. Отеков не было в 10% случаях. В среднем уровень протеинурии в разовой порции мочи составил  $279,7 \pm 127,05$  мг, при этом у 50% (10) больных отмечались только следы белка – 50 мг и менее, а в 10% (2 чел.) случаев более 2000 мг, у 40% (8 чел.) больных белок в моче не определялся. В среднем уровень диуреза составлял  $0,6 \pm 0,1$  мл/кг/час.

Латентное течение гестоза в 40% случаев, до проявления острой печеночной недостаточности характеризовалось умеренной артериальной гипертензией и отеками различной локализации (50% больные с HELLP-синдромом и 50% с жировой дистрофией печени). В 15% возникла эклампсия, все случаи диагностированы до родоразрешения. Судороги тонико-клонического характера возникали на фоне выраженной печеночной недостаточности. Желтуха кожи и иктеричность склер отмечалась у 11 (55%) беременных.

У исследуемых пациенток при поступлении имели место артериальная гипертензия (АДс =  $155,3 \pm 2,83$  мм рт. ст.; АДд =  $95,4 \pm 1,81$  мм рт. ст.; АДср =  $115,4 \pm 1,82$ ), синусовая тахикардия (ЧСС =  $90,4 \pm 2,5$  уд/мин), и уровень центрального венозного давления, в среднем равный  $34,1 \pm 4,7$  мм вод. ст. До родоразрешения, с целью коррекции артериальной гипертензии, у 13 больных использовалось титрование магния сульфата 25% в дозе  $1,1 \pm 0,13$  г/час, которое сочеталось в 9 случаях с применением нифедипина  $32 \pm 2,7$  мг, а в 17 случаях из 20 использовали клонидин  $121,8 \pm 10,2$  мкг.

При поступлении уровень гемоглобина в среднем составлял  $100,1 \pm 4,3$  г/л, у 3 больных гемоглобин был ниже 90 г/л. Число лейкоцитов составляло  $12,4 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$  при этом нейтрофилов – до  $74,5 \pm 2,4\%$ , тромбоцитов –  $161,6 \pm 10,5 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень свободного гемоглобина у беременных женщин до родоразрешения в целом не превышал  $8,63 \pm 0,9$  г/л, у 6 пациенток показатели были выше среднормативных значений (2-е сутки с ОЖГБ). Уровень билирубина в крови при поступлении составил  $54,6 \pm 8,2$  ммоль/л,

прямой –  $26,5 \pm 4,9$ , непрямой –  $28,05 \pm 4,2$ , АЛТ –  $129,05 \pm 14,8$  ЕД, АСТ –  $119,9 \pm 13,6$  ЕД, общий белок –  $52,3 \pm 0,9$  г/л, гипоальбуминемия  $31,7 \pm 0,7$  г/л, щелочная фосфатаза умеренно повышалась от нормы и составляла  $429,5 \pm 32,6$  ммоль/л. В среднем существенных отклонений от нормы в уровнях мочевины, креатинина и сахара в крови не отмечалось. Однако у 6 больных уровень креатинина в крови был выше 90 ммоль/л.

Изменения в свертывающем звене гемостаза характеризовались хронометрической гиперкоагуляцией, что подтверждалось уровнями АЧТВ ( $31,2 \pm 0,8$  сек,  $p < 0,02$  в сравнении с контролем –  $38,9 \pm 0,2$  сек), умеренным удлинением конечного этапа свертывания ТВ ( $16,0 \pm 0,6$  сек,  $p < 0,01$  в сравнении с контролем –  $14,5 \pm 0,1$  сек), а также снижением потенциала К-витамин зависимых факторов (ПТИ =  $67,7 \pm 3,4\%$ ) при уровне фибриногена, равном  $2,5 \pm 0,1$  г/л. Отмечался высокий уровень растворимых фибрин мономерных комплексов (ОФТ =  $17,8 \pm 0,9$ ). Уровень тромбоцитов в среднем не превышал  $161,6 \pm 10,5 \times 10^9$ /л.

Во всех случаях, до родоразрешения, проводилась инфузионная терапия кристаллоидами –  $781,6 \pm 75,4$  мл и у 5 больных применялись гидроксипроцерамиды (ГЭК). В 6 случаях до операции кесарево сечение применяли дексаметазон  $19,0 \pm 2,4$  мг (при уровне тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л).

Сроки родоразрешения от поступления в родовспомогательное учреждение зависели от своевременности постановки диагноза: в течение первых суток родоразрешено 10 (50%) беременных; на 2-е сутки – 5 (25%) беременных; на 4-е сутки – трое больных (15%); на 7-е сутки – 2 (10%) беременных.

Во время оперативного родоразрешения, для восполнения дефицита факторов свертывания крови, требовалось переливание свежесаморазмороженной плазмы 8 (40%) больным в средней дозе  $792,3 \pm 74,7$  мл. Повышенная кровоточивость из мест инъекций, операционной раны наблюдалась у 11 пациенток, что продолжилось и в послеоперационном периоде.

Перед родоразрешением оценка по шкале SAPS II составила  $30,3 \pm 1,7$  балла. После родоразрешения в 15 случаях прогрессировала полиорганная недостаточность и наибольший показатель по шкале SAPS II составил  $54,5 \pm 2,5$  балла на 3-4-е сутки. Тяжесть состояния была обусловлена острой печеночной-почечной недостаточностью (гипербилирубинемия, повышение печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, желтуха, олигоурия), острым расстройством гемостаза (геморрагический синдром, тромбоцитопения, гипокоагуляция), острой дыхательной недостаточностью шунто-диффузионного генеза, острой сердечно-сосудистой недостаточностью (гипотонией в результате кровопотери), острой церебральной недостаточностью.

После операции 12 больных были переведены на продленную ИВЛ, 3 больных экстубированы, но на 2-3-и сутки при нарастании дыхательной недостаточности повторно интубированы.

Для поддержания стабильной гемодинамики в 100% проводилась инфузионная терапия, которая состояла из изотонических кристаллоидов в сочетании с гидроксипроцерамидами (ГЭК 200/0,5; ГЭК 130/0,4), соотношение которых варьировало от 2:1 до 3:1. Гемодинамическая поддержка при шоке обеспечивалась в сочетании с инфузионной терапией кардиотоническими дозами допамина  $6,0-15,0$  мкг/кг/мин с адреналином  $0,05-0,2$  мкг/кг/мин.

При уровне альбумина ниже 28 г/л назначался альбумин, его наибольшая частота применения (11 случаев) в дозе  $105,0 \pm 8,5$  мл имела место на 3-е сутки лечения. Тем не менее, легкая гипопропротеинемия сохранялась до 7-10 суток интенсивной терапии. При этом общий белок в сыворотке крови к 7-10 суткам лечения все же возрастал в среднем до  $52,1 \pm 0,9$  г/л (при исходной величине на 1-е сутки после родоразрешения  $50,9 \pm 1,3$  г/л) (табл. 1).

Таблица 1

#### Динамика показателей крови у больных с гестозом, обусловленным поражением печени ( $M \pm m$ )

Параметры	Этапы исследования				
	1 сутки $n_1 = 20$	3 сутки $n_2 = 19$	5 сутки $n_3 = 18$	7 сутки $n_4 = 17$	10 сутки $n_5 = 16$
Гемоглобин, г/л	$76,3 \pm 2,5$	$71,6 \pm 2,9$	$79,7 \pm 1,8$	$86,3 \pm 2,1$	$87,3 \pm 3,5$
Общий белок, г/л	$50,9 \pm 1,3$	$48,2 \pm 0,9$	$50,1 \pm 0,9$	$51,1 \pm 0,8$	$52,1 \pm 0,9$
Альбумин, г/л	$28,5 \pm 0,8$	$27,1 \pm 0,8$	$30,1 \pm 0,8$	$29,7 \pm 0,7$	$30,1 \pm 0,7$
Билирубин, мкмоль/л	$163,7 \pm 9,7$	$224,2 \pm 18,3$	$120,1 \pm 18,1$	$90,8 \pm 17,7$	$66,8 \pm 19,6$
прямой	$78,7 \pm 6,4$	$130,8 \pm 13,9$	$50,8 \pm 8,6$	$38,4 \pm 8,5$	$39,5 \pm 13,5$
непрямой	$28,1 \pm 4,1$	$84,7 \pm 8,1$	$98,6 \pm 11,2$	$64,5 \pm 9,6$	$22,4 \pm 0,01$
АЛТ, ЕД	$307,4 \pm 22,9$	$210,2 \pm 31,4$	$162,6 \pm 31,9$	$136,6 \pm 37,6$	$111,4 \pm 26,4$
АСТ, ЕД	$309,3 \pm 18,6$	$219,3 \pm 32,1$	$132,9 \pm 27,7$	$117,3 \pm 34,3$	$99,5 \pm 24,8$
Мочевина, ммоль/л	$10,2 \pm 0,6$	$13,3 \pm 0,7$	$22,3 \pm 1,3$	$22,5 \pm 1,2$	$13,5 \pm 1,2$
Креатинин, мкмоль/л	$83,2 \pm 4,1$	$109,3 \pm 6,1$	$162,5 \pm 13,5$	$204,6 \pm 45,3$	$198,1 \pm 48,9$
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	$410,5 \pm 33,6$	$560,5 \pm 30,7$	$574,2 \pm 63,2$	$464,7 \pm 54,7$	$340,7 \pm 50,2$
Калий, ммоль/л	$3,4 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,3$
Натрий, ммоль/л	$143,5 \pm 1,3$	$151,3 \pm 2,1$	$149,1 \pm 1,7$	$146,8 \pm 1,8$	$149,6 \pm 1,9$

В 1-е сутки интенсивной терапии переливание эритроцитарной массы, при уровне гемоглобина менее 80 г/л, осуществлялось 6 (30,0%) больным в среднем объеме  $490 \pm 26,9$  мл; на вторые сутки – в 17 (85%) случаях ( $626,4 \pm 77,3$  мл); на третьи – в 16 (80%) ( $656,3 \pm 51,7$  мл) наблюдений, на пятые – в 10 (50%) случаев ( $765,3 \pm 53,5$  мл), на седьмые – в 6 (30%) случаев ( $556,3 \pm 31,7$  мл), а в последующем вообще не проводилось. На этом фоне, в первые сутки лечения,

уровень гемоглобина в крови в среднем равнялся  $79,3 \pm 2,5$  г/л, на 3-е сутки –  $71,6 \pm 2,9$  г/л, на 5-е сутки –  $79,7 \pm 1,8$  г/л, на 10-е сутки –  $87,3 \pm 3,6$  г/л,

Существенных изменений в уровнях электролитов  $K^+$ ,  $Na^+$  на этапах проведения интенсивной терапии не обнаруживалось.

Гипербилирубинемия имела место на всех этапах интенсивной терапии. В первые сутки после родоразрешения уровень билирубина в сыворотке крови составлял  $163,7 \pm 9,7$  за счет прямой фракции, на 3-е сутки – увеличивался на 37,4%, к 5-м суткам уменьшался на 27% по отношению к первому этапу исследования. На 10-е сутки (5 этап) показатель билирубина составлял в среднем  $66,8 \pm 19,6$  мкмоль/л (за счет прямой фракции), что ниже на 40%, чем на 1-м этапе, но все же, оставался выше верхней границы нормативных показателей. В первые трое суток преобладал уровень прямой фракции билирубина, на 5-7 сутки уровень непрямой фракции. Показатели трансаминаз в сыворотке крови на 1-3 этапах были выше нормы в 8-10 раз, к 10-м суткам показатели снижались на 63,5% по сравнению с 1 этапом.

В то же время на 3-и и 5-е сутки проведения интенсивной терапии уровень мочевины в крови возрастал в среднем до  $22,3 \pm 1,3$  ммоль/л, что на 45% выше, чем на первом этапе исследования. Однако, к 10-м суткам лечения концентрация мочевины статистически значимо уменьшалась и в среднем составляла 13,5 ммоль/л. Подобная лабораторная картина наблюдалась и в динамике уровня креатинина, но максимальное его повышение в крови имело место на 7-е сутки терапии (табл. 1). Уровень щелочной фосфатазы на всех этапах был выше нормы, максимальные значения отмечались на 5-е сутки.

В 80% наблюдений, с антигипертензивной целью использовали магния сульфат в дозе  $0,97 \pm 0,12$  г/час и/или клонидин от 150-250 мкг/в/в.

Длительность проведения респираторной поддержки в среднем составила  $10,1 \pm 0,8$  суток. Из глюкокортикостероидов использовали дексаметазон в дозе от  $12,0 \pm 1,5$  до  $19,3 \pm 1,8$  мг и метилпреднизолон  $501,6 \pm 1,5$  до  $1250,3 \pm 81,2$  мг.

У 70% больных глюкокортикостероиды применялись до 7 суток интенсивной терапии.

У 25% (5 чел.) больных в программу интенсивной терапии включался пентаглобин.

На этапах интенсивной терапии имели место изменения в системе гемостаза. Так, в 1-е сутки после родоразрешения, была выявлена хронометрическая гипокоагуляция по АЧТВ. Максимальные

значения гипокоагуляции отмечались на 2-м этапе исследования –  $51,0 \pm 2,2$ с. Однако уже на 3-е сутки АЧТВ уменьшалось на 13,5%, а к 5-м суткам диагностирована хронометрическая гиперкоагуляция. На 1-3 этапах исследования отмечался дефицит потенциала К-витамин зависимых факторов свертывания. Безопасный уровень ПТИ =  $79,8 \pm 4,2\%$  диагностирован на 5-7-е сутки интенсивной терапии, а на 10-е сутки – ПТИ =  $82,7 \pm 3,8\%$ , что на 43% больше, чем на 2-е сутки лечения. Уровень фибриногена в крови до 4-го этапа был ниже 2,5, на 5 этапе составил  $3,4 \pm 0,18$  г/л (табл. 2). На этом фоне наблюдалась достаточно высокая концентрация растворимых фибриномономерных комплексов (тромбинемия) по ОФТ на всех этапах исследования, что свидетельствовало об активации свертывающего звена гемостаза. Тромбоцитопения отмечалась до 5-го этапа и на 10-е сутки количество тромбоцитов составило  $206,1 \pm 6,2 \times 10^9$ /л при их высокой агрегационной активности в сравнении с контролем. Величина АТ III в первые трое суток была не больше  $73,6 \pm 1,5\%$ , в последующем к 10-м суткам показатель АТ III вырос на 27%. На всех этапах исследования отмечалось угнетение фибринолиза по тесту ХЗФ. Однако, уровень Д-димеров превышал нормативные показатели в 3-4 раза до 5-го этапа, а на 10-е сутки составил  $1023,3 \pm 55,4$ . Конечный этап свертывания (тромбиновое время) по отношению к контролю был удлинен на всех этапах исследования (табл. 2).

Коррекция изменений в системе гемостаза осуществ-

Таблица 2

### Динамика изменений в системе гемостаза у больных с гестозом, обусловленным поражением печени ( $M \pm m$ )

Параметры	Этапы исследования					
	1 сут. $n_1=20$	2 сут. $n_2=20$	3 сут. $n_3=19$	5 сут. $n_4=18$	7 сут. $n_5=17$	10 сут. $n_6=16$
ПТИ, %	$63,8 \pm 2,6$	$57,3 \pm 2,13$	$58,5 \pm 3,1$	$74,1 \pm 3,3$	$79,8 \pm 4,2$	$82,7 \pm 3,8$
ТВ, сек	$18,6 \pm 0,4$	$16,9 \pm 0,6$	$16,3 \pm 0,5$	$16,0 \pm 0,3$	$15,2 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,3$
ТВ, донор, сек	$14,1 \pm 0,2$	$14,0 \pm 0,2$	$14,0 \pm 0,2$	$14,1 \pm 0,2$	$14,6 \pm 0,1$	$14,1 \pm 0,2$
АЧТВ, сек	$46,0 \pm 2,3$	$51,0 \pm 2,2$	$39,8 \pm 1,8$	$37,4 \pm 0,5$	$35,1 \pm 0,3$	$34,1 \pm 0,4$
АЧТВ контроль, сек	$38,6 \pm 0,1$	$38,7 \pm 0,1$	$38,8 \pm 0,1$	$39,2 \pm 0,1$	$39,0 \pm 0,1$	$38,8 \pm 0,4$
ОФТ, мг%	$22,5 \pm 0,7$	$22,7 \pm 0,5$	$22,6 \pm 0,8$	$20,4 \pm 1,0$	$18,1 \pm 1,04$	$16,6 \pm 0,7$
ХЗФ, мин	$33,6 \pm 1,7$	$34,3 \pm 1,6$	$42,4 \pm 1,4$	$39,8 \pm 0,9$	$37,0 \pm 1,3$	$25,2 \pm 2,4$
Фибриноген, г/л	$2,2 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,09$	$2,3 \pm 0,19$	$2,9 \pm 0,15$	$3,4 \pm 0,18$	$3,5 \pm 0,19$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$99,3 \pm 5,5$	$95,5 \pm 4,8$	$108,5 \pm 4,8$	$124,2 \pm 4,9$	$172,3 \pm 4,0$	$206,1 \pm 6,2$
АТ III, %	$69,2 \pm 1,8$	$71,1 \pm 1,7$	$73,6 \pm 1,5$	$76,1 \pm 1,4$	$82,0 \pm 1,1$	$88,2 \pm 1,4$
Д-димеры, нг/л	$1353,1 \pm 61,4$	$1378,2 \pm 59,7$	$1778,6 \pm 94,5$	$1872,1 \pm 89,2$	$1524,7 \pm 71,8$	$1023,3 \pm 55,4$
Агрегация с АДФ, сек	$38,2 \pm 0,8$	$40,0 \pm 0,7$	$38,0 \pm 0,7$	$33,0 \pm 0,6$	$29,1 \pm 0,5$	$24,9 \pm 0,5$
Агрегация с АДФ (контроль), сек	$28,8 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,1$	$29,1 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,1$	$28,9 \pm 0,2$

влялась путем индивидуального подбора антикоагулянтной терапии и/или восполнения дефицита ряда факторов свежезамороженной плазмой (СЗП) (табл. 2). Так с первых суток терапии, использовались низкомолекулярные гепарины – фраксипарин 0,3 мл, максимальная частота его применения имела место на 7-10-е сутки. Нефракционированный гепарин применялся только у 4-х пациентов на 4 этапе исследования. При этом на 2-е сутки лечения СЗП применялась у 95,0% (19) пациентов в средней дозе  $1050,0 \pm 52,1$  мл, на 3-е сутки – в 95,0% (19) случаев в средней дозе  $1120,3 \pm 30,8$  мл, на 5-е сутки во введении СЗП нуждались все больные (табл. 2). Инфузии тромбоконцентрата требовались на 3-е и 5-е сутки при снижении тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  и наличия геморрагического синдрома.

В 13 (65%) случаях после родоразрешения проводили плазмообмен, количество сеансов которого (5-8), зависело от степени нарастания или сохранения гемолиза и уровня билирубина в крови. В 5 случаях проводилась продленная вено-венозная гемодиализация в режиме замещения 50-70 мл/кг/в час в течение 48 часов. В 2 случаях проводилась гемофильтрация.

При коагулопатическом кровотечении на фоне тромбоцитопатии в 4 случаях применяли активированный рекомбинантный VII фактор (НовоСэвен).

В процессе лечения развивались следующие осложнения: панкреонекроз – 5 (25%) случаев, тяжелый сепсис – 5 (25%) случаев, ДВС синдром – 11 (55 %).

Летальный исход имел место в 6 случаях (30%), из них в 2 случаях у больных с HELLP-синдромом и в 4 случаях при острой жировой дистрофии печени.

Во всех случаях летального исхода, к сожалению, имело место позднее обращение за медицинской помощью и соответственно несвоевременно поставленный диагноз и несвоевременно начатая интенсивная терапия.

Анализ особенностей тяжелых форм поражения печени, обусловленных беременностью позволил выделить, что заболевание протекало в трех вариантах:

- 1) тяжелая преэклампсия с острой печеночной недостаточностью, возникшей до родоразрешения;
- 2) преэклампсия различной степени тяжести до родоразрешения с развитием острой печеночной недостаточности через 4-8 часов после родоразрешения;
- 3) «печеночная» форма (лабораторные показатели соответствовали острой печеночной недостаточности, а клиника гестоза имела стертое течение или совсем отсутствовала).

Следует согласиться с мнением ряда авторов [1,4,9], что начальные этапы заболевания имеют неспецифические проявления симптомов эндогенной интоксикации, поэтому в большинстве случаев запаздывает диагностика заболевания. Тем не менее, во всех случаях были диспепсические расстройства, что указывает на поражение гастродуоденальной зоны. Во всех случаях отмечались

симптомы гестоза, а латентное течение только в 40%, что подтверждалось и в работах других авторов [2,4,5,8,9]. В клинических проявлениях отличия HELLP-синдрома от жирового гепатоза заключались в том, что при HELLP-синдроме тромбоцитопения прогрессировала после родоразрешения вместе с внутрисосудистом гемолизом эритроцитов, анемией и гипербилирубинемией. У беременных и родильниц с острым жировым гепатозом гипербилирубинемия нарастала независимо от нарушений в системе гемостаза и гемолиза эритроцитов.

Таким образом, литературные данные [2,3,6,7,10] и наш собственный опыт показывают, что в условиях отделения анестезиологии-реанимации, интенсивную терапию у беременных и родильниц с HELLP-синдромом и острым жировым гепатозом целесообразно проводить по ниже следующей схеме.

1) Экстренное родоразрешение, предпочтительно кесарево сечение.

2) Предоперационная подготовка, в зависимости от состояния больной, включающая коррекцию выявленных нарушений гемостаза – переливание СЗП 10-20 мл/кг, дексаметазона 0,2-0,5 мг/кг, викасола, этамзилата в терапевтических дозах .

3) Вариантом выбора анестезиологического пособия является общая анестезия, так как во время операции может быть коагулопатическое кровотечение или кровотечение связанное с тромбоцитопенией. Региональные методы анестезии, безусловно, возможны, если нет геморрагического синдрома, нарушения сознания, эклампсии и общепринятых противопоказаний. При коагулопатическом кровотечении, во время оперативного вмешательства своевременно использовать (не дожидаясь массивной кровопотери) НовоСэвен (Коагила) или протромплекс. Инфузионная терапия (под контролем ЦВД – 90-150 мм вод. ст) включает кристаллоиды и коллоиды (ГЭК 130/0,4 не более 7-10 мл/кг). При клинических проявлениях геморрагического синдрома (в зависимости от объема кровопотери и лабораторных показателей гемостаза) показано переливание свежезамороженной плазмы 10-30 мл/кг. При кровопотери более 30% ОЦК и снижении гемоглобина менее 90 г/л показано переливание препаратов красной крови не дожидаясь критически низких цифр гемоглобина.

4) После родоразрешения продолжить респираторную поддержку в режимах CMV, PRVS до стабилизации гемодинамики, показателей гемостаза, адекватного уровня сознания. При этом медикаментозную седацию проводить бензодиазепинами, барбитуратами в сочетании с наркотическими анальгетиками.

5) При HELLP-синдроме и уровне тромбоцитов менее 50 тыс/мкл и (или) внутрисосудистом гемолизе целесообразно использование метилпреднизолона в дозе 15-20 мг/кг/сут или дексаметазона 0,3 – 0,5 мг/кг/сут. Пульс терапию метилпреднизолоном лучше применять после

проведенного сеанса плазмообмена в течение 3-х дней.

6) Гепатопротекторы (адеметионин; орнитин аспартат) по лечебному курсу с первого дня заболевания до восстановления нормального уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

7) Использование препаратов сандостатина необходимо начинать до развития острого панкреатита, сразу после родоразрешения (во всех случаях если есть внутрипеченочный холестаза, повышение амилазы, выпот в брюшной полости).

8) Ингибиторы протонной помпы – лосек, некسيوم не менее 40 мг/сут.

9) Коррекцию гиперкоагуляционных изменений гемостаза проводить низкомолекулярными гепаринами. При гиперфибриногемии и тромбоцитозе использовать сочетание нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов.

10) При внутрисосудистом гемолизе или нарастании свободного гемоглобина выше нормы необходимо проведение плазмообмена. При появлении азотемии своевременно решить вопрос о проведении продленной гемодиализации.

Таким образом, при появлении у беременной диспепсических расстройств, желтухи, холестаза необходимо провести экстренную дифференциальную диагностику между острой печеночной недостаточностью, которая обусловлена атипичными формами гестоза или заболеваниями гепатодуоденальной зоны и определить вариант течения. Решить вопрос о досрочном родоразрешении. Необходимо в максимально короткие сроки провести дифференциальную диагностику между HELLP-синдромом, острым жировым гепатозом. На этапах интенсивной терапии необходимо проводить своевременно коррекцию выявленных нарушений гемостаза, не дожидаясь развития геморрагического синдрома. Своевременное применение в комплексе интенсивной терапии кортикостероидов (при гемолизе и тромбоцитопении), гепатопротекторов и плазмообмена позволило обеспечить выживаемость в 70% случаев.

#### ANALYSIS OF DIAGNOSTIC AND INTENSIVE THERAPY RESULTS OF HELLP - SYNDROME AND ACUTE FATTY HEPATOSIS IN PREGNANT

G. V. Gritsan<sup>1</sup>, A. I. Gritsan<sup>1</sup>, D. P. Eremeev<sup>2</sup>, R. V. Jankowski<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Maternity hospital № 5, Krasnoyarsk

**Abstract.** It is presented retrospective and prospective analysis of the results of intensive therapy in 20 pregnant and postpartum women with HELLP-syndrome and acute fatty hepatitis. The disease had three variants: 1) severe preeclampsia with acute liver failure that occurred before

childbirth, 2) preeclampsia of various severity before childbirth with to the development of acute liver failure in 4-8 hours after childbirth, 3) "hepatic" form (laboratory indices correspond to acute liver failure, and the clinic of gestosis had blurring (monosymptomatic) course.

It is shown that the complex intensive care allowed to ensure the survival of 70% of patients.

**Key words:** pre-eclampsia, HELLP-syndrome, acute fatty hepatitis of pregnant, intensive care, mortality.

#### Литература

- Куликов А.В., Спиринов С.В., Блауман С.И. Острая печеночная недостаточность в акушерстве // Интенсивная терапия. – 2010. – № 2. – С. 59-67.
- Грицан Г. В., Грицан А. И., Еремеев Д. П. и др. Вопросы диагностики и интенсивной терапии HELLP синдрома и острого жирового гепатоза печени // Матер. 4-й Всерос. образовательного конгресса // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии. – М. – МЕДИ ЭКСПО, 2011. – С. 35-37.
- Beucher G, Simonet N., Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome // Gynecol Obstet Fertil. – 2008. – Vol. 36, № 12. – P. 1175-1190.
- Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management // A BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. – Vol. 9, № 8. – P. 113-124.
- Hay J.E. Liver disease in pregnancy // Hepatology. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 1067-1076.
- Joshi D., James A., Quaglia A. et al. Liver disease in pregnancy // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 13. – P. 594-605.
- Mihu D., Costin N., Mihu C. M. et al. HELLP syndrome – a multisystemic disorder // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2007. – Vol. 16, № 4. – P. 419-424.
- Pokharel S.M., Chattopadhyay S.K., Jaiswal R. et al. HELLP syndrome – a pregnancy disorder with poor prognosis // Nepal Med. Coll. J. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 260-263.
- Rakheja D., Bennett M.J., Rogers B.B. Long-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency: a molecular and biochemical review // Lab Invest. – 2002. – Vol. 82, № 7. – P. 815-824.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Obstetric cholestasis. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) // Guideline. – 2006. – P. 10-43.

#### Сведения об авторах

Грицан Галина Викторовна – д.м.н., доцент каф. анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: gritsan67@mail.ru.

Грицан Алексей Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: gritsan67@mail.ru.

Еремеев Дмитрий Петрович – зав. отделением анестезиологии и реанимации БМУЗ «Родильный дом №5», Красноярск; e-mail: dubik73@yandex.ru.

Янковский Роман Вадинович – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: yanroman@yandex.ru.

© КУЗЬМИНА Т. Ю., ТИХОНОВА Ю. С., ТИХОНОВА Е. П., БАБУШКИН А. О., АНДРОНОВА Н. В.

УДК: 616.914-039.3-053.8

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ У ВЗРОСЛЫХ

Т. Ю. Кузьмина, Ю. С. Тихонова, Е. П. Тихонова, А. О. Бабушкин, Н. В. Андронина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. 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.

**Резюме.** Актуальность проблемы определяется высоким уровнем заболеваемости ветряной оспой, повсеместным распространением возбудителя, повышением удельного веса в общей инфекционной патологии, значительным экономическим ущербом, неэффективностью реализуемых на практике мер профилактики (изоляция больных, карантин). При ветряной оспе у взрослых высыпания часто бывают массивными, сопровождаются повышением температуры тела, общетоксическими явлениями, сильным зудом. Несмотря на низкий уровень заболеваемости ветряной оспой взрослых, риск возникновения у них тяжелых осложнений и даже летальных исходов выше, чем у детей.

**Ключевые слова:** ветряная оспа, эпидемический процесс, взрослые, осложнения.

Ветряная оспа является острым вирусным заболеванием преимущественно детского возраста, однако, учитывая широкое распространение и высокую контагиозность, оно нередко встречается и у взрослого населения. Ежегодно в России ветряной оспой заболевает около 750-800 тысяч человек, смертность — 1 на 60 000 случаев [4,5,6,9]. Несмотря на низкий уровень заболеваемости ветряной оспой среди взрослых, риск возникновения у них тяжелых осложнений и даже летальных исходов в 10-20 раз выше, чем у детей. По официальным данным, в нашей стране ежегодно регистрируются случаи смерти от ветряной оспы (в 2007-2008 гг. — 10 человек, в том числе 4 взрослых). Смертность от пневмонии при ветряной оспе у взрослых достигает 10% [7,10,12]. Наибольший риск неблагоприятного течения ветряная оспа имеет у лиц с иммунодефицитным состоянием любого генеза, затрагивающим клеточное звено иммунитета. Это характерно, прежде всего, для пациентов с ВИЧ-инфекцией и больных с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма, острый лейкоз, системные заболевания соединительной ткани) [1,3,4,5,6]. Экономический ущерб от заболеваний ветряной оспой в Российской Федерации, по экспертным оценкам, только за последние 2 года составил 4-4,5 млрд. руб. [8].

На территории Красноярского края за прошедшие 4 года была отмечена тенденция к росту заболеваемости ветряной оспой как среди детского населения, так и взрослого, и составила в 2011 году 3415,6 на 100 тыс. населения (в 2008 году — 673,7 на 100 тыс. населения). За период с 2009 по 2011 гг. в боксированные отделения инфекционного стационара МБУЗ БСМП им. Н. С. Карповича г. Красноярск было госпитализировано 350 больных с ветряной оспой. Необходимо отметить увеличение удельного веса негладкого течения ветряной оспы, с развитием гнойно-воспалительных осложнений в 15% случаев. Интересно распределение по сезонам, так значительная доля больных приходилась на период декабря-апреля: 224 больных (64,0%), в мае число больных уменьшилось до 60 человек (17,1%),

в период август-сентябрь было зарегистрировано наименьшее их количество — 20 больных (5,7%), а в осенние месяцы (октябрь-ноябрь) вновь рост до 46 больных (13,1%). Распределение поступления больных в зависимости от времени года связано, по-видимому, с особенностями иммунитета в зимний и весенний периоды, когда организму не хватает витаминов, минералов из-за изменения рациона питания, снижена физическая активность и инсоляция. Наши данные совпадают с данными других авторов [1], которые считают, что в зимне-весенний период при соответствующем температурном режиме вирус может вызывать эпидемии среди восприимчивых индивидуумов.

### Материалы и методы

Методом случайной выборки проведен клинико-эпидемиологический анализ взрослых больных ветряной оспой, госпитализированных в инфекционный стационар МБУЗ БСМП им. Н. С. Карповича г. Красноярск. Под наблюдением находилось 70 пациентов с диагнозом ветряная оспа, преобладали пациенты мужского пола — 72,8% (51 человек), в возрасте 19-35 лет.

Описательные статистики для качественных учетных признаков представлены абсолютными значениями, процентными долями и стандартной ошибкой доли. В случае нормального распределения количественные учетные признаки представлены средней арифметической и ее стандартной ошибкой.

### Результаты и обсуждение

Комплексное клинико-лабораторное исследование, проведенное у взрослых больных ветряной оспой, позволило выявить эпидемиологические и клинические особенности данного заболевания на современном этапе.

Как известно, при различных инфекционных заболеваниях для постановки диагноза важное значение имеет эпидемиологический анамнез, который позволяет выявить источник инфекции и своевременно начать проведение противоэпидемических мероприятий как в организованных коллективах и закрытых учреждениях,

так и в семейных очагах. Среди наблюдаемых нами 70 пациентов в 88,5±3,8 % (62 чел.) случаев отмечен контакт с больными ветряной оспой. В частности, контакт с заболевшими детьми имели 13 человек (18,6±4,6 %), по месту работы – 11 человек (15,7±4,3 %), остальные 37 пациентов (52,8±5,9 %) были госпитализированы не только по клиническим, но и эпидемиологическим показаниям: лица, проживающие в общежитиях и солдаты срочной службы, госпитализированные из казармы, где регистрировалась вспышка ветряной оспы; в 9 случаях (12,8±4,0 %) прямого контакта с больными ветряной оспой выявлено не было. Таким образом, большинство пациентов имели прямой контакт с больными ветряной оспой в периоде разгара заболевания, то есть в периоде наибольшей заразительности больных, при этом важная роль принадлежит близкому контакту, в том числе по месту проживания, в частности в армейских казармах. Аналогичная тенденция наблюдалась и на других территориях России [1,4,7].

По литературным данным ветряная оспа у взрослых характеризуется более длительным продромальным периодом, если у детей он составляет 24-72 часа, то у взрослых может достигать 7-10 суток, тем самым, затрудняя своевременную диагностику и увеличивая риск инфицирования контактных лиц [7,11].

Продромальный период у наблюдаемых нами больных продолжался 2,5±1,5 дней и характеризовался повышением температуры 38,7±1,3°C, общей слабостью, снижением работоспособности, вялостью, сонливостью у всех пациентов. В большинстве случаев повышение температуры тела отмечено в первый день болезни – у 64,3±5,7 % (45 чел.) больных, однако, у 20,0±4,7 % (14 чел.) больных этот симптом появился на второй день болезни, у 5,7±2,7 % (4 чел.) на 3-4-й день болезни, а в 10,0±3,4 % (7 чел.) он был кратковременным в течение одних суток (подъем температуры до 37,2±0,5°C).

Клинические проявления продромального периода представлены на рис. 1.

Госпитализация больных осуществлялась в период высыпаний на 2-4-й день болезни в 77,1±5,0% (54 чел.) случаев. Однако отмечена госпитализация и в более поздние

сроки болезни – на 5-6-й день в 12,8±4,0 % (9 чел.) случаев. Период высыпаний начинался преимущественно с появления нескольких пятнисто-папулезных элементов сыпи, которые локализовались на волосистой части головы (48,5%), в заушных областях (22,8%) или одновременно на волосистой части головы и в заушных областях (28,5%) (рис. 2).

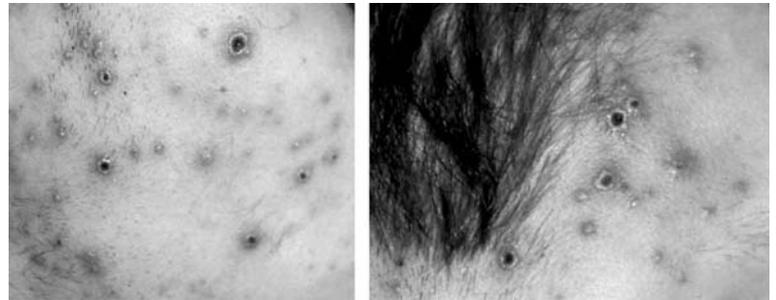


Рис. 2. Элементы полиморфной сыпи.

В последующие 1-4 суток сыпь начинала распространяться на лицо, шею, туловище, верхние и нижние конечности. При этом у 52 (74,3±5,2%) больных на нижних конечностях сыпь была скудной. В течение нескольких часов сыпь приобретала характер везикул с прозрачным содержимым. Данные высыпания характеризовались феноменом подсыпания, так у 34 (48,5±6,0%) больных в течение 2-3 суток, у 33 (47,1±5,9%) – в течение 5-7 суток, у 3 (4,3±2,4%) пациентов в течение 8 суток, при этом у каждого третьего пациента сыпь сопровождалась кожным зудом. На 3-4-й день от начала появления первых элементов сыпь становилась полиморфной – пятнисто-папулезно-везикулезной, затем постепенно начинала подсыхать с образованием корочек, которые на 7-12-й день полностью отпадали. У 35,7±5,7% (25 чел.) больных сыпь была чрезвычайно обильной, почти сплошь покрывала лицо и туловище. Отличительной особенностью сыпи была быстрая и обильная пустулизация, которая наблюдалась почти у половины больных (54,3±5,9%). Пустулизация сопровождалась значительным (39-40°C) подъемом температуры и при этом у 14 (20%) больных пиодермия была настолько выражена, что требовала дополнительного назначения антибактериальной терапии, а в 7 случаях заболевание имело тяжелую степень тяжести, связанную с выраженностью пиодермии.

Следует так же отметить, что период высыпаний сопровождался интоксикационным и астеновегетативным синдромами: выраженная головная боль у 27 (38,6±5,8%) больных, недомогание и слабость у всех (100%) больных; высокую лихорадку регистрировали у 13 (18,6±4,6%) больных – повышение температуры тела до (38,8±0,8)°C, у 57 (81,4±4,6%) больных отмечалась субфебрильная температура. Лихорадочный период в неосложненных случаях длился 6,0±2,0 дней, при развитии осложнений удлинялся до 9,0±2,0 дней. Обычно температура нормализовалась с окончанием периода подсыпаний.

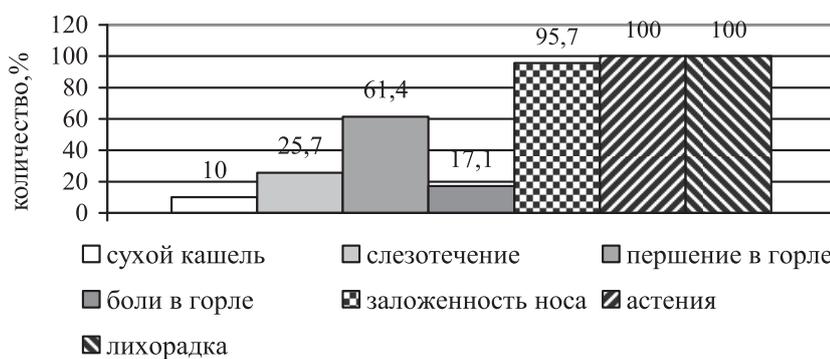


Рис. 1. Клинические проявления продромального периода ветряной оспы у взрослых.

У всех пациентов в разгар заболевания наблюдали катаральные явления. Так, слизистая ротоглотки была ярко гиперемирована у 18 (25,7±5,2 %) больных, умеренная гиперемия отмечалась у 13 (18,6±4,6 %), а у 39 (55,7±5,9 %) — слабая, при этом у всех наблюдали зернистость миндалин, дужек и задней стенки глотки. В 38,6±5,8% (27 чел.) случаях экзантема сопровождалась энантемой на слизистой оболочке рта, преимущественно в области небных дужек и мягкого неба. Энантема вначале имела вид папул яркорозового цвета, а затем превращалась в пузырьки, которые быстро вскрывались с образованием язвочек, покрытых бело-желтым налетом. Развивался стоматит, который обуславливал сильную боль при приеме пищи. Помимо ротовой полости энантема определялась также на слизистой оболочке половых органов с одинаковой частотой у мужчин и женщин (3,9±2,3%). При локализации высыпания в области уретры больные испытывали боль при мочеиспускании. У 23 пациентов (32,3±5,6%) высыпания наблюдались на конъюнктиве, что сопровождалось развитием склерита и конъюнктивита в течение 3-5 дней периода высыпаний.

Помимо этого у 15 (21,4±4,9 %) пациентов наблюдали гипертрофию миндалин до I степени, без наложений и налетов на них. В 65 (92,8±3,1 %) случаев заболевание сопровождалось лимфаденопатией с увеличением шейных (57,1±5,9 %) и затылочных (42,8±5,9 %) лимфоузлов. При пустулизации лимфаденопатия была выражена особенно резко. У 10 (14,2±4,2%) пациентов на высоте интоксикации течение ветряной оспы сопровождалось диспепсическими нарушениями: тошнота, рвота, жидкий стул.

Тяжелые случаи течения ветряной оспы (11 случаев — 15 %) были связаны с осложнениями, в частности у двух больных в остром периоде ветряной оспы развилась пневмония. Тяжелая форма болезни характеризовалась высокой температурой (39-40°C) с первых дней болезни, выраженной интоксикацией, проявлявшейся головной болью, головокружением, тошнотой, повторной рвотой, нарушением сна, выраженной слабостью, отсутствием аппетита, а также чрезвычайно обильной сыпью, как правило, с пустулизацией. Злокачественные формы болезни наблюдались у лиц с отягощенным преморбидным фоном и у пожилых.

Приводим краткое описание течения ветряной оспы у пожилого пациента с лимфолейкозом.

*Больной К., 77 лет*, поступил на 5-й день болезни 06.03.2009 г. в состоянии средней тяжести с диагнозом ветряная оспа. Заболел вечером 2 марта, когда появился озноб. 3 марта повысилась температура тела до 39°C, а на туловище и предплечьях появились первые пятнисто-папулезные элементы сыпи. На следующий день папулезная сыпь распространилась на лицо и волосистую часть головы, постепенно трансформируясь в везикулы и пустулы. Температура тела сохранялась на уровне 38°C-39°C, появилась болезненность в горле при глотании. 6 марта состояние больного не улучшалось, бригадой скорой помощи доставлен в инфекционное отделение с диагнозом «ветряная оспа, тяжелое течение».

В прошлом ветряной оспой не болел. Контакт с больными ветряной оспой отрицает. Страдает хроническим лимфолейкозом.

При поступлении в отделение состояние больного расценено как средней тяжести, температура тела 38,5°C. Жалобы на слабость, боль в горле, умеренный сухой кашель. Подчелюстные лимфоузлы: справа 1 x 1,5 см, слева 2 x 2,5 см, подмышечные до 2 x 2,5 см, паховые до 0,8 x 1,5 см. Печень выступает из-под края реберной дуги до 1,5 см. Обильная экзантема в виде многочисленных везикул, пустул и отдельных корочек регистрировалась на всем туловище, конечностях, а также на лице и волосистой части головы, а с 9 марта в области мягкого неба появились афтозные элементы. Температура тела сохранялась до 10 марта на уровне 37,5°C - 38,5°C.

При обследовании в общем анализе крови от 6 марта: гемоглобин — 93 г/л, лейкоциты — 1,9x10<sup>9</sup>/л, эозинофилы — 1%, палочкоядерные нейтрофилы — 10%, сегментоядерные нейтрофилы — 39%, лимфоциты — 37%, моноциты — 13%, СОЭ 46 мм/час., анизацитоз (+); от 14 марта: гемоглобин — 89,4 г/л, эритроциты — 3,5x10<sup>12</sup>/л, тромбоциты — 161x 10<sup>9</sup>/л, ретикулоциты — 30, лейкоциты — 4,2 x 10<sup>9</sup>/л, миелоциты — 3%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 37%, моноциты — 13%, лимфоциты — 6%, СОЭ 33 мм./ час, нормобласты — 1/100, токсическая зернистость нейтрофилов — (+).

Назначено лечение: ацикловир по 400мг 5 раз в сутки в течение 10 дней, гентамицин 80мг — 2 раза в сутки в/м, дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, обработка элементов сыпи спиртовым раствором бриллиантовой зелени. На 14-й день от начала заболевания самочувствие больного улучшилось. Температура тела нормализовалась, боль в горле уменьшилась, периферический лимфатический узел в подчелюстной области стал безболезненным, элементы сыпи на теле трансформировались в корочки. 20 марта 2009 года в удовлетворительном состоянии больной выписан из стационара.

О пневмонии, как наиболее частом осложнении ветряной оспы, у взрослых сообщают ряд исследователей [2,12,13]. Авторы подчеркивают, что пневмония при ветряной оспе может приобретать неблагоприятное течение, особенно у лиц с отягощенным анамнезом и у беременных. У прежде здоровых молодых людей ветряная оспа, несмотря на тяжелое течение заболевания протекает с благоприятным исходом.

Представлен клинический случай тяжелого течения ветряной оспы, осложненной пневмонией.

*Больной П., 18 лет* заболел 19 апреля 2008 г., когда отметил умеренный зуд кожи на спине. На следующий день проявились первые элементы сыпи на спине, хотя общее самочувствие не изменилось. 21 апреля сыпь начала распространяться по туловищу, на конечности, голову. Экзантема представляла собой пятнисто-папулезные элементы, в течение нескольких часов трансформирующиеся в везикулы и далее — в пустулы. Тогда же повысилась температура тела, которая сохранялась на протяжении трех дней на уровне 38°C-38,5°C, усилилась слабость. 24 апреля был доставлен в инфекционное отделение с диагнозом: «ветряная оспа, тяжелое течение».

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что заболеванию предшествовал контакт с больными ветряной оспой (в институте), а также следует отметить тот факт, что в первый день болезни он посетил баню.

При поступлении состояние тяжелое. Сознание сохранено, адекватно. Обращало внимание обилие полиморфной сыпи в виде везикул, папул, пустул, корочек на туловище, конечностях, голове (рис. 3). На слизистой оболочке ротоглотки в области небных дужек эрозии округлой формы, окруженные венчиком гиперемии. Больного беспокоил интенсивный зуд кожи. Умеренно выражен склерит, гнойный конъюнктивит (выделения зеленоватого цвета из обоих глаз). Периферические лимфатические узлы увеличены, преимущественно шейные. Одышка. Акроцианоз. Над легкими перкуторный звук укорочен с обеих сторон ниже лопаток. Дыхание ослабленное, поверхностное, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон. ЧДД – 28-30 в 1 мин, тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст., пульс 104 уд./мин. При исследовании КЩС – дыхательный ацидоз, гипоксемия (рН – 7,30; рСО<sub>2</sub> – 54,3; рО<sub>2</sub> – 21,7; SB = 23,3; BE = – 0,9). В общем анализе крови: гемоглобин – 138 г/л; лейкоциты – 14,4 × 10<sup>9</sup>/л; палочкоядерные нейтрофилы – 27%; сегментоядерные нейтрофилы – 60%; лимфоциты – 10%; моноциты – 2%; СОЭ – 10 мм/час.

На рентгенограмме от 26.04. 2008 г.: с обеих сторон органов грудной клетки (больше слева) отмечается снижение прозрачности легочных полей за счет очаговых тенеобразований сливного характера. Корни «инфильтрированы», диафрагма – нормальная. Синусы свободны. Тень средостения без особенностей.

В ближайшие часы от момента поступления в инфекционное отделение одышка усилилась, ЧДД 40-42 в 1 мин, АД – 110/60 мм рт. ст., пульс – 96 уд./мин.

Проведена терапия: зовиракс 250 мг в/в + эритромицин 0,5г в/в + пенициллин в/м, внутривенно капельно глюкоза 5% – 400,0 + эуфиллин 2,4% – 5,0 мл + преднизолон 90 мг; затем лазикс 20 мг в/в; через 10 часов в/в капельно реополиглюкин 400,0 мл + преднизолон 60,0 мг, сульфаксамфон в/м, ингаляции кислорода, эуфиллин 0,15 мг х 3 раза

в сутки внутрь, альбуцид и левомецетин 0,25% – капли в оба глаза. К исходу первых суток пребывания в клинике наступило улучшение состояния. Уменьшилась одышка (ЧДД – 26 в 1 мин), исчез цианоз, снизилась температура до 37,1°C. В дальнейшем самочувствие и состояние больного быстро улучшались. С 8-го дня болезни нормализова-



Рис. 3. Обильная полиморфная сыпь.

лась температура, экссудативные элементы сыпи покрылись корочками. На 11-й день болезни на рентгенограмме грудной клетки отмечена положительная динамика: исчезновение воспалительных тенеобразований, восстановление структуры корней. На 12-й день болезни выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, ветряная оспа у взрослых характеризуется в большинстве случаев более тяжелым течением, в отличие от детей, а именно, проявляется длительным продромальным периодом, выраженным общеинфекционным синдромом, лимфаденопатией, обильной полиморфной сыпью, с длительностью подсыпаний от 5 до 8 дней, при этом у 54,3 % больных сыпь имела пустулезный характер; в 38 % случаев отмечалась энантема со склеритом и конъюнктивитом. Негладкое течение заболевания сопровождается развитием осложнений (пневмония, энцефалит, гепатит и др.) У лиц с нарушениями иммунитета, сопутствующей патологией (лейкозы, онкозаболевания, иммунодефициты различного происхождения) инфекция, вызванная вирусом варицелла зостер, протекает особенно тяжело, иногда с летальным исходом.

#### SPECIFIC FEATURES OF CHICKENPOX IN ADULTS

T. U. Kuzmina, U. S. Tikhonova, E. P. Tikhonova, A. O. Babushkin, N. V. Andronova  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The relevance of the problem is determined by the high level of chickenpox, the omnipresence of the pathogen, increasing the proportion in the total infectious diseases, significant economic damage, inefficiency of implemented in practice prevention measures (isolation of patients, quarantine). During chickenpox the rash in adults are often massive, accompanied by fever, general toxic phenomena, severe itching. Despite the low level of chickenpox in adults, the risk of severe complications and even deaths is higher than in children.

**Key words:** chicken pox, epidemic process, adults, complications.

#### Литература

1. Воробьева М. С., Ладыженская И. П., Бархалева О. А. и др. Вакцины для профилактики ветряной оспы // Био препараты. – 2010. – № 1(37). – С. 32-34.
2. Кускова Т. К., Белова Е. Г., Мигманов Т. Э. Ветряная оспа // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – С. 30-35.
3. Таточенко В. К., Озерский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика – 2009. – М., 2009. – 176 с.
4. Таточенко В. К. Ветряная оспа – клиническая картина // Бюл. вакцинация. – 2009. – № 1. – С. 3.
5. Тимченко В. Н., Сергеева С. А., Булавина О. В. и др. Лечение и профилактика ветряной оспы у детей в современных условиях / Метод. рекомендации. – СПб., 2008. – 32 с.
6. Тихонова Е. П., Тихонова Ю. С., Кузьмина Т. Ю. и др. Случай тяжелого течения ветряной оспы у больного ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 100-102.
7. Чепиново Е. И., Патеюк А. В., Кохан С. Т. и др.

Особенности течения и лечения ветряной оспы у военнослужащих срочной службы в условиях Забайкалья // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — Т. 79, № 3. — Ч. 1. — С. 132-134.

8. Шаханина И. Л., Горелов А. В., Лыткина И. Н. и др. Экономическая оценка вакцинопрофилактики ветряной оспы на примере Москвы // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — Т. 3, № 2. — С. 49-56.

9. Ясинский А.А. Ветряная оспа в Российской Федерации // Бюл. вакцинация. — 2009. — № 1. — С. 5-6.

10. Brisson M., Edmunds W.J. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales // J. Med. Virol. — 2003. — Vol. 70 (Suppl. 1). — С. 9-14.

11. Kempf W., Lautenschlager S. Infections with varicella zoster virus // Hautarzt. — 2001. — Vol. 52, № 4. — P. 359-376.

12. Mohsen A.H., McKendrick M. Varicella pneumonia in adults // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21, № 5. — P. 886-891.

13. Saitou-M, Niitsuma-K, Kasukawa-R. Two cases of severe adult varicella pneumonia // Nihon-Kokuyuki-Gakkai-Zasshi. — 1998 — Vol. 36, № 3. — P. 251-255.

#### Сведения об авторах

Кузьмина Татьяна Юрьевна — к. м. н., доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: tkuzmina\_24@mail.ru

Тихонова Юлия Сергеевна — ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: tihonova-1981@mail.ru

Тихонова Елена Петровна — г. м. н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: tihonovaer@mail.ru

Бабушкин Александр Олегович — врач инфекционного отделения Городской клинической больницы им. Н.С. Карповича, Красноярск; тел. 8(391)2469372.

Андропова Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: andronat@mail.ru

© ПАНИЧЕВА Е. С., АЛЯМОВСКИЙ В. В., ПРАХИН Е. И., ЭВЕРТ Л. С., ПЕРОВА Е. Г., ВОЛЫНКИНА А. И., КУЗНЕЦОВ В. С.  
УДК 616.314.2-053.2

## КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ АНОМАЛИЙ ОККЛЮЗИИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е. С. Паничева<sup>1</sup>, В. В. Алямовский<sup>1</sup>, Е. И. Прахин<sup>1</sup>, Л. С. Эверт<sup>2</sup>, Е. Г. Перова<sup>1</sup>, А. И. Волынкина<sup>1</sup>, В. С. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра-клиника стоматологии ИПО, зав. — д. м. н., проф. В. В. Алямовский<sup>2</sup>; ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор — член-корр. РАМН В. Т. Манчук.

**Резюме.** *Обследовано 800 учащихся коррекционной школы-интерната в возрасте 7-18 лет. У обследованных школьников установлена частота встречаемости проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и структура зубочелюстных аномалий и деформаций (ЗЧАД). Выявлена ассоциация ряда клинико-anamnestических показателей и внешних фенотипических признаков ДСТ с аномалией окклюзии (АО) у детей. Определена степень риска формирования аномалии окклюзии с учетом диагностической значимости изученных признаков.*

**Ключевые слова:** *дети, дисплазия соединительной ткани, зубочелюстные аномалии и деформации, аномалии окклюзии.*

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) до настоящего времени остается важной медико-социальной проблемой [2,4,5,9]. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани обусловлена ее широкой распространенностью, системностью поражений, заинтересованностью многих физиологических и биохимических процессов в организме, обусловленных морфофункциональными изменениями соединительнотканых структур, высокой вероятностью формирования различных видов патологии, в том числе, стоматологической, с наличием особенностей ее течения, значительно более высокой вероятностью прогрессирования и неблагоприятностью прогноза [1,3,8].

Дисплазия соединительной ткани является морфологической основой формирования аномалий развития опорно-двигательного и зубочелюстного аппарата [1,3,7]. Основными клиническими проблемами стоматологических больных с недифференцированной ДСТ являются нарушения формы, размеров, прорезывания зубов, изменения их положения в зубных рядах (скученность, диастемы, тремы, «проблемы третьих моляров»). Значительную сложность представляют аномалии прикуса и мягких тканей полости рта (уздечка языка, губ, тяжелей слизистой оболочки),

кариозные и некариозные поражения зубов, заболевания пародонта, а также нарушения функций височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц [1,3,7].

Все это обуславливает необходимость поиска маркеров риска формирования зубочелюстных аномалий и деформаций у детей, разработки системы количественной оценки риска развития диспластикообусловленных аномалий развития зубочелюстного аппарата у детей для ранней диагностики и профилактики данной стоматологической патологии.

В связи с вышеизложенным целью работы было определение диагностической значимости и степени участия клинико-anamnestических показателей и диспластикозависимых признаков в качестве маркеров риска формирования аномалий окклюзии у детей.

#### Материалы и методы

Обследовано 800 учащихся специализированной школы-интерната для детей с нарушением опорно-двигательного аппарата. Для определения вида прикуса и наличия зубочелюстных аномалий и деформаций (ЗЧАД) проводилось клиническое обследование (опрос, осмотр, проведение функциональных проб дыхания, глотания, речи) и специальные методы диагностики (измерение

контрольно-диагностических моделей, ортопантомография, по показаниям — телерентгенография). Проведен структурный анализ ЗЧАД у обследованных детей: оценивалось число детей с аномалией окклюзии (АО), аномалией зубных рядов (АЗР), аномалией отдельных зубов (АЗ) и сочетанными ЗЧАД (АО + АЗР, АО + АЗ, АО + АЗР + АЗ). Включение детей в группы осуществлялось по наличию превалирующей по степени тяжести ортодонтической патологии. Оценка диагностически значимых критериев риска формирования ЗЧАД проведена в группе детей с аномалией окклюзии. Оценка стоматологического статуса проведена с использованием стандартного набора стоматологических инструментов. Сроки и последовательность прорезывания постоянных зубов у обследованных сравнивали со стандартными сроками прорезывания и формирования постоянных зубов.

У всех обследованных оценивалось наличие внешних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани. Проведен анализ данных интервьюирования родителей и индивидуальных историй развития учащихся (особенностей семейного анамнеза, раннего развития, наличие вредных привычек и жалоб ребенка, сведений о перенесенных им заболеваний, наличие хронической патологии). Все дети осмотрены врачом-ортопедом, педиатром, неврологом.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 5.5 for Windows» [6]. Для выявления диагностически значимых критериев риска формирования аномалии окклюзии использован метод логистической регрессии, который позволил выявить признаки (факторы), ассоциированные с аномалией окклюзии, их весовые коэффициенты (В) и рассчитать отношение шансов и значения диагностического коэффициента (ДК) для каждого из этих факторов. Степень риска формирования аномалии окклюзии определялась величиной ДК и оценивалась по следующим критериям: низкий риск — ДК = 1,0-1,9; средний риск — ДК = 2,0-2,9; высокий риск — 3,0-3,9 и очень высокий риск — ДК равен или превышает 4,0.

#### Результаты и обсуждение

Из 800 обследованных в специализированной школе-интернате детей у 602 (75,3%) выявлялись те или иные виды изолированных (АО — у 45/5,6%, АЗР — у 85/10,6% и АЗ — у 28/3,5%) или сочетанных (АО + АЗР, АО + АЗ, АО + АЗР + АЗ) зубочелюстных аномалий и деформаций. У 257 (32,1%) из 800 обследованных школьников имелись единичные признаки дисплазии, что с учетом критериев верификации диагноза дисплазии, не позволяло говорить о наличии у них четко очерченного синдрома ДСТ. Диагноз недифференцированной дисплазии соединительной ткани верифицирован у 543 (67,9%) учащихся, из них дисплазия первой (легкой) степени регистрировалась у 356 (44,5%) человек, умеренно выраженную (вторую) степень тяжести ДСТ имели 187 (23,4%) школьников. Чаше ДСТ отмечалась у девочек (70,0%), чем у мальчиков (30,0%). Проявления ДСТ чаще выявлялись в старшей возрастной группе (12-18 лет) — 69,1% в сравнении с младшей (7-11 лет) — 30,9% человек.

По результатам проведенного статистического анализа и оценки диагностической значимости клинико-анамнестиче-

ских характеристик и внешних фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии нами разработаны формализованные таблицы для оценки риска формирования аномалии окклюзии у детей. Табл. 1 иллюстрирует показатели, имеющие статистически достоверную ассоциацию с данным видом ЗЧАД (в нее включены признаки, сопряженные с высоким и очень высоким риском формирования аномалии окклюзии).

Таблица 1

#### Клинико-анамнестические показатели, ассоциированные с высоким и очень высоким риском формирования аномалии окклюзии у детей

Признак	ОШ	$\chi^2$	p	ДК
Асфиксия новорожденного	11,03	18,2700	<0,0001	5
Дисплазия тазобедренного сустава	10,00	10,5550	0,0012	5
Высокое АД в I половине беременности	9,56	6,9097	0,0086	5
Нефропатия в I и II половине беременности	9,56	6,9097	0,0086	5
Деформация грудной клетки у ребенка	7,46	8,9171	0,0028	4
Проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у ребенка	6,29	26,9750	<0,0001	4
Стресс в I и II половине беременности	6,06	6,4582	0,0110	4
Снижение уровня функционального состояния у ребенка	6,06	6,4582	0,0110	4
Позднее прорезывание зубов	5,78	15,2940	0,0001	4

Так, оказалась очень высокой вероятностью формирования аномалии окклюзии у детей, перенесших асфиксию в периоде новорожденности (ДК = 5, ОШ = 11,0). К аналогичной категории степени риска формирования аномалии окклюзии относится наличие в анамнезе указаний на высокое АД в первой половине беременности у матери (ДК = 5, ОШ = 9,6). Такая же степень вероятности формирования аномалии окклюзии установлена и относительно наличия нефропатии у матери в первой и второй половине беременности (ДК = 5, ОШ = 9,6).

Диагноз дисплазии тазобедренного сустава, выставленный ребенку в первые месяцы жизни, ассоциируется с очень высокой вероятностью возникновения у него в последующем аномалии окклюзии (ДК = 5, ОШ = 10,0). Другие клинические проявления дисплазии соединительной ткани также сопряжены с высокой вероятностью формирования аномалии окклюзии (ДК = 4, ОШ = 6,3), к таковым относится и деформация грудной клетки у ребенка (ДК = 4, ОШ = 7,5). Перенесенный матерью стресс в первой и второй половине беременности в 6 раз повышает риск возникновения аномалии окклюзии у ребенка (ДК = 4, ОШ = 6,1). С высокой вероятностью возникновения аномалии окклюзии ассоциируется факт позднего прорезывания зубов у ребенка (ДК = 4, ОШ = 5,8) и сниженный уровень у него функционального состояния организма (по данным обследования на аппарате ORTO-EXPRES) (ДК = 4, ОШ = 6,1).

В табл. 2 представлены показатели, сопряженные со средним риском формирования аномалии окклюзии у детей.

Таблица 2

**Клинико-anamnestические показатели, ассоциированные со средним риском формирования аномалии окклюзии у детей**

Признак	ОШ	$\chi^2$	p	ДК
ОРВИ во второй половине беременности	4,82	5,3364	0,0209	3
Перекося таза у ребенка	4,70	9,0857	0,0026	3
ППЦНС с дизартрией	4,06	7,0088	0,0081	3
Сколиоз – сторона поражения правая	3,69	11,8290	0,0006	3
Вторая степень тяжести сколиоза	3,61	9,9326	0,0016	3
ППЦНС с гипертензионным синдромом	3,60	12,7680	0,0003	3
ППЦНС с астено-невротическим синдромом	3,46	12,3960	0,0004	3
Плоскостопие I степени	3,29	10,8700	0,0010	3
Вальгусная деформация стопы у ребенка	2,74	6,5574	0,0104	2
Патология сердечно-сосудистой системы	2,71	7,9185	0,0049	2
Патология ЛОР-органов	2,69	5,9786	0,0145	2
Кесарево сечение	2,69	5,9786	0,0145	2
Ухудшение группы здоровья в динамике	2,58	9,2941	0,0023	2
Анемия во время беременности	2,53	7,4903	0,0062	2
ППЦНС с периферической цервикальной недостаточностью	2,52	4,9715	0,0258	2
Профессиональные вредности у матери до и во время беременности	2,41	3,9277	0,0475	2
Патология зрения у ребенка (миопия, гиперметропия, астигматизм, косоглазие)	2,25	5,0807	0,0242	2
Сколиоз у ребенка	2,15	4,7255	0,0297	2
Патология мягких тканей полости рта	2,12	7,3952	0,0065	2
Патология нервной системы	2,05	3,9451	0,0470	2

В 4,8 раза выше вероятность формирования аномалии окклюзии у ребенка, если мать перенесла ОРВИ во второй половине беременности (ДК = 3, ОШ = 4,8), в данном случае риск расценивается как средний. К этой же категории степени риска формирования аномалии окклюзии относятся такие анамнестические данные, как наличие у ребенка перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) с дизартрией (ДК = 3, ОШ = 4,1), ППЦНС с гипертензионным (ДК = 3, ОШ = 3,6) и астено-невротическим синдромом (ДК = 3, ОШ = 3,4). Результаты анализа логистической регрессии позволили установить наличие ассоциации аномалии окклюзии с такими клиническими проявлениями, как наличие у ребенка плоскостопия (ДК = 3, ОШ = 3,3) и сколиоза, взаимосвязь со степенью тяжести (ДК = 3, ОШ = 3,6) и стороной сколиотического поражения (ДК = 3, ОШ = 3,7).

Со средней степенью риска аномалии окклюзии ассоциируются вальгусная деформация стопы у ребенка (риск в 2,7 раза выше в сравнении с детьми, не имеющими данной патологии стоп) (ДК = 2, ОШ = 2,7). Значимым в плане оценки риска АО оказалось и наличие у ребенка патологии мягких тканей полости рта (ДК = 2, ОШ = 2,1), патологии органа зрения (ДК = 2, ОШ = 2,2) и ЛОР-органов (ДК = 2, ОШ = 2,7), патологии нервной (ДК = 2, ОШ = 2,0) и сердечно-сосудистой системы (ДК = 2, ОШ = 2,7). Кроме того, со средней степенью риска формирования аномалии окклюзии ассоциируются такие анамнестические признаки, как профессиональные вредности у матери до и во время беременности (ДК = 2, ОШ = 2,4), анемия беременной (ДК = 2,

ОШ = 2,5), роды посредством кесарева сечения (ДК = 2, ОШ = 2,7), а также перенесенное ребенком перинатальное поражение ЦНС с периферической цервикальной недостаточностью (ДК = 2, ОШ = 2,5).

Результаты анализа логистической регрессии анамнестических и клинико-функциональных показателей, ассоциированных с низкой вероятностью формирования аномалии окклюзии (ДК = 1,0-1,9) представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Клинико-anamnestические признаки, ассоциированные с низким риском формирования аномалии окклюзии у детей**

Признак	ОШ	$\chi^2$	p	ДК
Нефропатия беременной	1,94	8,0187	0,0046	1
Возраст матери на момент рождения ребенка	1,80	62,9420	<0,0001	1
Сколиоз и/или остеохондроз у близких родственников ребенка	1,58	11,8430	0,0006	1
Перекося таза у ребенка	1,55	14,4430	0,0001	1
Силовая выносливость мышц спины (снижение)	1,53	4,9925	0,0255	1
Родовая травма	1,37	11,5300	0,0007	1

В данную группу вошло небольшое число признаков (перекося таза у ребенка, снижение силовой выносливости мышц, ППЦНС, сколиоз и/или остеохондроз у близких родственников ребенка, нефропатия у матери в период беременности). При наличии этих признаков у ребенка или наличие их в анамнезе, правомочна оценка степени риска формирования аномалии окклюзии, как «низкая».

Таким образом, выявленные ассоциации аномалии окклюзии с клинико-anamнестическими и диспластико-обусловленными фенотипическими признаками имеют диагностическое значение в оценке риска формирования этого вида ЗЧАД у детей. Целесообразно использование наиболее информативных, диагностически значимых показателей, в качестве маркеров риска формирования данного вида ЗЧАД, критериев отбора детей в группы риска и оценки эффективности проведения у них комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

**CLINICAL AND ANAMNESTIC PARALLELS OF ANOMALIES OCCLUSION IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

E. S. Panicheva<sup>1</sup>, V. V. Aljamovsky<sup>1</sup>, E. I. Prahin<sup>1</sup>, L. S. Evert<sup>2</sup>,  
E. G. Perova<sup>1</sup>, A. I. Volynkina<sup>1</sup>, V. S. Kuznetsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky; <sup>2</sup>Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences

**Abstract.** Were examined 800 students of correction school at the age of 7-18 years old. At that students was revealed the frequency of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD) and the structure of dentofacial anomalies and deformations

(ZCHAD). It was found the association of a number of clinical and anamnestic indicators and external phenotypic features of DST to the anomaly of occlusion (AO) in children. It was determined the risk degree of the formation of occlusion anomalies according to the diagnostic value of the studied symptoms.

**Key words:** children, connective tissue dysplasia, dentofacial anomalies and deformations, anomalies of occlusion.

### Литература

1. Алямовский В. В., Перова Е. Г., Паничева Е. С. и др. Сравнительная оценка зубочелюстных аномалий и деформаций у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — № 2. — С. 65-68.
2. Алямовский В. В., Эверт Л. С., Прахин Е. И. и др. Оценка показателей здоровья и стоматологического статуса детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — № 3. — С. 65-68.
3. Беляков Ю. А. Стоматологические проявления наследственных болезней и синдромов. — М.: Медицина, 1993. — 256 с.
4. Бороздун С. В., Паничева Е. С., Боброва Е. И. и др. Современные направления в исследовании этиопатогенеза идиопатического сколиоза у детей // Якутский медицинский журнал. — 2011. — № 3(35). — С. 10-14.
5. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани / Руководство для врачей. — СПб.: Элбис-СПб, 2009. — 704 с.

6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». — М.: Медиа Сфера, 2002. — 305 с.

7. Сулимов А. Ф., Савченко Р. К., Григорович Э. Ш. Дисплазия соединительной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. — М.: Медицинская книга, 2004. — 134 с.

8. Эверт Л. С., Бороздун С. В., Боброва Е. И. и др. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров // Journal of Siberian Federal University. Chemistry. — 2009. — № 4. — С. 385-390.

9. Koopmans G., Hasse B., Sinis N. Chapter 19: The role of collagen in peripheral nerve repair // Int. Rev. Neurobiol. — 2009. — Vol.87. — P. 363-379.

### Сведения об авторах

Паничева Елена Сергеевна — соискатель кафедры-клиники стоматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: lena\_evert@mail.ru.

Алямовский Василий Викторович — г.м.н., проф., рук. Института стоматологии, зав. кафедрой-клиникой стоматологии ИПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; e-mail: alvas.1962@mail.ru.

Прахин Ефим Исаакович — г.м.н., проф. каф. поликлинической педиатрии КрасГМУ, рук. Института лечебного и профилактического питания КрасГМУ; e-mail: eprakhin@rambler.ru.

Эверт Людмила Семеновна — г.м.н., рук. клинического отделения нарушенной сердечного ритма и синкопальных состояний НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: lidiya\_evert@mail.ru.

Волынкина Анна Игоревна — клинический ординатор кафедры-клиники стоматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: volynkina22@mail.ru.

Кузнецов Василий Сергеевич — аспирант КрасГМУ; e-mail: krasmedik@mail.ru.

© МУРАВЬЕВА Н. Г., САВЧЕНКО А. А., МАНЧУК В. Т.

УДК 612.017.1:616.998 — 053.2

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ 7-11 ЛЕТ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И ПРИ СОЧЕТАНИИ С ЛЯМБЛИОЗОМ

Н. Г. Муравьева<sup>1</sup>, А. А. Савченко<sup>1,2</sup>, В. Т. Манчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН В. Т. Манчук;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра физиологии им. А.Т. Пшоники, зав. — д.м.н., проф. А.А. Савченко.

**Резюме.** Для детей 7-11 лет с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта (ДРБТ) и при их ассоциации с лямблиозом характерно развитие дисбаланса иммунной системы, которое характеризуется повышением показателей клеточного иммунитета и снижением активности гуморального звена иммунной системы. Характер и степень изменений зависит от наличия или отсутствия ассоциации основного заболевания с лямблиозом. Наиболее характерными иммунными проявлениями ДРБТ являются увеличение количества В-лимфоцитов в крови и снижение концентрации Ig M и Ig G, ДРБТ в ассоциации с лямблиозом характеризуются снижением содержания активированных Т-лимфоцитов. В клинической картине заболевания у детей 7-11 лет с ДРБТ выраженных особенностей в зависимости от наличия или отсутствия лямблиоза не выявлено.

**Ключевые слова:** дисфункциональные расстройства билиарного тракта, лямблиоз, иммунная система.

Изучение патогенеза заболеваний билиарного тракта у детей сохраняет свою актуальность, что обусловлено высокой распространенностью и неуклонным ростом данной патологии. Так, в 2006 году по сравнению с 1999

годом общее количество детей, страдающих заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящей системы, увеличилось с 9,9 до 14,4% [2]. Наиболее распространенной патологией билиарного тракта у детей являются заболевания

желчевыводящей системы функционального характера (50-95%) [3]. Длительное их существование может приводить к органическим изменениям желчевыводящей системы: хронический холецистит – хронический холецистит с билиарным сладжем – хронический калькулезный холецистит, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса [5]. В формировании дисфункциональных расстройств билиарного тракта (ДРБТ) имеет значение нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции. Вместе с тем, иммунная система по своей природе является регуляторной и также может вносить свой вклад в патогенез ДРБТ. Кроме того, нейроэндокринная и иммунная системы тесно взаимосвязаны и функционируют как единое целое, в связи с чем, нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции должно быть отражено и на состоянии иммунной системы. Часто ДРБТ сопутствует паразитарная инфекция – лямблиоз. Это заболевание является широко распространенным, 350 случаев на 100 тыс. детского населения. В Российской Федерации регистрируется около 150 тыс. случаев в год, из них 80% составляют дети в возрасте до 14 лет [1]. Лямблии, попадая в организм, значительно изменяют состояние иммунной системы, что определяет актуальность изучения иммунитета при данной сочетанной патологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинической картины и показателей, характеризующих состояние иммунной системы, у детей 7-11 лет с ДРБТ в зависимости от наличия или отсутствия лямблиоза.

#### Материалы и методы

В детском гастроэнтерологическом отделении НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование 35 детей с ДРБТ. Диагноз был выставлен в соответствии с диагностическими критериями, указанными в Римском консенсусе II. Сопутствующий диагноз – лямблиоз, поставлен на основании результатов дуоденального зондирования, копрологического исследования. В обследование были включены дети в возрасте 7-11 лет. Всем детям при поступлении в стационар проводилось клиничко-anamnestическое обследование, общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением моторной функции желчного пузыря и состояния сфинктера Одди, дуоденальное зондирование. В зависимости от наличия или отсутствия лямблиоза, больные были разделены на подгруппы: дети с ДРБТ без лямблиоза и с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом. Контрольную группу составили 50 детей, относящиеся к I группе здоровья, в том же возрастном диапазоне, отобранных по данным школьных медицинских карт и клинического осмотра.

Лимфоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколл-верографина [6]. Методом непрямой иммунофлуоресценции, используя соответствующие FITC-меченые моноклональные антитела фирмы ТОО «Сорбент» (Москва), определяли содержание CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> - клеток.

Дополнительно производили подсчет соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и индекса активации Т-лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле [8]. Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза Ig A (Ig A/CD19<sup>+</sup>), Ig M (Ig M/CD19<sup>+</sup>), Ig G (Ig G/CD19<sup>+</sup>) [4].

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей (С25 и С75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США, 2007).

Проводимое исследование, согласно Хельсинской декларации, осуществлялось при подписании информированного согласия родителей и было одобрено локальным этическим комитетом НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН (протокол № 11 от 12. 12. 11г.).

#### Результаты и обсуждение

В клинической картине заболевания, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей патологии, преобладал абдоминальный болевой синдром – выявлен у всех 35 пациентов (100%). В 66,7% случаев ДРБТ (10 чел.) и 65% ДРБТ в ассоциации с лямблиозом (13 чел.) отмечена преимущественная локализация болей в правом подреберье, реже – 20% (3 чел.) ДРБТ и 25% детей с сочетанной патологией (5 чел.) – в эпигастральной области. У 60% больных ДРБТ и у всех детей с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом боли возникали периодически (1-3 раза в неделю), у остальных 40% пациентов с ДРБТ – ежедневно. Боли были умеренные у 60% (9 чел.) ДРБТ и 50% (10 чел.) ДРБТ на фоне лямблиоза, сильные – у 40% (6 чел.) ДРБТ и у 50% (10 чел.) с сочетанной патологией. Однако достоверных различий между группами больных детей в зависимости от наличия сопутствующего заболевания при оценке характера и выраженности болевого синдрома нами не выявлено. Как правило, боль провоцировалась погрешностью в диете у 53,3% (8 чел.) ДРБТ и 55% (11 чел.) ДРБТ в ассоциации с лямблиозом, эмоциональными нагрузками 26, 7% (4 чел.) ДРБТ и 25% (5 чел.) ДРБТ на фоне лямблиоза. Также имели место диспепсический и астеновегетативный синдромы. Среди диспепсических расстройств с наибольшей частотой отмечалась тошнота (86,7% ДРБТ и 60% ДРБТ на фоне лямблиоза), снижение аппетита (66,7% ДРБТ и 65% ДРБТ на фоне лямблиоза). Рвота статистически достоверно чаще была у больных ДРБТ (40%), по сравнению с детьми с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом (5%) ( $p < 0,05$ ). Диарея выявлялась только у больных ДРБТ ( $p < 0,05$ ), метеоризм – только у детей с сочетанной патологией ( $p < 0,05$ ). Астеновегетативный синдром (повышенная утомляемость, раздражительность, головная боль, головокружение и др.)

имел место у 86,7% (13 чел.) детей с ДРБТ и у 85% (17 чел.) больных с сочетанной патологией.

В объективном статусе были установлены: болезненность при пальпации в правом подреберье у 73,3% пациентов с ДРБТ и у 90% детей с ДРБТ на фоне лямблиоза. Умеренное увеличение печени определялось статистически достоверно чаще у больных с сочетанной патологией (85%), по сравнению с детьми с ДРБТ без лямблиоза (46,7%) ( $p < 0,05$ ). Положительные пузырные симптомы также определялись достоверно чаще у пациентов с ДРБТ на фоне лямблиоза (100%), чем у больных ДРБТ без лямблиоза (66,7%) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Показатели клеточного иммунитета у детей 7-11 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	Контроль (n=50)		ДРБТ (n=15)		ДРБТ с лямблиозом (n=20)	
	1	2	3	4	5	6
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,00	4,40-7,50	6,40	5,10-6,90	5,15	4,60-6,50
					$p_2 < 0,05$	
Лимфоциты, %	45,0	33,0-54,0	52,0	49,0-57,0	42,5	37,0-52,0
			$p_1 < 0,05$		$p_2 < 0,05$	
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,26	1,79-3,21	3,33	2,75-3,64	2,35	1,92-2,59
			$p_1 < 0,05$		$p_2 < 0,001$	
CD3 <sup>+</sup> , %	64,0	60,0-70,0	70,0	64,9-74,0	71,5	65,0-75,5
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$	
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,49	1,11-2,06	2,11	1,71-2,69	1,66	1,25-1,87
			$p_1 < 0,05$		$p_2 < 0,001$	
CD4 <sup>+</sup> , %	40,0	27,0-48,0	48,0	46,0-49,0	45,5	43,5-48,5
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$	
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,79	0,56-1,13	1,47	1,14-1,67	1,04	0,88-1,18
			$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,001$	
CD8 <sup>+</sup> , %	28,0	24,0-34,0	26,0	20,0-31,0	28,0	26,0-31,0
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,61	0,44-0,96	0,83	0,60-1,09	0,68	0,53-0,75
CD16 <sup>+</sup> , %	20,0	16,0-21,0	15,0	11,0-20,0	16,5	15,0-22,0
CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,45	0,30-0,65	0,49	0,36-0,55	0,39	0,32-0,47
CD19 <sup>+</sup> , %	11,5	8,0-14,0	18,0	14,0-21,0	21,0	18,0-24,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,28	0,18-0,45	0,57	0,39-0,68	0,48	0,38-0,56
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
HLA-DR <sup>+</sup> , %	16,0	14,0-20,0	22,0	20,0-28,0	22,0	19,0-25,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
HLA-DR <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,44	0,26-0,65	0,71	0,50-0,93	0,47	0,36-0,55
			$p_1 < 0,05$		$p_2 < 0,05$	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,38	0,97-1,66	1,88	1,53-2,42	1,60	1,12-1,86
			$p_1 < 0,05$			
HLA-DR/CD19 <sup>+</sup>	1,50	1,18-1,80	1,28	1,11-1,73	1,11	0,96-1,25
					$p_1 < 0,05$	

Примечание:  $p_1$  – статистически достоверные различия с контрольными величинами;  $p_2$  – статистически достоверные различия с показателями больных ДРБТ без лямблиоза.

При исследовании иммунологических показателей установлено, что только при ДРБТ отмечается повышение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови и увеличение величины индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> относительно контрольного диапазона (табл. 1). Только у больных ДРБТ на фоне лямблиоза относительно контрольных значений снижена величина индекса активации Т-лимфоцитов. В обеих группах больных повышено относительное количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток, а также процентный и абсолютный уровень CD19<sup>+</sup>-клеток. У детей с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом относительно аналогичных параметров обследованных с ДРБТ без лямблиоза обнаружено снижение числа лейкоцитов в периферической крови, относительного и абсолютного количества лимфоцитов, а также абсолютного числа CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток.

При исследовании показателей гуморального звена иммунной системы в обеих группах больных относительно контрольных параметров установлено повышение концентрации Ig A, снижение содержания Ig M и Ig G в сыворотке крови, понижение уровня относительного синтеза Ig M (табл. 2). У обследованных детей с ДРБТ также снижен уровень относительного синтеза Ig G по сравнению с контрольными показателями. Во второй группе больных снижено содержание ЦИК в сыворотке крови относительно параметров контрольной группы. При сопоставлении показателей гуморального звена иммунитета между группами исследуемых больных статистически достоверных различий не обнаружено.

Таблица 2

**Показатели гуморального иммунитета у детей 7-11 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	Контроль (n=50)		ДРБТ (n=15)		ДРБТ с лямблиозом (n=20)	
	1	2	3	4	5	6
Ig A, г/л	1,15	0,79-1,68	2,16	1,50-2,98	1,85	1,72-2,36
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
Ig M, г/л	1,42	1,15-2,00	0,81	0,74-1,19	0,87	0,74-0,99
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
Ig G, г/л	11,01	8,00-15,20	6,22	4,53-7,53	6,99	4,28-11,92
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,05$	
Ig A/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	3,20	1,96-6,36	3,73	2,56-6,47	4,33	3,42-5,90
Ig M/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	3,65	2,63-7,09	1,41	1,02-3,00	1,78	1,58-2,27
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,05$	
Ig G/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	20,15	16,87-52,72	10,46	8,02-17,19	17,73	7,63-23,53
			$p_1 < 0,05$			
ЦИК, (о.е.)	13,50	6,00-27,00	6,00	4,50-9,00	5,25	1,50-10,50
					$p_1 < 0,05$	

Примечание: то же, что и для табл. 1.

Анализ исследуемых параметров клеточно-гуморально-го иммунитета у детей в возрасте 7-11 лет с заболеваниями желчевыводящих путей функционального характера позволил установить ряд особенностей в величинах иммунологических показателей, которые характеризуются повышением содержания лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, а также CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток относительно параметров контроля. Причем, повышенный уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов определяет увеличение величины индекса CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. В то же время при повышенном уровне В-лимфоцитов в периферической крови больных, концентрация Ig M, Ig G снижена, что позволяет предположить о понижении функциональной активности В-лимфоцитов.

У детей 7-11 лет с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом при сравнении с показателями больных ДРБТ без лямблиоза обнаружено снижение количества лейкоцитов, а также процентного содержания и абсолютного числа лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Необходимо отметить, что HLA-DR-рецептор экспрессируется на всех В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах [7]. В связи с этим, для определения клеточной популяции, с которой связано увеличение HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов, мы вычисляли индекс активации Т-лимфоцитов. Так как индекс активации Т-лимфоцитов у детей с ДРБТ относительно контрольного уровня не изменяется, можно утверждать, что у больных данной группы повышение содержания HLA-DR<sup>+</sup>-клеток определяется В-лимфоцитами. В то же время снижение величины индекса активации Т-лимфоцитов при ДРБТ на фоне лямблиоза позволяет предположить понижение активированных Т-лимфоцитов в периферической крови.

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно констатировать, что у детей с ДРБТ, независимо от наличия или отсутствия лямблиоза, отмечается типичная клиническая картина, проявляющаяся абдоминальным болевым синдромом с преимущественной локализацией боли в правом подреберье. Лямблиоз не оказал влияния ни на характер, ни на выраженность болевого синдрома. Однако такие диспепсические расстройства, как рвота и диарея более характерны для клиники ДРБТ, а метеоризм — для ДРБТ в ассоциации с лямблиозом. Увеличение печени и положительные пузырные симптомы характерны при ДРБТ на фоне лямблиоза.

При изучении иммунологических показателей у детей с заболеваниями желчевыводящих путей функционального характера и при их ассоциации с лямблиозом установлено развитие дисбаланса иммунной системы, которое характеризуется повышением показателей клеточного иммунитета и снижением активности гуморального звена иммунной системы. Причем характер и степень изменений зависит от наличия или отсутствия ассоциации основного заболевания с лямблиозом. Наиболее характерными иммунными проявлениями ДРБТ является увеличение количества В-лимфоцитов в крови и снижение концентрации Ig M и Ig G. У детей при ассоциации ДРБТ с лямблиозом

состояние иммунной системы характеризуется менее выраженными изменениями, чем у больных только с ДРБТ. Особенностью иммунной системы у детей 7-11 лет с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом является снижение содержания активированных Т-лимфоцитов в крови.

#### CLINICAL FEATURES AND THE IMMUNE SYSTEM INDICATORS IN CHILDREN OF 7-11 YEARS OLD WITH A DYSFUNCTIONAL DISORDERS OF BILIARY TRACT AND IN COMBINATION WITH GIARDIASIS

N. G. Muravyeva<sup>1</sup>, A. A. Savchenko<sup>1,2</sup>, V. T. Manchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Scientific Research Institute for Medical Northern Problems of Siberian Division of RAMS

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** For children 7-11 years old with dysfunctional disorders of biliary tract (DRBT) and their association with giardiasis is usual the development of immune system imbalance, which is characterized by increasing of cellular immunity indices and decreasing the activity of humoral element of immune system. The nature and level of the changes depends on presence or absence the association of main disease with giardiasis. The most typical immune displays of DRBT are the increasing of the number of B-lymphocytes in the blood and reducing the concentration of Ig M and Ig G, DRBT in association with giardiasis is characterized by reducing content of activated T-lymphocytes. The clinical picture of the disease in children of 7-11 with DRBT didn't reveal the features, depending on the presence or absence of giardiasis.

**Key words:** dysfunctional disorders of biliary tract, giardiasis, immune system.

#### Литература

1. Авдюхина Т. И., Константинова Т. Н., Кучеря Т. В. и др. Лямблиоз / Учебное пособие. — М.: РМАПО, 2003. — С. 34.
2. Баранов А. А., Щербаков П. Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 102-106.
3. Запруднов А. М., Харитонов Л. А. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2010. — № 1. — С. 3-7.
4. Земсков А. М., Земсков В. М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. — 1994. — № 3. — С. 34-35.
5. Урсова Н. И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: клинические и фармакологические аспекты // Российский медицинский журнал. — 2003. — № 6. — С. 48-51.
6. Boyum A. Isolation of lymphocytes from blood and bone marrow // Scand.J.Clin.Lab. Invest. — 1968. — Vol. 21, (Suppl. 97). — P. 77-80.

7. Ihan Hren N., Ihan A. T lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts // Arch. Oral. Biol. – 2009. – Vol. 54, № 2. – P. 156-161.

8. Haskova V., Kaslik J., Riha J. et al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // J. Immunol. – 1978. – Vol. 154, № 8. – P. 399-406.

### Сведения об авторах

Муравьева Наталья Георгиевна – аспирант НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: nataljamurawiewa@yandex.ru.

Савченко Андрей Анатольевич – г.м.н., проф., руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ МПС СО РАМН, Красноярск, зав. каф. физиологии им. проф. А. Т. Пшоника КрасГМУ; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Манчук Валерий Тимофеевич – член-корр. РАМН, директор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: imprn@imprn.ru.

© ЖАРОВ И. В., ГУНИЧЕВА Н. В., МОТОРИН О. М.

УДК [611.728.8 + 616.728.8]-073.75-053.2

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОМЕТРИИ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ОЦЕНКИ АНАТОМИЧЕСКОЙ СОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ

И. В. Жаров, Н. В. Гуничева, О. М. Моторин

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ,

ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра рентгенологии – зав. д. м. н., доцент Н.В. Гуничева.

**Резюме.** В статье представлены результаты рентгенометрического анализа 88 тазобедренных суставов (ТБС) детей в возрасте от 3 лет до 15 лет. Данные получены с применением двух рентгенометрических методик: Тихоненкова-Ченикова-Позовского (1984) и Волкова-Тер-Егизарова-Юкиной (1972). Разработаны абсолютные и относительные критерии анатомической состоятельности ТБС у детей для оценки здорового сустава и при его дисплазии.

**Ключевые слова:** рентгенометрия, дисплазия тазобедренного сустава, врожденный вывих бедра.

Дисплазия тазобедренного сустава (ДТС) – сравнительно широко распространенное заболевание, связанное с нарушением его функции, в силу нарушения развития формирующих сустав элементов. Заболеваемость ДТС в Российской Федерации составляет примерно 2–3 %, а в экологически неблагоприятных регионах до 12 % [12]. Дисплазия тазобедренных суставов традиционно является одной из важнейших проблем ортопедии и лучевой диагностики, поскольку именно этот патологический процесс является, частой причиной инвалидизации детей и подростков. В связи с этим, совершенно не удивительно, что и в клинической практике, и в научных публикациях всегда уделялось и уделяется большое внимание объективной и качественной диагностике ДТС на всех этапах: от выявления – до контроля результатов лечения этого заболевания [2, 5, 7, 11, 12, 14]. В настоящее время важным методом диагностики ДТС является рентгенография тазобедренных суставов с проведением рентгенометрических измерений [1, 13]. При этом, для выявления ДТС, оценки ее тяжести, контроля результатов лечения используются разные критерии и методики рентгенометрического анализа, часто даже у одного и того же больного. При этом до сих пор нет единой точки зрения в определении степени анатомической состоятельности тазобедренного сустава у детей. Так, некоторые авторы, оценивая тазобедренный сустав у детей, придают особое внимание форме, положению головки бедренной кости, степени развития крыши вертлужной впадины, определению, так называемых, углов вертлужной впадины («угол  $\alpha$ » и («угол  $\beta$ »)) [10]. В то же время, другие исследователи придерживаются той точки зрения, что глубина,

ширина и форма суставной впадины играют решающую роль в оценке анатомической адекватности тазобедренного сустава и, соответственно, определение этих показателей является основным в диагностике дисплазии и, особенно, ее крайней степени – врожденного вывиха бедра [1, 3, 4, 6, 8, 9, 13, 15]. В свете этого, очевидно, что, существует серьезная потребность в определении единых, объективных и универсальных критериев оценки анатомической состоятельности тазобедренного сустава, как на этапе выявления дисплазии, независимо от ее степени распространенности, так и на этапе контроля результатов лечения, определения прогноза развития заболевания.

Целью нашей работы стал поиск универсальных рентгенометрических критериев, характеризующих анатомическую состоятельность тазобедренного сустава у детей.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения детской травматологии и ортопедии МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск.

Рентгенография тазобедренных суставов была произведена 44 детям в возрасте от 3 лет до 15 лет, среди которых мальчиков было 34 (77,3%), девочек – 10 (22,7%). В силу возрастных особенностей строения тазобедренного сустава, были выделены две группы исследованных, одну составили дети в возрасте от 3 до 8 лет (21 ребенок – 47,7%), другую – в возрасте от 9-15 лет (23 ребенка – 52,3%).

В группу исследования включались дети с острой патологией, которым в соответствии с клиническими показаниями проводились рентгенограммы тазобедренных суставов по стандартной методике в прямой и боковой проекции.

Из группы исследования исключались пациенты с врожденным вывихом или дисплазией бедра, а также дети, длительно соблюдавшие постельный режим, поскольку все эти факторы приводят к нарушению нормальных анатомических соотношений, не только в больном, но и в здоровом суставе, что препятствует получению корректных рентгенометрических данных.

Для рентгенометрии были выбраны две методики рентгенометрии, которые чаще всего применяются для выявления ДТС, определения степени ее тяжести и контроля результатов лечения.

Методика рентгенологической оценки состояния тазобедренного сустава (ТБС) у детей с врожденным вывихом бедра (Волков-Тер-Егизаров-Юкина, 1972). Она применяется для выявления врожденного вывиха бедра (ВВБ) и определения степени ее тяжести.

Методика рентгенологической оценки состояния ТБС у детей с врожденным вывихом бедра (ВВБ) после лечения (Тихоненков-Чепиков-Позовский, 1984). В основу этой методики положена комбинация методов Neuman-Herndon (1959) – Storig (1968) – Meyer (1969) – Robichon (1974).

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Excel 2010. Оценка достоверности полученных данных проведена путем расчета средней ошибки полученных показателей, а также путем определения статистической значимости, полученных данных. При этом, различия принимались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Рентгенометрический анализ снимков тазобедренных суставов по методике Волков-Тер-Егизаров-Юкина, (1972) был проведен с определением показателей:

- 1) форма суставной впадины;
- 2) ацетабулярный угол;
- 3) процентное соотношение высоты эпифиза бедренной кости и его ширины;
- 4) истинный угол антеверсии (ИУА) шейки бедра;
- 5) угол Виберга, определяли между линией, идущей от центра головки бедренной кости (совпадающим с центром метафизарного хряща) к наружному краю вертлужной впадины, и перпендикуляром, восстановленным из центра головки к крыше вертлужной впадины;
- 6) величина  $h$  – расстояние от горизонтальной линии Хильгенрейнера до середины проксимального контура вертельной области бедра;
- 7) нарушение линии Шентона;
- 8) угол вертикального соответствия (УВС) измеряли между линиями, соединяющими края вертлужной впадины и центр головки бедренной кости с серединой шейки бедренной кости.

Средние значения измерений, полученных при анализе рентгенограмм по модифицированной методике Волкова-Тер-Егизарова-Юкиной (1972), с учетом возраста исследованных детей, представлены в таб. 1.

Таблица 1

### Рентгенометрические показатели ТБС ( $n=88$ ), вычисленные по методике Волкова-Тер-Егизарова-Юкиной (1972)

№	Показатели (средние значения)	Возраст, лет	
		3-8 (n=42)	9-15 (n=46)
1	Форма суставной впадины	Сферическая	Сферическая
2	Ацетабулярный угол, гр.	6,8±0,6	6,8±0,6
3	Эпифизарный коэффициент (отношение высоты головки бедренной кости к его ширине), %	47,5±0,9	47,5±0,9
4	Истинный угол антеверсии, гр.	24,5±1,6	24,5±1,6
5	Угол Виберга, гр.	28,1±0,9	36±3*
6	Величина $h$ , мм	17,1±0,4	15,7±0,6*
7	Нарушение линии Шентона, мм	1,8±0,3	1,8±0,3
8	Угол вертикального соответствия, гр.	86,1±1,5	86,1±1,5

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с возрастной группой 3-8 лет ( $p \leq 0,05$ ).

Как видно из табл. 1, статистически значимые различия, обусловленные ростом и формированием здорового тазобедренного сустава, выявлялись только по двум критериям, это: величина  $h$  и угол Виберга, характеризующий степень развития крыши вертлужной впадины и центрацию головки бедра. При этом, остальные показатели оставались постоянными.

Рентгенометрический анализ тазобедренных суставов по методике Тихоненкова-Чепикова-Позовского проводился путем определения линейных величин костных составляющих ТБС, таких как:

- 1) высота и ширина эпифиза бедренной кости по Neuman-Herndon-Meyer;
- 2) высота и ширина эпифиза бедренной кости по Storig;
- 3) длина и ширина шейки бедренной кости (ШБК) по Neuman-Herndon;
- 4) длина и ширина шейки бедренной кости (ШБК) по Robichon;
- 5) глубина и ширина вертлужной впадины Neuman-Herndon;
- 6) длина головки бедренной кости по Neuman-Herndon;
- 7) длина крыши вертлужной впадины по Neuman-Herndon.

Средние значения измерений, полученных при анализе рентгенограмм по методике Тихоненкова-Чепикова-Позовского (1984), с учетом возраста исследованных детей, представлены в таб. 2.

Из табл. 2 видно, что рентгенологические показатели – линейные величины, отражающие анатомическое состояние тазобедренного сустава, зависят от возраста ребенка, прогрессивно увеличиваются по мере его роста и развития. Разница одних и тех же показателей в двух возрастных группах статистически достоверна и может служить обоснованным критерием адекватности анатомических составляющих тазобедренного сустава у детей.

Таблица 2

**Рентгенометрические показатели ТБС (n=88), вычисленные по методике Тихоненкова-Чепикова-Позовского (1984)**

№ п/п	Показатель (средние значения)	Возраст, лет	
		3-8 (n=42)	9-15 (n=46)
1	Высота эпифиза по Neuman-Herndon-Meyer, мм	16,9±0,8	21,8±0,7*
2	Ширина эпифиза по Neuman-Herndon-Meyer, мм	34,9±1,6	47,6±1,7*
3	Высота эпифиза по Störig, мм	17,1±0,8	21,8±0,7*
4	Ширина эпифиза по Störig, мм	34,9±1,6	47,6±1,7*
5	Длина шейки по Neuman-Herndon, мм	44,9±1,3	56,6±1,3*
6	Ширина шейки по Neuman-Herndon, мм	26,2±1,6	32,5±1,4*
7	Длина шейки по Robichon, мм	44,9±1,3	56,6±1,3*
8	Ширина шейки по Robichon, мм	34,6±1,7	43,9±1,4*
9	Глубина впадины по Neuman-Herndon, мм	15±1	21±1*
10	Ширина впадины по Neuman-Herndon, мм	50±3	63±3*
11	Длина крыши по Neuman-Herndon, мм	28,8±1,6	41±3*
12	Длина головки по Neuman-Herndon, мм	30,1±1,9	44,6±1,8*

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с возрастной группой 3-8 лет (p ≤ 0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что показатели, полученные при рентгенометрии тазобедренного сустава у детей, объективно отражают динамику его роста и развития, его анатомическую состоятельность.

При рентгенологическом анализе тазобедренного сустава у детей, необходима его всесторонняя оценка, изучение, как абсолютных, так и относительных рентгенометрических показателей, с целью достоверного и своевременного выявления дисбаланса в развитии структур тазобедренного сустава и выбора адекватных лечебных мероприятий, если это необходимо.

**ROENTGENOMETRY AS A METHOD OF THE ANATOMICAL VIABILITY EVALUATION OF THE HIP JOINT IN CHILDREN**

I. V. Zharov, N. V. Gunicheva, O. M. Motorin  
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The paper presents the results of roentgenometric analysis of 88 healthy hip joints (HJ) in children from 3 to 15 years old. The data were obtained using two roentgenometric techniques: Tikhonenkov-Chepikov-Pozovskiy (1984) and Volkov-Ter-Egizarov-Yukina (1972). Were developed the absolute and relative criteria of the anatomical viability HJ in children to assess the healthy joint and at its dysplasia.

**Key words:** roentgenometry, hip joint dysplasia, congenital dislocation of the hip.

**Литература**

1. Бархуу Д., Будээ Б., Батзориг С. Ранняя диагностика дисплазии тазобедренного сустава у детей в возрасте до 3-х месяцев в условиях Монголии // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – № 6. – С. 10-11.
2. Выборнов Д. Ю., Тарасов В. И., Емельянова Е. А. и др. Клинико-рентгенологический и биохимический подходы к дифференциальной диагностике больных с множественной эпифизарной дисплазией // Детская хирургия. – 2009. – № 1. – С. 29-35.
3. Гуревич А. Б., Ватолин К. В., Шмиткова Е. В. и др. Комплексное ультразвуковое обследование детей с врожденным вывихом бедра // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 36-41.
4. Дрантусова Н. С. Комплексная лучевая диагностика диспластического коксартроза у детей // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 40, № 3.1. – С. 151-155.
5. Дьячкова Г. В., Корабельников М. А., Дьячков К. А. Количественные параметры оценки методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии вертлужной впадины и головки бедренной кости у пациентов различного возраста // Гений ортопедии. – 2009. – № 2. – С.131-136.
6. Камосоко М. М. Эффективность транспозиции вертлужной впадины при лечении диспластического коксартроза у детей и подростков // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2009. – № 2. – С. 62-66.
7. Кожевников О. В., Морозов А. К., Кралина С. Э. и др. Диагностическая ценность лучевых методов исследования с контрастированием изображения для рационального выбора способа оперативного лечения высокого врожденного вывиха бедра у детей // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2010. – № 4. – С. 49-58.
8. Крагин Ф. С., Рязанов М. В. Современные технологии в диагностике патологии тазобедренных суставов у новорожденных и детей раннего возраста // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 5. – С. 26-29.
9. Крестьяшин В. М., Лозовая Ю. И., Гуревич А. И. и др. Современный взгляд на отдаленные результаты лечения дисплазии тазобедренного сустава // Детская хирургия. – 2011. – № 2. – С. 44-48.
10. Куценок Я. Б., Рулла Э. А., Мельник В. В. Врожденная дисплазия тазобедренного сустава. Врожденные подвывихи и вывих бедра. – Киев, 1992. – 182 с.
11. Плахотина Н. А., Пискунов И. С., Колесник А. И. и др. Критерии оценки изменений тазобедренных суставов по данным компьютерной томографии в предоперационном обследовании больных коксартрозом // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 44, № 1.1. – С. 161-168.
12. Селиверстов П. В. Роль современных методов визуализации в диагностике заболеваний тазового пояса у детей // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 67, № 9. – С. 90-93.
13. Травматология и ортопедия: руководство для врачей // Под ред. Ю. Г. Шапошникова. - М.: Медицина, 1997. – Т.3. – 624 с.

14. Шевцов В. И., Макушин В. Д., Тепленький М. П. и др. Рентгеноанатомическая диагностика дисплазии вертлужной впадины у детей // Гений ортопедии. – 2006. – № 1. – С. 115-119.

15. Boniatis I. Costaridou L., Cavouras D. A computer-based image analysis method for assessing the severity of hip joint osteoarthritis // Nuclear instruments and methods in physics research. section a: accelerators, spectrometers,

detectors and associated equipment. – 2006. – Т. 569. № 2. – P. 610-613.

#### Сведения об авторах

Жаров Игорь Владимирович – аспирант каф. рентгенологии КрасГМУ; e-mail: zharova.anechka@yandex.ru.

Гуничева Наталья Васильевна – г. м. н, проф. зав. каф. рентгенологии КрасГМУ; e-mail: gunicheva@orionnet.ru.

Моторин Олег Михайлович – к. м. н., врач МБУЗ ГДБ №2 г. Красноярск; e-mail: motoraya@mail.ru.

## Случаи из практики



© ГАВРИЛЮК Д. В., ДЫХНО Ю. А., ХЛЕБНИКОВА Ф. Б.

УДК 616.441-006.65-07

### ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО (АНАПЛАСТИЧЕСКОГО) РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д. В. Гаврилюк, Ю. А. Дыхно, Ф. Б. Хлебникова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Ю. А. Дыхно.

**Резюме.** Представлен клинический случай трудной дифференциальной диагностики недифференцированного (анапластического) рака щитовидной железы. Показана важность иммуногистохимического метода для морфологической верификации злокачественной опухоли и определения ее органоспецифичности.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, недифференцированный (анапластический) рак, дифференциальный диагноз, иммуногистохимический метод.

Недифференцированный (анапластический) рак щитовидной железы (НРЩЖ) состоит из клеток карциносаркомы и эпидермоидного рака и встречается в 3,5-4% случаев всех злокачественных опухолей щитовидной железы. На основании морфологических исследований выделяют следующие варианты гистологического строения НРЩЖ: веретенноклеточный, или саркомоподобный (34,4%), полиморфноклеточный или гигантоклеточный (15,6%), крупноклеточный или псевдогистиоцитарный (40,6%) и сквамозный (9,4%). Значительно реже встречаются саркома, лимфома, фибросаркома, эпидермоидный рак, метастатический рак, на долю которых приходится 1-2% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы.

Аспирационная пункционная биопсия обнаруживает клетки НРЩЖ только в 80% случаев. Большинство авторов подчеркивают трудности в дифференциальной диагностике анапластической карциномы с другими формами рака ЩЖ по данным пункционной биопсии. Нередко диагноз НРЩЖ практически невозможно установить до операции, а верификация процесса становится реальной только при плановом гистологическом исследовании. Внедрение в клиническую практику электронной микроскопии и иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования с моноклональными антителами позволяют проводить дифференциальный диагноз новообразований ЩЖ на основании выявления ультраструктурных и иммуногистохимических

маркеров. Дифференциальный диагноз анапластической карциномы щитовидной железы, прежде всего, проводят с лимфомами высокой степени злокачественности, медулярным и метастатическим раком, а также с другими опухолями, которые по морфологической структуре сходны с клеточным типом недифференцированного рака [2,4,6,9].

Проведение ИГХ-исследования имеет ключевое значение в дифференциальной диагностике эпителиальных и мезенхимальных злокачественных опухолей других локализаций головы и шеи, особенно при недифференцированных гистологических вариантах. Н. В. Васильев с соавт. (2011) представили случай первично-злокачественной гигантоклеточной опухоли гортани с остеосаркоматозным компонентом диагностированный по совокупности результатов гистологического и иммуногистохимического исследований с учетом анамнестических и клинических данных [1].

Недифференцированный рак щитовидной железы развивается, как правило, у лиц пожилого возраста и характеризуется внезапным быстрым увеличением размеров шеи в области щитовидной железы с прорастанием мягких тканей, трахеи, пищевода, яремной вены, ростом в средостение, сдавлением сосудисто-нервного пучка, часто манифестируется выраженными клиническими признаками компрессионного синдрома. Быстрый местный рост опухоли с инвазией в окружающие ткани и органы, раннее и широкое метастазирование являются основными

клиническими отличиями НРЦЖ от дифференцированных форм рака ЩЖ. К моменту диагностики НРЦЖ, независимо от размеров первичной опухоли, злокачественный процесс генерализован [3,7,11].

Радикальным методом лечения НРЦЖ является экстракапсулярная тиреоидэктомия, а при наличии региональных метастазов – шейная лимфодиссекция. С 3-4-й недели послеоперационного периода больным НРЦЖ проводят дистанционную лучевую терапию (разовая поглощенная доза 2 Гр, суммарная – 36-40 Гр). По окончании облучения показано применение полихимиотерапии с использованием циклофосамида, доксирубицина, винкристина, блеомицина (схемы: САV, ВАV, АВ). Несмотря на проводимое комплексное лечение больные НРЦЖ, как правило, не переживают даже 6-12 месяцев [8,10].

Приводим клиническое наблюдение сложной дифференциальной диагностики НРЦЖ.

*Большая Ш., 72 лет* поступила 16.10.2011 г. в отделение опухолей головы и шеи Красноярского краевого клинического онкологического диспансера (КККОД). Жалуется на наличие опухоли на шее и осиплость голоса.

*Anamnesis morbi:* в течение двух месяцев отмечает наличие опухоли и чувство сдавления шеи. Осиплость голоса появилась две недели назад, обратилась в Новоселовскую ЦРБ. Выполнена флюорография: сердце и легкие – без особенностей, хронический бронхит. 06.10.2011 г. пациентка направлена в КККОД.

*Status localis:* шея в нижней трети справа ассиметрична за счет опухолевидного образования. Пальпаторно: в проекции правой доли щитовидной железы плотная опухоль 4,0\*6,0 см, малоподвижная, безболезненная, смещается при глотании. Левая доля щитовидной железы, а также регионарные лимфатические узлы по ходу сосудистого пучка и бокового треугольника шеи справа и слева не увеличены. При непрямой ларингоскопии выявлен парез правой голосовой связки.

Проведено УЗИ шеи: правая доля и перешеек щитовидной железы представлены опухолевой тканью  $V=64 \text{ мл}^3$ , в правой яремной вене не исключается тромб 3,9\*1,5 см, лимфатические узлы не визуализируются. 11.10.2011 г. произведена аспирационная биопсия опухоли (№ 6522): цитограмма злокачественной эпителиальной опухоли, наиболее вероятно папиллярный рак. 12.10.2011 г. сцинтиграфия: «холодный» узел в проекции правой доли щитовидной железы.

Рабочий диагноз: подозрение на рак щитовидной железы. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь III ст., риск IV.

21.10.2011 г. операция: комбинированная тиреоидэктомия, трахеостомия по Бьерку. Доступ над яремной вырезкой по Микуличу. Проведена ревизия: трахея резко смещена влево за счет опухолевого конгломерата 10,0\*12,0 см плотной консистенции, неподвижного, спаянного с окружающими тканями и сосудистым пучком, без четких границ. Опухоль с инвазией в передние мышцы шеи, распространяется на гортань, трахею и пищевод на протяжении 8,0 см по правой заднебоковой поверхности. В паратрахеальной клетчатке с

обеих сторон множественные плотные лимфатические узлы до 1,0 см в диаметре. Срочное гистологическое исследование (№ 1858): солидная недифференцированная злокачественная опухоль. Окончательный ответ после плановой проводки. Произведена тиреоидэктомия с передними мышцами шеи и собственными мышцами гортани, заднебоковая плоскостная резекция 6 колец трахеи с мембранозной частью, резекция перстневидного и щитовидного хрящей, мышечного слоя шейного отдела пищевода без нарушения целостности его слизистой. Дефекты трахеи, гортани и пищевода ушиты. Выполнена центральная паратрахеальная лимфодиссекция с обеих сторон, сформирована трахеостома. Послеоперационный период протекал без осложнений, швы сняты на 8-е сутки, заживление раны первичным натяжением.

Обзорная рентгенография легких (27.10.2011 г.): в обоих легочных полях единичные округлые четко очерченные тени диаметром 0,5-1,0 см, корни не расширены.

Макропрепарат: опухолевая ткань 6,0\*6,0\*2,0 см коричнево-белесоватого цвета на разрезе с образованиями диаметром 0,4 см белесоватого цвета и 1,0 см желтого цвета.

Микроскопическая картина: большое количество гигантских многоядерных клеток типа остеокластов и слабо выраженная фиброзная строма. Среди фиброзного компонента имеются небольшие участки, представленные вытянутыми клетками, средних размеров, с центрально расположенным ядром и умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой. Среди опухолевой ткани определяются немногочисленные участки с группой мелких фолликулов, тесно прилежащих друг к другу, местами видны единичные фолликулы, окруженные соединительной тканью, а также дискретно распределенные лимфоидные элементы и единичные очаги некроза.

Плановое гистологическое заключение по биоптату опухоли (№ 52209-18): фиброз с очагами злокачественной недифференцированной опухоли.

Плановое гистологическое исследование по удаленной опухоли (№ 52383-91): злокачественная гигантоклеточная опухоль.

По классификации ВОЗ по патологии и генетике опухолей мягких тканей под ред. D.M. Fletcher, K.K. Unni и F. Mertens (2002) описание опухоли соответствовало злокачественной гигантоклеточной «MFN»/недифференцированной плеоморфной саркоме с гигантскими клетками [ICD-O Code: 8830/3] [5].

Послеоперационный диагноз с учетом планового гистологического ответа: саркома щитовидной железы IV стадии (T2bN1M1).

Проведено ИГХ-исследование удаленной опухоли (№ 246): гигантские многоядерные клетки типа остеокластов экспрессируют цитоплазматически Vimentin, CD 68, S-100. Не экспрессируют CD 1a, CD 15, CD 20, CD 23, CD 45OLA, SMA, Myoglobin, Myeloperoxidase, PCK, Desmin. Опухолевыми клетками экспрессирован цитоплазматически Vimentin, пролиферативная активность опухолевых клеток по ядерному белку Ki-67 – 40%. Фолликулярные структуры щитовидной железы экспрессируют цитоплазматически

РСК, ЕМА, Tyroglobulin, ядерно ТТФ-1. Дискретно распределенные не опухолевые лимфоидные элементы экспрессируют CD 45OLA, CD 20. CD 34 экспрессирован в эндотелии сосудов. SMA экспрессирован в составе мышечной стенки сосудов. Заключение (18.11.2011 г.): иммунофенотип опухолевых клеток с учетом гистологической картины соответствует недифференцированной (анапластической) карциноме щитовидной железы с умеренной пролиферативной активностью [ICD-O Code: 8020/3].

Заключительный диагноз: недифференцированный рак щитовидной железы IVc стадии (T4aN1aM1).

Больная осмотрена на врачебной комиссии (22.11.2011 г.): от предложенной лучевой терапии пациентка отказалась. Рекомендована посиндромная терапия по месту жительства. Дальнейших сведений о больной нет.

Таким образом, только иммуногистохимическое исследование позволило установить правильный диагноз.

#### DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS OF UNDIFFERENTIATED (ANAPLASTIC) THYROID CARCINOMA

D. V. Gavrilyuk, Yu. A. Dykhno, F. B. Khlebnikova  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** It is presented a clinical case of a difficult differential diagnosis of undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma. It is shown the importance of immunohistochemistry for morphological verification of a malignant tumor and determination of its organspecificity.

**Key words:** thyroid, undifferentiated (anaplastic) carcinoma, differential diagnosis, immunohistochemical method.

#### Литература

1. Васильев Н. В., Чойнзонов Е. Л., Мухамедов М. Р. и др. Первично-злокачественная гигантоклеточная опухоль горлани с остеосаркоматозным компонентом // Онкохирургия. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 65-69.
2. Демидчик Ю. Е., Фридман М. В., Писаренко А. М.

Анапластический рак щитовидной железы: диагностика, лечение и прогноз // Вопр. онкологии. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 37-45.

3. Пинский С. Б., Дворниченко В. В., Репета О. Р. Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы // Сибирский медиц. журн. — 2008. — № 8. — С. 14-18.

4. Ребров В. В., Гольбрайх В. А., Косивцов О. А. и др. Результаты лечения рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С. 193-195.

5. Франк Г. А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 4. — С. 231-236.

6. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: руководство. — СПб.: СОТИС, 2002. — 288 с.

7. TNM классификация рака щитовидной железы (American Joint Committee on Cancer, 6 издание) // Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода: проф. С. А. Тюлядин, к.м.н. Д. А. Носов; проф. Н. И. Переводчикова. — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — 436 с.

8. Ordonez N., Balch Z., Matias Guiu X. et al. Undifferentiated (anaplastic) carcinoma / Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. — Lion: IARC Press, 2004. — P.77-80.

9. <http://www.help-patient.ru/oncology/types/thyroid/>  
10. [http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/thyroid\\_gland.pdf](http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/thyroid_gland.pdf)

11. <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/tnm/002f.pdf>

#### Сведения об авторах

- Гаврилюк Дмитрий Владимирович — к. м. н., доц. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: gavrilukdv@mail.ru.  
Дыхно Юрий Александрович — г. м. н., проф. зав. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: dykhnoo-yury@mail.ru.  
Хлебникова Фаина Борисовна — ассистент каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: gavrilukdv@mail.ru.

© ПОПОВ А. Е., СЛЕД Н. Ю., КУРЬЯНОВИЧ И. Т., ЧЕРНЫХ А. И.

УДК 616. 343-006-072.1-089

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛИ ТОЩЕЙ КИШКИ, ВЫЯВЛЕННОЙ С ПОМОЩЬЮ КАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ

А. Е. Попов<sup>1</sup>, Н. Ю. След<sup>2</sup>, И. Т. Курьянович<sup>2,3</sup>, А. И. Черных<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра и клиника хирургических болезней им. проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, зав. — д. м. н., проф. Д. В. Черданцев;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, гл. врач — к. м. н. В. А. Фокин;

<sup>3</sup>АНО «Центр амбулаторной гастроэнтерологии», Красноярск, директор — к. м. н. А. Е. Бармаков.

**Резюме.** Представлен случай диагностики опухоли тощей кишки с помощью капсульной эндоскопии и ее хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** опухоль тощей кишки, капсульная эндоскопия.

Общеизвестно, что опухоли тонкой кишки (ОТК) самые редкие из новообразований кишечника. Диагностика опухоли тонкой кишки до настоящего времени является сложной клинической проблемой, что обусловлено труднодоступностью тонкой кишки для инструментальных методов исследования [1]. Кроме того, отсутствуют специфические симптомы данного заболевания [4]. Создание и внедрение в практику эндоскопической капсулы предназначенной для исследования тонкой кишки явилось новым техническим решением этой проблемы [1,2,3].

Приводим наше наблюдение, где с помощью капсульной эндоскопии выявлена опухоль тощей кишки.

Больной Д., 47 лет, история болезни № В3319, считал себя больным с декабря 2011 года, когда впервые появились тупые боли в животе. Через 4-5 месяцев появилась сильная слабость, отвращение к пище, боли приняли периодический схваткообразный характер. Далее присоединились чувство тяжести после приема пищи, самопроизвольная рвота. Больной за этот период похудел на 10-12 кг. В это время он неоднократно обследовался амбулаторно в различных лечебных учреждениях (частных).

Выполнены: УЗИ, ФГС, КТ, ФКС. Каких либо изменений во внутренних органах не обнаружено. При повторном УЗИ (14.09.2012 г.) было заподозрено объемное образование в брюшной полости слева. Анализ крови: Нв-72 г/л, Нт – 25%, биохимические показатели – без особенностей, кал на скрытую кровь (+).

В октябре 2012 года больной осмотрен в гастроэнтерологическом центре МБУЗ «ГКБ № 20 им. И. С. Берзона» – заподозрена болезнь Крона, опухоль тонкой кишки. Рекомендовано проведение капсульной эндоскопии тонкой кишки. Последняя выполнена в «Центре амбулаторной гастроэнтерологии» (капсульный эндоскоп «Migocam IntroMedic – Ю. Корея»). Заключение: объемное образование тощей кишки (рис. 1, 2).

14 ноября 2012 года больной госпитализирован в хирургическое отделение МБУЗ «ГКБ № 20 имени И. С. Берзона» (история болезни № В3319), где после предоперационной

подготовки была произведена срединная лапаротомия. При ревизии в брюшной полости выпота нет. На расстоянии 70 см от связки Трейца обнаружено опухолевидное образование тощей кишки, размером 6,0х5,0 см плотно-эластичное на ощупь, висцеральная брюшина над ним багрового цвета, кишка сложена в виде «двустволки» (рис. 3). Петли вышележащего отдела кишки умеренно делатированы, с утолщенной стенкой, нижележащие отделы – не изменены. Клинически диагностирована субкомпенсированная, высокая обтурационная тонкокишечная непроходимость. В корне брыжейки пораженного участка кишки имеется пакет лимфатических узлов, последние эластической консистенции. Произведена резекция пораженного участка тонкой кишки, отступив от опухоли дистально и проксимально на 40 см, клиновидно, к корню брыжейки высечен пакет лимфатических узлов.

Макропрепарат: опухоль 6,0х5,0 см располагается в подслизистом слое, плотно-эластической консистенции, висцеральная брюшина над опухолью багрового цвета. Препарат направлен на срочное гистологическое исследование. Результат – в лимфатических узлах признаки хронического воспаления, в стенке кишки GIST – опухоль. В дистальном и проксимальном срезах по линии резекции кишки опухолевого роста не обнаружено.

Наложение межкишечного анастомоза «конец в конец», однорядным непрерывным швом. При ревизии органов брюшной полости других заболеваний не выявлено, аспирационное дренирование брюшной полости. Рана передней брюшной стенки ушита послойно. Асептическая повязка.

При плановом гистологическом исследовании GIST-опухоль подтверждена.

Послеоперационный диагноз: GIST – опухоль тощей кишки, высокая субкомпенсированная обтурационная тонкокишечная непроходимость. Кишечное кровотечение.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной консультирован онкологом – рекомендовано проведение гистохимического исследования препарата с последующим медикаментозным лечением больного. Выписан из стационара на 23-е сутки в удовлетворительном состоянии.



Рис. 1. Объемное образование тощей кишки с экзофитным ростом, изъязвлением в центре, перекрытием просвета более 2/3.

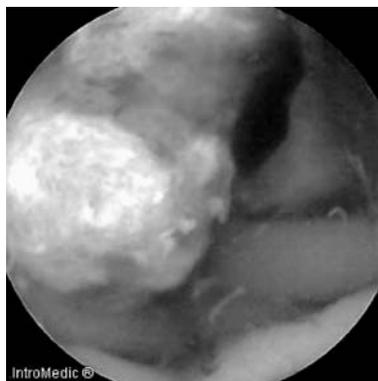


Рис. 2. Определяется капиллярное подтекание крови с опухолевой ткани.



Рис. 3. Опухолевидное образование тощей кишки в виде «двустволки».

Таким образом, капсульная эндоскопия, как отдельный вид эндоскопических исследований, позволила с большой достоверностью установить диагноз заболевания тонкой кишки и своевременно провести оперативное вмешательство.

#### SURGICAL TREATMENT OF JEJUNUM TUMORS REVEALED BY CAPSULE ENDOSCOPY

A. E. Popov<sup>1</sup>, N. Ju. Sled<sup>2</sup>, I. T. Kur'janovich<sup>2,3</sup>, A. I. Chernyh<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; <sup>2</sup>City hospital № 20,  
Krasnoyarsk; <sup>3</sup>Center of ambulatory gastroenterology

**Abstract.** It is presented the case of jejunum tumor diagnosis using the capsule endoscopy and its surgical treatment.

**Key words:** tumor jejunum, capsule endoscopy.

#### Литература

1. Домарев Л. В Капсульная эндоскопия в диагностике заболеваний тонкой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 28 с.

2. Федоров В. Д., Кубышкин В. А., Стрекаловский В. П. и др. Эндоскопия тонкой кишки с использованием видеокапсулы // Медицинская визуализация. – 2002. – № 4. – С. 4-7.

3. Leighton J. A., Legnani P., Seidman E. G. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: Where we are and where we are going // Inflamm. Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13. – P. 331-337.

4. Van Gossum A., Navas M. M., Fernandez-Urien I. et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 13. – P. 264-270.

#### Сведения об авторах

Попов Александр Евгеньевич – к.м.н., доцент каф. хирургических болезней им. А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО КрасГМУ; e-mail: doc.popovae@mail.ru.

След Николай Юрьевич – зав. I хирургическим отделением МБУЗ «ГКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск; e-mail: nsled@bk.ru.

Курьянович Ирина Тимофеевна – врач-эндоскопист эндоскопического отделения МБУЗ «ГКБ № 20 им. И.С. Берзона», АНО «Центр амбулаторной гастроэнтерологии»; e-mail: kuiriti@mail.ru.

Черных Анатолий Игоревич, врач-хирург I хирургического отделения МБУЗ «ГКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск; e-mail: chernyh\_a@bk.ru.

## Менеджмент и здравоохранение



© НАРКЕВИЧ И. А., БАРАНКИНА Т. А., БОГДАНОВ В. В., ЯКИМЕНКО О. Н., ЕДУНОВА Т. Е.

УДК 614.27

### ОПТИМИЗАЦИЯ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТАЦИОНАРА МНОГОПРОФИЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

И. А. Наркевич<sup>1</sup>, Т. А. Баранкина<sup>2</sup>, В. В. Богданов<sup>1</sup>, О. Н. Якименко<sup>3</sup>, Т. Е. Едунова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. фарм. н., проф. И. А. Наркевич; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра управления и экономики фармации с курсом ПО, зав – д. м. н. К. Г. Ноздрачев; <sup>3</sup>ФГБУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России» – «Клиническая больница № 42», исполнительный директор – Н. В. Яковлева.

**Резюме.** В статье проведен анализ закупок лекарственных препаратов крупной многопрофильной медицинской организации, находящейся в условиях локального медицинского и фармацевтического рынка. Такой рынок обусловлен наличием организации в закрытом административно-территориальном образовании. В исследовании применен метод ABC/VEN-анализа. Проведен анализ за период 2010-2011 годы. На основании исследования сделаны рекомендации по оптимизации ассортимента лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** оптимизация, ABC/VEN-анализ, лекарственные препараты.

Проблемы эффективного управления на современном этапе развития отечественной рыночной экономики перед российскими учреждениями медицинского здравоохранения стоят достаточно остро. В особенности это касается сферы обеспечения лекарственными препаратами (ЛП), от уровня развития которой непосредственно зависит качество лечебно-диагностического процесса в целом. Товарная и ассортиментная политика в области фармацевтической деятельности занимает одно из ключевых мест в управлении не только аптекой медицинской организации, но и медицинской организацией в целом.

Именно оптимизация управления ассортиментом ЛП обеспечивает сглаживание неравномерности поставок, обеспечение потребностей наибольшего числа потребителей (пациентов, лечебных отделений, кабинетов). Особое значение обеспечение ЛП медицинской организации приобретает в особых условиях локальных рынков медицинских и фармацевтических услуг. Такая ситуация типична для закрытых административно-территориальных образований (ЗАО). Типичным ЗАО является г. Зеленогорск, который представляет собой территориально ограниченное поселение вокруг градообразующего предприятия

с высокоразвитой инфраструктурой, и может служить идеальной моделью локального рынка. При этом учитывалась достаточная численность населения для детализации основных показателей здоровья и выявления социально-экономических и других факторов, определяющих особенности здоровья, здравоохранения и организации лекарственного обеспечения в закрытых административных территориальных образованиях.

В целом следует отметить, что объем фактически оказываемой медицинской и фармацевтической помощи населению г. Зеленогорска значительно превышает объемы, предоставляемые в рамках Программы государственных гарантий. Клиническая больница № 42 является монополистом по оказанию всех видов медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий на изучаемой территории.

Общий коечный фонд круглосуточного стационара в настоящее время составляет 550 коек по всем основным направлениям: терапия, кардиология, пульмонология, неврология, хирургия, травматология, гинекология, педиатрия, инфекционные болезни, акушерство и гинекология, анестезиология-реаниматология. Специализированная помощь оказывается по профилям: фтизиатрия, психиатрия, наркология, дерматология и венерология.

В отечественной науке значительных исследований, посвященных разработке задач, затрагивающих управление ассортиментом ЛП в условиях ЗАТО, не проводилось, что и определило актуальность темы данного исследования.

Целью настоящей работы является оптимизация закупок лекарственных препаратов для стационарных отделений и дневных стационаров филиала Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Сибирского клинического центра Федерального медико-биологического агентства Клиническая больница № 42.

#### **Материалы и методы**

Одним из методов экономического анализа, позволяющих ретроспективно оценить качество фармакотерапии и лекарственного обеспечения, является АВС/VEN-анализ. АВС/VEN-анализ представляет собой два связанных между собой вида анализа, необходимые для проведения полноценной ретроспективной оценки. АВС-анализом называется метод оценки рационального использования денежных средств по трём группам (классам) в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период.

АВС-анализ основан на правиле отсутствия равномерного распределения усилий и результата Вильфредо Парето – «80% доходов приходится на 20% населения». В связи с этим представляется целесообразным всех товаров, лекарственных препаратов распределить на три группы [1, 3].

В приложении к сфере лекарственного потребления, согласно выбранным критериям, препараты систематизируются на три класса (А, В и С). Класс А – перечень препаратов, на которые расходуется 80% бюджета на ЛП. Класс В – перечень ЛП, на которые расходуется около

15% бюджета на ЛП. Класс С – 60-80% наименований препаратов, на которые расходуется не более 5% бюджета на ЛП [1, 2, 3].

АВС-анализ позволяет получить объективную картину расходования финансовых ресурсов на лекарственное обеспечение медицинских организаций. Анализ может проводиться по отделениям и по организации в целом за конкретный период времени (квартал, полугодие, год). Критерии оценки в АВС-анализе могут быть разнообразными и зависят от цели, которую ставит перед собой аналитик. Соответственно АВС-анализ может проводиться по следующим направлениям: объём продаж лекарственных препаратов; затраты на лекарственные препараты; наиболее «затратные» препараты; наиболее назначаемые препараты [3].

Следующий этап анализа ассортимента ЛП состоит в проведении VEN-анализа при участии экспертов (клинических фармакологов) по вопросам лекарственной терапии. VEN-анализ, проводимый параллельно с АВС-анализом, позволяет установить приоритеты отбора препаратов в соответствии с их классификацией на жизненно важные, основные и неважные или второстепенные. Vital – лекарственные препараты, важные для терапии конкретной нозологии, с доказанным эффектом, в случае отсутствия которых прогноз лечения ухудшается, постоянно необходимые для поддержания жизни и те, после прекращения приема которых развивается синдром отмены; необходимые Essential – это лекарственные препараты для сопутствующего лечения, симптоматического лечения, являющиеся основными для терапии конкретного заболевания и второстепенные Non-essential – препараты с недоказанной клинической эффективностью, не входящие в схемы лечения конкретных заболеваний. VEN классификация не является статичной и специфична для каждого отделения. Препараты, входящие в группу V в одном отделении могут попадать в группу E или N в другом отделении. В этом есть сложность проведения такого рода анализа в многопрофильной медицинской организации [2, 3].

Для исследования были использованы следующие материалы: формулярные перечни лекарственных средств и изделий медицинского назначения КБ №42, заявки отделений на поставку ЛП из больничной аптеки, данные отчетов клинического фармаколога по соответствию назначений препаратов профилю отделения за период 2010-2011 годы.

Описательные статистики представлены абсолютными значениями и процентными долями.

#### **Результаты и обсуждение**

В результате проведения анализа мы получили следующую структуру распределения лекарственных препаратов по стационару.

По результатам анализа затрат на лекарственное обеспечение в 2010 году, класс А составил 122 наименования (21,7%), в суммовом отношении 80,1%, что соответствует стандартным показателям (табл. 1). В числе 10 лидирующих позиций вошли раствор натрия хлорида, цефотаксим, цефтриаксон,

Таблица 1

**ABC/VEN-анализ затрат на закупку ЛП для стационарных отделений и дневных стационаров филиала ФГБУЗ СКЦ ФМБА России КБ 42 в 2010 году**

	% от всей суммы	кол-во наим-ний	% от всех наим-ний	V		E		N	
				наим. (%)	сумма (%)	наим. (%)	сумма (%)	наим. (%)	сумма (%)
A	80,1	122	21,7	78 (64%)	67,6	41 (34%)	29,2	3 (2%)	3,2
B	15,0	136	24,2	78 (57%)	59,1	38 (28%)	27,5	20 (15%)	13,4
C	4,9	305	54,1	112 (37%)	47,3	77(25%)	26,1	116 (38%)	26,6
Итого:	100	563	100	268 (48%)	-	156 (28%)	-	139 (25%)	-

Таблица 2

**Перечень первых 10 позиций в закупке ЛП для стационарных отделений и дневных стационаров филиала ФГБУЗ СКЦ ФМБА России КБ 42 в 2010 году**

№ п/п	МНН	Торговое название	Форма выпуска	Кол-во	VEN-анализ	Затраты на ЛС %
Лекарственные средства группы А (80,1%)						
1	Натрия хлорид	Натрия хлорид	Р-р д/инф. 0,9% фл. 400мл	92635	V	7,10
2	Цефотаксим	Цефотаксим	Пор в/в, в/м 1 г фл.	32924	V	5,52
3	Цефтриаксон	Цефтриаксон-Акос	Пор в/в, в/м 1 г фл.	19682	V	3,06
4	Актовегин	Актовегин	Р-р д/ин. 5 мл амп № 5	1346	E	2,94
5	Фосфолипиды	Эссенциале форте Н	Раствор для инъекций	1786	N	1,99
6	Кеторолак	Кеторол	Р-р д/ин. амп. 1 мл № 10	5573	V	1,81
7	Алтеплаза	Актилизе	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, фл	33	V	1,80
8	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Мексидол	Р-р д/ин 5% 5 мл амп. № 5	1045	E	1,57
9	Декстроза	Глюкоза	Р-р д/инф. 10% фл. 400 мл	22097	V	1,57
10	Йогексол	Омнипак	Р-р 300 мг/мл фл. 20 мл № 10	194	E	1,56

актовегин – раствор для инъекций, фосфолипиды, кеторолак – раствор для инъекций, альтеплаза, этилметилгидроксипиридина сукцинат, декстроза, йогексол (табл. 2).

Из перечисленных лекарственных препаратов в десятку лидеров по расходам финансовых средств вошел препарат, не являющийся жизненно необходимым – Эссенциале форте Н, что, безусловно, можно отнести к нерациональному расходованию финансовых средств.

Проведя работу по оптимизации назначения лекарственных препаратов в течение первых месяцев следующего – 2011 года, по результатам анализа за год были получены следующие результаты (табл. 3 и 4).

К положительным моментам по итогам анализа данных за 2011 год можно отнести снижение расходов на закупку натрия хлорида р-р д/инф. фл. 0,9% – 400мл, а также рас-

твора глюкозы, что говорит, в целом, об уменьшении применения инфузий в стационаре, а также уменьшение расходов на закупку раствора актовегина, не являющегося ЖНВЛП; значительно более широкое применение низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия), что свидетельствует о широком внедрении стандартов оказания медицинской помощи в стационаре.

В результате проведенного анализа были сформулированы следующие выводы.

Анализ рациональности потребления ЛП в стационаре филиала ФГБУЗ СКЦ КБ № 42 выявил, что в целом структура закупок ЛП соответствует стандартам, однако, имеет место повышенные закупки ЛП, не являющихся жизненно необходимыми, а также инфузионных растворов, имеющих значительный удельный вес в структуре затрат.

Таблица 3

**ABC/VEN-анализ затрат на закупку ЛП для стационарных отделений и дневных стационаров филиала ФГБУЗ СКЦ ФМБА России КБ 42 в 2011 году**

	% от суммы	кол-во наим.	% от наим.	V		E		N	
				наим. (%)	сумма (%)	наим. (%)	сумма (%)	наим. (%)	сумма (%)
A	80,0	111	22,4	76 (69%)	70,2	32 (29%)	25,7	3 (2%)	4,1
B	15,0	122	24,6	62 (51%)	50,7	43 (35%)	35,6	17 (14%)	13,7
C	5,0	263	53	101 (38%)	46,3	70 (25%)	28,9	92 (35%)	24,8
Итого:	100	496	100	239 (48%)	-	145 (30%)	-	112 (22%)	-

Таблица 4

**Перечень первых 10 позиций в закупке ЛП для стационарных отделений и дневных стационаров филиала ФГБУЗ СКЦ ФМБА России КБ 42 в 2011 году**

№ п/п	МНН	Торговое название	Форма выпуска	Кол-во	VEN-анализ	Затраты на ЛС
						%
Лекарственные средства группы А (80,1%)						
1	Натрия хлорид	Натрия хлорид	Р-р д/инф. фл. 0,9 % – 400 мл	83382	V	6,53
2	Эноксапарин натрия	Клексан	Р-р д/ин. в шприцах 40 мг/0,4 мл № 10	1814	V	5,11
3	Цефтриаксон	Цефтриаксон-Акос	Пор в/в, в/м 1 г фл.	21809	V	4,61
4	Актовегин	Актовегин	Амп. 5 мл № 5	1348	E	2,83
5	Фосфолипиды	Эссенциале форте Н	Р-р д/ин.	2175	N	2,78
6	Алтеплаза	Актилизе	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, фл	37	V	2,31
7	Цефотаксим	Цефотаксим	Пор в/в, в/м 1 г фл.	23903	V	1,94
8	Кеторолак	Кеторол	Р-р д/ин. амп. 1 мл № 10	6132	V	1,91
9	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Мексидол	Р-р д/ин. 5% 5 мл амп. № 5	1273	E	1,58
10	Декстроза	Глюкоза	Р-р д/инф. 10% фл. 400 мл	16615	V	1,32

В части анализа затрат на ЛП, выявлен нерациональный расход финансовых средств на закупку ЛП, не являющихся жизненно необходимыми, инфузионных растворов. В то же время, отмечена тенденция к увеличению доли закупок ЛП, входящих в стандарты оказания медицинской помощи.

Для решения вопроса по оптимизации закупок ЛП для стационара многопрофильной медицинской организации необходим комплексный подход. На уровне эксперта врача - клинического фармаколога – проведение анализа соответствия заявок отделений на ЛП стандартам оказания медицинской помощи, профилю отделения, статистике заболеваемости. На уровне аптеки – при планировании закупок важным инструментом являются данные о расходе ЛП за предыдущий период.

В заключении стоит отметить, что, безусловно, важнейшим инструментом оптимизации закупки ЛП должна стать эффективная система контроля за качеством оказания медицинской помощи в стационаре. Целесообразно ежегодное проведение ABC/VEN-анализа для решения вопроса о рациональности потребления ЛП в стационаре.

**OPTIMIZATION OF PROCUREMENTS OF MEDICINES FOR HOSPITAL OF MULTIDISCIPLINARY MEDICAL ORGANIZATION**

I. A. Narkevich<sup>1</sup>, T. A. Barankina<sup>2</sup>, V. V. Bogdanov<sup>2</sup>,  
O. N. Yakimenko<sup>3</sup>, T. E. Yedunova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;  
<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky; <sup>3</sup>Siberian Clinical Center of Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation

**Abstract.** The article gives the analysis of large-scale purchases of medicines in multidisciplinary medical organization in conditions of local medical and pharmaceutical market. This

market depends on the localization the organization in the closed administrative-territorial formation.

In the study is used the method of ABC / VEN-analysis. Is given the analysis for the period 2010-2011. Based on the study were made recommendations to optimize the assortment of drugs.

**Key words:** optimization, ABC / VEN-analysis, medications.

**Литература**

1. Борисенко О.В. , Воробьев П.А., Лесничева М.В. и др. ABC- и VEN-анализы структуры расходов на лекарственные средства при оказании специализированной помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 7. – С. 13-28.
2. Зундуева И.П., Алексеева В.М. Опыт использования ABC/VEN-анализа в наиболее затратном отделении многопрофильного стационара скорой медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2011. – № 9-10. – С. 67-69.
3. Морозова Т.И., Паролина Л.Е. , Докторова Н.П. Использование ABC/VEN анализа фармакотерапии в противотуберкулезном диспансере // Методы оценки соответствия. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 51-52.

**Сведения об авторах**

Наркевич Игорь Анатольевич – г. фарм. н., проф., ректор Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии; e-mail: rector@sprca.ru.  
Баранкина Татьяна Андреевна – старший преподаватель каф. управления и экономики фармации с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: skcta@skc-fmba.ru.  
Богданов Вячеслав Владимирович – к. фарм. наук, старший преподаватель каф. управления и экономики фармации с курсом последипломного образования с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: bogdanovvv@krasgmu.ru.  
Якименко Ольга Николаевна – экономист ФГБУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России» – «Клиническая больница № 42»; e-mail: dmytry238@tambler.ru.  
Едунова Татьяна Евгеньевна – ФГБУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России» – «Клиническая больница № 42», заместитель главного врача по лекарственному обеспечению; тел. 8(391) 6991401.



© КОРЕЦКАЯ Н. М.

УДК 616-002.5-078.7:611.771

## ДИАСКИНТЕСТ – НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н. М. Корецкая

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. 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

**Резюме.** В лекции представлены данные о новом диагностическом препарате – аллергене туберкулезном рекомбинантном для внутрикожного применения, получившем название «Диаскинтест». Показана его высокая чувствительность и специфичность; выделены преимущества по сравнению с туберкулином. Рассмотрены показания и противопоказания к применению «Диаскинтеста» в клинической практике.

**Ключевые слова:** туберкулез, диагностика, «Диаскинтест».

*Цель лекции:* ознакомить врачей различных специальностей с новым методом диагностики туберкулеза с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного, получившего название «Диаскинтест».

Перечень методов, позволяющих осуществить раннее выявление туберкулеза на этапе первичного инфицирования, провести оценку активности локальных специфических изменений, а также дифференциальную диагностику туберкулеза, поствакцинальных осложнений БЦЖ, невелик. До недавнего времени эти мероприятия довольно часто вызывали значительные трудности. В чем же заключалась их причина?

В основе ранней диагностики туберкулеза у детей и подростков лежит обнаружение специфической сенсибилизации к микобактериям туберкулеза (МБТ), для обнаружения которой в нашей стране традиционно используют пробу Манту с 2 ТЕ, выявляющую реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Используемый для данной пробы туберкулин Линниковой представляет собой смесь более чем 200 антигенов, полученных из микобактерий человеческого и бычьего типов, которые также содержатся и в других, в частности, нетуберкулезных микобактериях. Положительный результат на введение туберкулина свидетельствует о наличии предварительной сенсибилизации организма полноценным антигеном, содержащимся в вирулентных или ослабленной вирулентности МБТ. Данная сенсибилизация возникает либо при спонтанном инфицировании, либо в результате вакцинации БЦЖ. В связи с этим проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не позволяет с достаточной степенью эффективности различить поствакцинальную и инфекционную гиперчувствительность замедленного типа.

Наличие поствакцинальной аллергии затрудняет своевременную диагностику первичного инфицирования и проведение полноценного лечения туберкулезной инфекции, а в случае гипердиагностики первичного инфицирования проводится неоправданное назначение антибактериальных препаратов детям и подросткам с профилактической целью. Кроме этого проведение дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии требует приме-

нения дополнительных исследований и диагностических процедур нередко даже в условиях стационара, что ведет к расходу бюджетных средств, а также затрудняет достоверную оценку распространенности инфицирования МБТ населения России.

Следует также помнить о том, что положительный результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л может быть обусловлен и другими причинами: инфицированием нетуберкулезными микобактериями (за счет наличия общих микобактериальных антигенов и перекрестной сенсибилизации), аллергической реакцией организма, ибо туберкулин является антигеном; возрастом, гормональным фоном, недавно перенесенными инфекциями и др.

При работе с пациентами, кроме активных форм специфического процесса, фтизиатру приходится сталкиваться с посттуберкулезными изменениями на стадии клинического излечения, а также с впервые выявленным туберкулезом на стадии обратного развития в фазе начинающегося уплотнения. С последним имеют дело фтизиатры при работе с детьми и подростками, а решение вопроса об активности локальных туберкулезных изменений нередко вызывает определенные трудности. Эти трудности обусловлены рядом объективных причин: бессимптомным или малосимптомным течением туберкулеза, наблюдаемым в значительной части случаев, отсутствием изменений в крови, необходимостью достаточного длительного (от 2 до 6 месяцев) времени для оценки активности процесса по динамике рентгенологических данных, низким удельным весом бактериовыделителей среди больных детей. Неправильная оценка активности туберкулезных изменений приводит с одной стороны к необоснованному длительному применению противотуберкулезных препаратов, что вызывает избыточную медикаментозную нагрузку на организм и излишние материальные затраты, связанные с длительным диспансерным наблюдением пациента у фтизиатра. С другой стороны происходит неоправданно раннее прекращение лечения и снятие с диспансерного учета, что увеличивает риск развития рецидива специфического процесса.

Как известно, вакцинация БЦЖ является одной из важных мер по предупреждению развития туберкулеза

и особенно его осложненных форм у детей раннего возраста. Однако не все дети нормально воспринимают естественную диссеминацию микобактерий *M. bovis BCG* и в ряде случаев на введение вакцины БЦЖ развиваются патологические очаги в различных органах и системах, так называемые поствакцинальные осложнения. Диагностика локальных осложнений после введения вакцины БЦЖ в виде периферических лимфаденитов и холодных абсцессов у детей раннего возраста по пробе Манту с 2ТЕ ППД-Л вызывает большие проблемы на этапе выявления и дифференциальной диагностики этиологии поражения, так как ее положительный результат обусловлен поствакциной реакцией на введение туберкулина.

Все вышеуказанные проблемы сделали актуальной разработку нового диагностического теста – более чувствительного и специфичного, чем проба Манту. Это удалось лишь после завершения исследований по первичной структуре генома *M. tuberculosis*, установивших антигенные детерминанты, присущие только этому микроорганизму и позволяющие дифференцировать вакцинальный иммунитет, развивающийся в результате вакцинации БЦЖ, а также иммунные реакции на нетуберкулезные микобактерии и *M. tuberculosis*. В процессе этих исследований было установлено, что *M. tuberculosis* кодирует синтез двух секреторных белков ESAT-6 и CFP-10, отсутствующих в штаммах BCG *M. bovis*, из которых готовят вакцины БЦЖ и БЦЖ-М, а также у большинства непатогенных микобактерий [12]. Именно эти белки выявляют гиперчувствительность замедленного типа при инфицированности *M. tuberculosis (humanus или bovis)* и не дают реакции у вакцинированных БЦЖ.

В результате многолетней работы в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова совместно с ЗАО «Мастерклон» был создан новый реагент для кожного теста, получивший название «Диаскинтест» – внутрикожный диагностический тест, представляющий собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli*. Препарат содержит два связанных между собой антигена – CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ, в том числе *M. tuberculosis* и *M. bovis* [13].

В процессе доклинических испытаний «Диаскинтеста» было установлено, что он безопасен, чувствителен, специфичен в отношении вирулентных штаммов МБТ. В отличие от туберкулина, ни в одном эксперименте «Диаскинтест» не вызывал гиперчувствительности замедленного типа у животных, вакцинированных *M. bovis BCG*.

Клинические испытания показали, что препарат «Диаскинтест» не обладает сенсибилизирующим действием, не токсичен. Неспецифическая аллергия при его введении отсутствует, а гиперергические реакции наблюдаются лишь в 2-14% случаев [7]. «Диаскинтест» обладает высокой чувствительностью, вызывая положительную ответную реакцию у больных туберкулезом детей более чем в 90% случаев, а у больных взрослых – более чем в 78% [10,15].

Специфичность «Диаскинтеста» (доля лиц с отрицательным его результатом в популяции без изучаемой болезни) значительно превосходит таковую туберкулина. В отличие от туберкулина, «Диаскинтест» не вызывает ответную

реакцию гиперчувствительности замедленного типа у вакцинированных БЦЖ, но не инфицированных МБТ лиц. Следовательно, с помощью «Диаскинтеста» можно выявить сенсибилизацию именно к вирулентным МБТ и ограничить круг «подозреваемых» на наличие латентного туберкулеза для назначения превентивной химиотерапии.

Таким образом, «Диаскинтест» характеризуется, по сравнению с туберкулином, более высокой клинической эффективностью в отношении идентификации туберкулезной инфекции; доказано и его фармакоэкономическое преимущество перед пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Все вышеперечисленное обосновало внедрение препарата в медицинскую практику [8].

«Диаскинтест» применяется во всех возрастных группах и показания для его проведения определены приказом МЗ и СР РФ №855 от 29.10.2009 г. [13]:

1. Диагностика туберкулеза и оценка активности процесса;
2. Дифференциальная диагностика туберкулеза;
3. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа);
4. Наблюдение за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

Для раннего выявления туберкулеза внутрикожную пробу с препаратом «Диаскинтест» проводят лицам, направленным в противотуберкулезное учреждение для дообследования на наличие туберкулезного процесса по результатам массовой туберкулинодиагностики и лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска.

Факторами высокого риска заболевания туберкулезом являются согласно приказу [13]:

- эпидемиологические (контакт с больным туберкулезом человеком или животным);
- медико-биологические: сахарный диабет, язвенная болезнь, психоневрологическая патология, частые ОРВИ в анамнезе, хронические заболевания различных органов и систем при торпидном, волнообразном течении и неэффективности традиционных методов лечения; длительный прием (более месяца) цитостатических, глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов; ВИЧ-инфекция, перинатальный контакт у детей по ВИЧ-инфекции;
- социальные: алкоголизм, наркомания, пребывание в местах лишения свободы, безработица, беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры и др.; миграция.

В соответствии с приказом, пациенты в возрасте старше 18 лет с впервые выявленными сомнительными или положительными пробами подлежат полному клинико-рентгенологическому обследованию в условиях противотуберкулезного диспансера. При отсутствии у данных пациентов по результатам обследования признаков локального туберкулеза они нуждаются в наблюдении у фтизиатра по «0» группе диспансерного учета с проведением по показаниям лечебно-профилактических мероприятий.

С целью дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями внутрикожную пробу с препаратом

«Диаскинтест» проводят в комплексе с клинико-лабораторным и рентгенологическим обследованием в условиях противотуберкулезного учреждения. Для наблюдения за пациентами, состоящими на учете у фтизиатра с различными проявлениями туберкулезной инфекции, в условиях противотуберкулезного учреждения внутрикожную пробу с «Диаскинтестом» проводят при контрольном обследовании во всех группах диспансерного учета с интервалом 3-6 месяцев.

Препарат «Диаскинтест» вводится строго внутрикожно в дозе 0,1 мл. Результат пробы оценивается через 72 часа путем измерения размера гиперемии или инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой, установленной перпендикулярно длиннику предплечья. При этом гиперемия измеряется только в случае отсутствия папулы.

Ответная реакция учитывается как отрицательная при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции; сомнительная, – при наличии гиперемии без инфильтрата; положительная – при наличии инфильтрата любого размера. Гиперергической считается проба при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и/или лимфангите, лимфадените независимо от размера папулы [13].

Детям и подросткам с наличием сомнительной и положительной реакции на препарат показано полное обследование на туберкулез с последующим лечением и наблюдением в соответствующей группе диспансерного учета. При отрицательном результате реакции на препарат лечение по поводу туберкулезной инфекции не показано.

Противопоказаниями для постановки пробы являются острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания за исключением случаев, подозрительных на туберкулез, соматические и другие заболевания в период обострения, распространенные кожные заболевания, аллергические состояния, эпилепсия, наличие карантина в детских коллективах по детским инфекциям.

В случаях дифференциальной диагностики локального туберкулеза с другими заболеваниями противопоказаний для постановки пробы с препаратом нет; исключения составляют лишь лица с индивидуальной непереносимостью препарата.

За два года, истекшие с момента выхода приказа № 855 и внедрения в клиническую практику «Диаскинтеста», в литературе опубликованы результаты большого числа исследований, освещающих различные аспекты его применения. В частности установлено, что положительный результат «Диаскинтеста» у детей и подростков является маркером заболевания туберкулезом либо инфицирования с очень высоким риском развития заболевания [1,2,11], что доказывается большей частотой такого результата среди контактных лиц по сравнению с детьми и подростками, не имеющими контакта с больными туберкулезом взрослыми [1]. При этом у контактных реакция на введение «Диаскинтеста» носит более выраженный характер в виде гиперергической реакции, в том числе с лимфангитом, а также с везикуло-некротическими изменениями [2]. Выявлены различия размеров папулы по пробе с «Диаскинтестом» у инфицированных МБТ и больных туберкулезом: у последних он больше, чем у первых [9].

С помощью «Диаскинтеста» стало возможным проведе-

ние диагностики локальных осложнений в виде периферических лимфаденитов и холодных абсцессов у детей раннего возраста после введения вакцин БЦЖ и БЦЖ-М на этапе выявления и дифференциальной диагностики: наличие отрицательного результата подтверждает поствакцинальную этиологию специфического процесса [14].

«Диаскинтест» в значительной степени позволил преодолеть трудности диагностики туберкулеза и у ВИЧ-инфицированных лиц; ввиду зависимости чувствительности пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л от стадии ВИЧ-инфекции, а также вероятностного наличия инфекций, вызванных нетуберкулезными микобактериями, ее информативность была недостаточной. Применение «Диаскинтеста» в качестве дополнительного метода позволило улучшить качество диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц [6].

Получены данные о высокой информативности «Диаскинтеста» при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких, что позволило сократить сроки диагностики и предложить его использование в пульмонологических и терапевтических отделениях в комплексе с другими методами обследования [4]. Рекомендовано включение «Диаскинтеста» в алгоритм диагностики на уровне поликлиники общей лечебной сети у больных лимфаденитами с положительным результатом пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л; применение «Диаскинтеста» ведет к более дифференцированному направлению таких больных в противотуберкулезные учреждения для исключения туберкулеза периферических лимфатических узлов [5].

Хорошо зарекомендовал себя «Диаскинтест» при регулярном (через каждые 6 месяцев) применении для скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, абатацент, тоцилизумаб), блокирующие медиаторы воспаления – цитокины и рецепторы иммунокомпетентных клеток. Получение отрицательных результатов «Диаскинтеста» позволяет воздержаться от превентивной противотуберкулезной терапии в ходе лечения этими препаратами более чем у 80% больных [3].

Таким образом, в настоящее время «Диаскинтест» уже применяется не только в противотуберкулезных учреждениях, но и начинает внедряться в работу учреждений общей лечебной сети при методическом обеспечении врача-фтизиатра и высказывается предположение о том, что «Диаскинтест» в ближайшем будущем может в значительной степени заменить пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л. В этой связи знание показаний к применению «Диаскинтеста» необходимо не только фтизиатрам, но и врачам различных специальностей, работающим в лечебно-профилактических учреждениях общей лечебной сети.

#### DIASKINTEST – A NEW METHOD OF TB INFECTION DIAGNOSIS

N. M. Koretskya

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

**Abstract.** The lecture presents the new diagnostic product - tuberculosis recombinant allergen for intradermal use, called "Diaskintest." It is shown its high sensitivity and specificity, are

marked the advantages in comparison with the tuberculin. Are examined the indications and contraindications to the use of "Diaskintest" in clinical practice.

**Key words:** tuberculosis, diagnosis, "Diaskintest."

### Литература

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Сокольская Е. А. Новые возможности диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 90-95.
2. 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 XXI веке: сб. научных статей и тезисов XII международного конгресса. – М., 2011. – С. 294.
3. Борисов С. Е., Лукина Г. А., Слогодкая Л. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
4. Бородулина Е. А., Поваляева Л. В., Виктор Н. Н. и др. Диаскинтест в диагностике туберкулеза в пульмонологическом отделении // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С.66.
5. Гурьева О. И., Ощепкова Н. М. Применение кожной пробы с «Диаскинтестом» для идентификации туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 113-114.
6. Калинин А. В., Корнилова З. Х., Бородулина Е. А. и др. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с помощью Диаскинтеста // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 176-177.
7. Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых И. В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест»

для диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 11-16.

8. Куликов А. Ю., Зинчук И. Ю., Проценко М. В. и др. Диаскинтест для скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию: подходы к ценообразованию и анализ затраты – эффективность // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 41-46.

9. Лозовская М. Э., Белушков В. В., Разусова О. А. Результаты Диаскинтеста в различных возрастных и клинических группах детей // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 155-157.

10. Лысов А.В., Казаков А.В., Рябцева И.А. и др. Диаскинтест в работе врача-фтизиатра // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №6. – С.110-113.

11. Лямина Е.Л., Рогожина Н.А. Диаскинтест как маркер активности туберкулезного процесса у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С.33-34.

12. Медников Б. Л., Слогодкая Л. В. Кожная проба с препаратом Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл р-ра для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции: пособие для врачей. – М., 2009. – 32 с.

13. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.10.09 № 855 «О внесении изменения в приложение к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. №109». – М., 2009. – 5 с.

14. Севостьянова Т. А., Бабыров Ф. А., Аксенов В. А. Диаскинтест в диагностике локальных поствакцинальных осложнений на вакцины BCG и BCG-M // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 33-37.

15. Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Филиппов А. В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 17-22.

### Сведения об авторах

Корецкая Наталья Михайловна – г.м.н., проф., зав. каф. туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

## Вузовская педагогика



© ПОДГРУШНАЯ Т. С.

УДК 378.147

## КОНТРОЛЬНО-ОБУЧАЮЩИЕ ПРОГРАММЫ, КАК СРЕДСТВО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ ВУЗА

Т. С. Подгрушная

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра микробиологии  
им. доц. Б. М. Зельмановича, зав. – к. б. н., доц. О. В. Перьянова.

**Резюме.** В статье представлены различные формы педагогического контроля и их функции. Обоснована прогностическая функция контроля в связи с появлением тестовой технологии в педагогической практике. Приведены результаты использования контрольно-обучающих программ, обоснована их роль в организации учебного процесса.

**Ключевые слова:** самостоятельная работа студентов, функции педагогического контроля, контрольно-обучающие программы.

Формирование у обучающихся познавательной активности, которая выражается в желании и умении самостоятельно овладеть знаниями, актуализирует задачу организации самостоятельной работы студентов.

Организация самостоятельной работы студентов под непосредственным руководством преподавателя является начальным и наиболее эффективным видом самостоятельной работы на первых курсах обучения. На старших курсах наибольшее значение приобретает самостоятельная исследовательская творческая деятельность студентов, не требующая непосредственного участия преподавателя в роли организатора и контролера.

Продуктивная учебно-познавательная деятельность студентов может быть достигнута благодаря оптимальному сочетанию различных видов учебной работы с активной познавательной самостоятельной деятельностью студентов и организацией адекватного контроля со стороны преподавателя. При реализации этой цели различные виды контроля могут выступать не только как средство оценки уровня усвоения знаний и умений, но и как средство стимулирования и мотивации учебно-познавательной деятельности студентов.

Проблеме организации и реализации объективного контроля качества усвоения обучающимися учебного материала — одной из центральных задач современного образования, посвящены исследования В.П. Беспалько [1], И.Я. Лернера [4], Г.К. Селевко [6] и др. Исследователи склоняются к выводу, что учебный процесс не может считаться полноценным без систематической и объективной информации об усвоении обучающимися материала программы и о применении его при решении практических задач. Для оптимизации управления познавательной деятельностью студентов необходима организация четкой обратной связи. На всех этапах обучения в вузе могут быть использованы различные виды и методы контроля во всевозможных сочетаниях (входной, текущий, рубежный, итоговый, отсроченный).

В педагогической практике различные формы контроля выполняют следующие основные функции: диагностическую, контролирующую, обучающую, организующую, мотивирующую. Диагностическая функция реализуется в ходе текущего контроля, который направлен на выявление недочетов в подготовке студентов и введения в процесс усвоения учебного материала конкретных корректирующих действий с целью обеспечения оптимального протекания познавательной деятельности.

М.Б. Чельшкова отмечает, что активизация роли диагностической функции является важнейшим условием повышения качества современного учебного процесса путем его индивидуализации. Диагностическая функция выполняется более эффективно при введении в учебный процесс результативных средств контроля, позволяющих установить причины дефектов в подготовке студентов, выявить характер трудностей, возникающих у обучающихся в процессе приобретения новых знаний [7].

Обучающая функция осуществляется в процессе устного опроса, при проведении семинаров, коллоквиумов, зачетов, выполнения практических заданий. При использовании обучающих программ, когда студент получает

дополнительные разъяснения при выдаче неправильного ответа, обучающая функция претворяется наиболее полно.

Воспитывающая функция контроля призвана формировать целенаправленный интерес к знаниям, развивать память и мышление, умение работать систематически, планировать время подготовки к занятиям, осуществлять самоконтроль и самооценку, мотивационную основу деятельности студентов.

В связи с появлением тестовой технологии в педагогической практике наряду с основными функциями контроля вводится еще и прогностическая. Её реализация дает возможность прогнозировать потенциальные возможности студента в освоении нового материала. Разные виды контроля предполагают применение различных контрольно-измерительных материалов, используемых для организации самостоятельной работы, самоконтроля и педагогического контроля в учебном процессе. А.А. Вербицкий отмечает, что на протяжении всего периода обучения в вузе должен осуществляться контроль за процессом превращения учебной деятельности в профессиональную. При этом сам контроль должен быть деятельностным, то есть контролирующим не только уровень усвоения знаний, но и результаты действий на их основе, сформированности познавательной, а затем и профессиональной мотивации [2].

Надежной и объективной формой контроля знаний могут выступать различные виды тестирования, которые существенно экономят время, обладают значительно большей возможностью охвата контролируемого материала, позволяют дифференцировать обучающихся по уровню подготовленности, индивидуализировать контроль и, в определенной степени, прогнозировать результаты и оптимизировать темп обучения. Анализ результатов тестирования помогает преподавателю выявить структуру и качество знаний студентов, оценить методические подходы к изучению дисциплины, провести рефлексию своей профессиональной деятельности. Кроме этого, все возрастающая доля самостоятельной работы в вузе, введение рейтинговой системы оценки успеваемости студентов, предполагают широкое использование тестирования.

Целью данного исследования явилось доказательство эффективности и перспективности внедрения в образовательный процесс контрольно-обучающих программ.

#### **Материалы и методы**

Сильной стороной контрольно-обучающих программ является единство обучающихся, контролирующих и корректирующих действий непосредственно в процессе обучения. Они содержат: текстовый, табличный или графический материал по изучаемому разделу; вопросы для самоконтроля и варианты ответов; эталоны ответов; ситуационные задачи; при необходимости — оценку работы студента.

Приведенная выше структура контрольно-обучающих программ — способ оптимального сочетания программированных педагогических средств с методами традиционных и инновационных средств обучения и оценивания. Набор заданий, употребляемых в контрольно-обучающих программах, может быть использован для: исходного, текущего, конечного, отсроченного контроля знаний; анализа

качества усвоения конкретного блока материала; мотивации студентов на саморазвитие и улучшение результатов через осуществление самоконтроля; оказания адресной помощи студентам и внесения корректив в процесс обучения.

Основными этапами усвоения учебных элементов контрольно-обучающих программ являются: повторение теоретического материала лекции и (или) раздела учебника; выполнение действий с новыми изучаемыми объектами (запоминание, осмысление, закрепление); применение теоретических знаний для решения ситуационных задач; обобщение и систематизация знаний, с учетом профессиональной направленности.

При реализации указанных этапов, контрольно-обучающие программы позволяют студенту произвести самоконтроль и самооценку, осознать смысл и сущность выполняемых действий. Контрольно-обучающие программы могут быть использованы для диагностики усвоения знаний и умений в структуре любых форм контроля, в том числе при дистанционном обучении. При систематическом использовании контрольно-обучающих программ можно скорректировать тактику изучения курсов, разделов, тем, представляющих наибольшую сложность для обучающихся.

Для повышения качества подготовки к лабораторным и семинарским занятиям, организации самостоятельной работы студентов, успешного усвоения наиболее сложных разделов курса «Биология с экологией» и совершенствования форм контроля, на кафедре биологии КрасГМУ были разработаны и внедрены в учебный процесс контрольно-обучающие программы. Их практическая направленность способствует формированию медицинского мышления, является основой приобретения студентами базовых умений и навыков.

Контрольно-обучающие программы содержат систематизированные учебные материалы по онто-филогенетическому разделу биологии и медицинской паразитологии. Их содержание соответствует рабочей программе дисциплины, требованиям Государственного образовательного стандарта. При разработке контрольно-обучающих программ были учтены основные принципы разработки тестовых заданий: соответствие целям занятия, научности информации, полноты, значимости, вариативности содержания теста, обоснованности эталонов ответов, объективности результатов тестирования [3].

### Результаты и обсуждение

Разработанные и внедренные в учебный процесс контрольно-обучающие программы, включают 580 тестов по индивидуальному и историческому развитию и 825 – по паразитологии, что позволяет комбинировать их для проведения различных форм контроля: исходного, текущего, рубежного, выживаемости знаний.

Для определения эффективности применения в образовательном процессе контрольно-обучающих программ в течение ряда лет проводилась опытно-экспериментальная работа, в которой участвовали студенты различных специальностей. В опытных группах, включающих 647 студентов, занятия проводились с применением разработанной методики. Контролем служили 460 студентов первого курса всех факультетов, с которыми изучаемые разделы разбира-

лись традиционным способом, без применения контрольно-обучающих программ. Результаты контроля, проводимого в конце занятия, сравнивались с начальным контролем, отражающим уровень самостоятельной подготовки студентов к занятию. Качество усвоения материала определялось по результатам проверки конечного уровня знаний. Уровень знаний в каждой группе оценивался по среднему баллу группы. В табл. 1 приведены результаты, отражающие эффективность применения контрольно-обучающих программ при изучении наиболее сложных разделов в курсе биологии. Достоверность различий средних значений оценивали по критерию достоверности Стьюдента (Т).

Таблица 1

### Эффективность применения контрольно-обучающих программ при обучении студентов

Группы студентов	Количество студентов	Средний балл	m ±	T	Качественный показатель
Контрольная	460	3,30	± 0,08		61
Опытная	647	3,83	± 0,12	4,07	79

Анализ результатов по определению эффективности применения контрольно-обучающих программ, показал статистически достоверное увеличение среднего балла успеваемости студентов, а также повышение качественного показателя успеваемости обучающихся по предложенной методике.

Использование контрольно-обучающих программ дает возможность нетрадиционного построения учебного процесса, в котором тестовые материалы применяются не только для контроля, но и для обучения [5].

Применение контрольно-обучающих программ обеспечивает:

- полное раскрытие программы учебной дисциплины;
- преемственность знаний и непрерывность отдельных видов подготовки;
- рациональное сочетание традиционной аудиторной и самостоятельной работы;
- возможность методически правильно организовать работу студента в аудитории и вне её;
- студентов необходимыми методическими материалами, создающими условия для самостоятельной творческой работы;
- превращение контроля за организацией и ходом самостоятельной работы в механизм поощрения студентов за её качественное выполнение, при этом контроль становится дидактическим условием, повышающим эффективность самостоятельной работы в целом;
- управление процессом самостоятельной работы студентов и создания условий для их творческой работы;
- возможность получения объективной и оперативной информации о качестве знаний, полученных в процессе обучения;
- способ коррекции образовательного процесса;
- индивидуализацию процесса обучения;
- становление у студентов индивидуальных, профессионально ориентированных траекторий.

Таким образом, при достаточном уровне компьютеризации (кафедры, вуза) применение контрольно-обучающих программ является шагом к овладению компьютерными методами сбора, хранения и обработки информации, применяемой в сфере профессиональной деятельности, что является неотъемлемым требованием к уровню подготовленности лиц, получающих сегодня высшее образование.

**TESTING AND TRAINING PROGRAMS,  
AS A MEANS OF CONTROL IN THE TEACHING  
PROCESS OF THE UNIVERSITY**

T. S. Podgrushnaya

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

**Abstract.** The paper presents the various forms of teaching control and its functions. Is substantiated the predictive function of the control according to the test technologies in teaching practice. Are given the results of the control and training programs, justified its role in the educational process.

**Key words:** independent work of students, teachers control functions, control and training programs.

**Литература**

1. Беспалько В.П. Образование и обучение с участием компьютеров (педагогика третьего тысячелетия) — М.: НПО «МОДЭК», 2002. — С. 292-307.
2. Вербицкий А.А. Активное обучение в высшей школе: контекстный подход. — М.: Высшая школа, 1991. — 187 с.
3. Гулидов И.Н. Педагогический контроль и его обеспечение. — М.: Форум, 2005. — С. 26-34.
4. Лернер И. Я. Показатели системы учебно-познавательных заданий // Новые исследования в педагогических науках. — 1990. — Выпуск. 2. — С.34-37.
5. Подгрушная Т.С. Организация СРС в образовательном процессе вуза // Матер. II Всерос. науч.-практич. конф. — Красноярск: КГПУ, 2009. — С. 254-260.
6. Селевко Г.К. Современные образовательные технологии. — М.: Народное образование, 1998. — С. 119-132.
7. Чельшкова М.Б. Теория и практика конструирования педагогических тестов — М.: ЛОГОС, 2002. — С. 55-59.

**Сведения об авторах**

Подгрушная Татьяна Симоновна — старший преподаватель каф. микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича КрасГМУ; e-mail: osipovanata@mail.ru.

## Обмен опытом



© ТОМНЮК Н. Д., ЗДЗИТОВЕЦКИЙ Д. Э., ДАНИЛИНА Е. П., КЕМБЕЛЬ В. Р., БЕЛОБОРОДОВ А. А.  
УДК 616.381-089.85-06

### НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Н. Д. Томнюк, Д. Э. Здзитовецкий, Е. П. Данилина, В. Р. Кембель, А. А. Белобородов  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра и клиника  
хирургических болезней им. проф. Ю. М. Лубенского, зав. — к. м. н., доц. Д. Э. Здзитовецкий.

**Резюме.** Абдоминальные вмешательства, как в экстренной, так и в плановой хирургии не имеют тенденции к уменьшению. В то же время сохраняется определенный процент осложнений в послеоперационном периоде, который требует периодического анализа для возможного предотвращения или своевременного проведения эффективной релапаротомии. Анализ проведенных лапаротомий за последние 5 лет в ГКБСМП им. Н.С. Карповича показал, что из 6172 операций осложнения имели место в 1,8 % при плановых вмешательствах и в 4 % — при экстренных операциях. Наибольшее число послеоперационных осложнений — 44 % приходится на группу больных с перитонитом, в которой послеоперационная летальность достигает 70 %. В статье приводится структура осложнений и анализируются причины их развития.

**Ключевые слова:** релапаротомия, перитонит, травма.

Вопросы абдоминальной хирургии занимают одно из первых мест среди всех хирургических проблем, так как операциям подвергается огромное число людей [4]. Количество послеоперационных осложнений, требующих повторного вмешательства, так же не уменьшается [3]. В своей работе даже опытный хирург не может всего предвидеть, не всегда имеет в своем распоряжении достаточно надежных средств и времени, чтобы гарантировать благоприятный исход операции. Однако любой исход должен иметь объяснение: все ли было сделано, что необходимо было сделать в данном конкретном случае?

Диагностика ранних послеоперационных осложнений трудна [1, 2]. Этому способствует общее состояние больного на момент оперативного вмешательства и нескольких первых послеоперационных дней, характером и тяжестью как основной, так и сопутствующей патологии. Несомненно, опыт и логическое мышление хирурга с хорошо организованной диагностической службой стационара, является ключевым звеном в диагностике осложнений.

Цель работы: на основе ретроспективного анализа изучить структуру и причины развития послеоперационных осложнений у больных, перенесших операцию на органах брюшной полости, требующих повторных лапаротомий.

### Материалы и методы

В клинике хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского на базе МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» им. Н.С. Карповича» города Красноярск за последние пять лет произведено 6172 лапаротомии, после которых 201 (3,3%) больному потребовались повторные операции в раннем послеоперационном периоде. Плановых операций выполнено 2176 (35,3%), после которых релапаротомии потребовались в 39 (1,8%) случаях. Экстренных — 3996 (64,7%), после которых повторные операции проведены 162 (4,1%) больным. В группе больных, которым были выполнены релапаротомии, мужчин — 116, женщин — 85. Возраст колебался от 17 до 92 лет. В 64,7% (130 больных) были пациенты в возрасте старше 65 лет.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа установлено, что наибольшее число осложнений — 89 (44%) пришлось на перитонит: местный (ограниченный), в виде резидуальных абсцессов — у 17 (20%), диффузный — у 23 (24%) и разлитой — у 49 (55%) больных.

Клинические проявления местного (ограниченного) перитонита не всегда были отчетливо выражены. Распознавание резидуальных гнойников, особенно остаточных абсцессов брюшной полости, представляло большие трудности из-за стертости клинической картины и отсутствия характерных признаков абсцедирования на фоне проводимой антибактериальной терапии. Клиника так же зависела от нозологической причины, локализации очага, характера сопутствующих заболеваний, возраста больного. Это привело к тому, что оперативное вмешательство порой выполнялось с опозданием на 10-11 дней.

Наряду с неспецифичностью клинической картины, в ней все же имеются некоторые общие черты. В течение многих лет мы пользуемся понятием «синдром неадекватного послеоперационного периода». Характерным проявлением данного синдрома является волнообразность течения клинических проявлений заболевания, когда после кажущейся ремиссии, вновь наступает фаза обострения. Она может проявляться от нескольких дней до 2-3 недель: остается умеренный субфебрилитет, нейтрофильный сдвиг на фоне высокого лейкоцитоза, анорексия, тенденция к тахикардии. На этом фоне преобладает картина длительного рецидивирующего пареза кишечника, как самый ранний и довольно постоянный признак, что наблюдалось в 68 (80%) случаях. Данные физикального исследования брюшной полости у этой категории больных, к сожалению, недостаточно информативны, исключение составляют «гнойники» дуэласового пространства.

Из специальных методов исследования, наиболее простым и доступным является обзорная рентгенография или Р-скопия брюшной полости, хотя, разрешающая ее способность невелика. Рентгенологически поддиафрагмальный абсцесс был подтвержден у шести больных (после спленэктомии) и у двух — признаки газообразующего гнойника брюшной

полости (межпетлевые абсцессы) после ножевых ранений.

Для ранней диагностики мы широко используем ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию. Их результаты обнадеживающие; диагноз подтвержден у 17, а в двух случаях был верифицирован при комфирмативной релапаротомии.

По поводу диффузного (23) и разлитого (49) перитонита причинами были осложнения, вызванные несостоятельностью швов после резекции желудка, кишечника, тяжелых автодорожных, ножевых, огнестрельных и сочетанных повреждений. У пяти больных была выполнена недостаточно полная ревизия во время первой операции, у четырех — неадекватное дренирование брюшной полости и ряд других моментов.

В проблеме релапаротомии одним из важных вопросов является: в течение какого периода допустимы диагностические поиски и объем оперативного вмешательства? Если при кровотечениях решающее значение имеют минуты, то при перитонитах допустимо какое-то время для активного наблюдения. Однако, трудно говорить о каких-либо конкретных временных рамках. При подозрении на перитонит необходимо использовать все возможные методы, которые помогли бы ускорить и установить истину.

Релапаротомия требует общего обезбоживания. Вскрытие живота проводится через первичный доступ, и только в единичных случаях выполняется новый разрез. Сам объем операции был минимальный. Санация брюшной полости проводилась с использованием аппарата «Гейзер». Операция заканчивалась введением новокаина в корень брыжейки, если позволяло артериальное давление, интубацией кишечника и адекватным дренированием брюшной полости или локального гнойника. Для дренирования использовались полупроницаемые мембранные дренажи, редоновские дренажи, двухпросветные трубки, перчаточные резинки, в редких случаях — сигарообразные дренажи. Летальность в этой группе больных составила 70% (73 чел.).

К числу послеоперационных осложнений относится эвентрация, которая, по данным разных авторов, составляет до 29% от общего числа других послеоперационных осложнений. У нас этот показатель равнялся 20% (46 чел.). Причинами эвентрации были: интоксикационный синдром при перитоните, нагноении ран, послеоперационные парезы, пожилые и ослабленные больные. Подкожная эвентрация отмечена у 18, полная — у 23 больных с выпадением в рану сальника и петель кишечника. У четырех больных эвентрация случилась на вторые сутки из-за технических погрешностей после экстренной лапаротомии, а у пяти — после плановых операций в сроки от 5 до 12 дней.

Как показывает наш опыт, при эвентрации наиболее оправдана активная хирургическая тактика — немедленная операция. Суть хирургического вмешательства заключается в ревизии брюшной полости и устранении причины эвентрации. Ушивание лапаротомной раны дополняется в наложении 3-4-х так называемых поддерживающих швов, то есть через все слои передней брюшной стенки до брю-

шины. С целью профилактики эти швы мы накладываем всем тяжелым, тучным и ослабленным больным, чтобы снизить частоту эвентераций. Летальность составила 63% (29 чел.), которая была обусловлена развитием перитонита, кишечных свищей, полиорганной недостаточностью.

Ранняя послеоперационная спаечная болезнь отмечена в 14% (34 чел.). Чаще она была после перенесенных операций по поводу проникающих ножевых ранений органов брюшной полости, аппендэктомий, гинекологических и онкологических операций, а также перитонита любой этиологии и распространенности.

Диагностика этого осложнения трудна, особенно в раннем периоде, когда идет дифференциация между спаечной и паралитической непроходимостью. У 19 больных мы прибегли к так называемой «провокации». Больным вводили питтутрин в/м, гипертонический раствор в/в, выполнялась гипертоническая клизма, паранефральная блокада. При усилении болей в первые два часа после стимуляции кишечника диагноз механической непроходимости считали более вероятным, что было подтверждено у 19 из 21 больных. Операция по поводу механической непроходимости заключалась в ее устранении, санации брюшной полости и интубации кишечника. В одном случае, при болезни Крона, была выведена стома. Летальность составила 50% (17 больных).

У 21 (10%) из экстренно оперированных больных в раннем послеоперационном периоде потребовалась повторная лапаротомия из-за кровотечения. У 8 больных кровотечение было в желудочно-кишечный тракт (резекция желудка, кишки), у 9 – в свободную брюшную полость (ранение печени, селезенки, поджелудочной железы, брыжейки, диафрагмы), у трех – в плевральную полость после ранения диафрагмы и легкого, у одного – после ранения нижней полой вены и аорты. Источниками кровотечений были недостаточно лигированные сосуды. Летальность составила 33% (7 чел.), причиной которой были нагноения, кишечные свищи, перитонит, полиорганная недостаточность.

В отдельную группу мы выделили 11 (5%) больных, которые перенесли тяжелые сочетанные травмы (автомобильные, падение с высоты). Все они имели, наряду с повреждением внутренних органов, повреждение костного каркаса, черепно-мозговую травму. Операции им произведены в разные сроки по экстренным показаниям. В последствии 7 человек были оперированы неоднократно по поводу различных осложнений (перитонит, несостоятельность швов, кровотечения и др.). Летальность среди данных больных составила 39% (9 чел.).

Таким образом, как показал анализ, процент осложнений после абдоминальных операций, значительно меньше у плановых больных (1,8% и 4%), что объясняется более детальным обследованием и достаточностью времени для анализа. Наиболее частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде является перитонит, эвентрация, ранняя спаечная кишечная непроходимость, кровотечения. Диагностика послеоперационных осложнений затруднена из-за стертости клинической картины,

отсутствием характерных лабораторных признаков на фоне антибактериальной терапии, наличием сопутствующих заболеваний, поэтому в некоторых случаях допустимы диагностические поиски в течение короткого времени (2-3 часа) для проведения более углубленных инструментальных методов исследования и консультаций. В ряде случаев нельзя исключить и субъективный фактор: оценка состояния больного, выбор тактики, объема первичной хирургической помощи, а также поспешности в решении вопросов.

Объем оперативного пособия требует общего обезбоживания и минимального объема вмешательства с последующей посиндромной терапией.

#### SMALL INTESTINE CARCINOID AS A CAUSE OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

N. D. Tomnyuk, D. E. Zdzitovetsky, H. P. Danilina, W. R. Kembel, A. A. Beloborodov  
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The report describes the clinical case of intestinal obstruction, caused by carcinoid tumor of the small intestine. This pathology is rare, and therefore is of great interest to surgeons. The report noted that the clinical picture of the small intestine carcinoid is very scanty, and the methods of diagnosis of surgical pathology give little information in this disease.

**Key words:** carcinoid, acute intestinal obstruction, small intestine.

#### Литература

1. Цуман В. Г., Синенкова Н. В., Семилов Э. А. и др. Ультразвуковое исследование и малые инвазивные вмешательства у детей с абсцессами брюшной полости // Альманах клинической медицины. – 1999. – № 2. – С. 311-318.
2. Хаджибаев А. М., Маликов Ю. Р., Атаджанов Ш. К. и др. Лапароскопические вмешательства в диагностике и лечении послеоперационных внутрибрюшных осложнений в ургентной абдоминальной хирургии // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 230-230.
3. Новиков В. А., Юдаев В. Н. Релапаротомия после операций на органах брюшной полости // Альманах клинической медицины. – 2005. – № 8. – С. 54-61.
4. Малков И. С. Острый живот // Практическая медицина. – 2010. – № 47. – С. 45-48.

#### Сведения об авторах

Томнюк Николай Дмитриевич – к.м.н., доцент кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КрасГМУ; e-mail: tomnyuk38@mail.ru.

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович – к.м.н., доцент, зав. каф. и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КрасГМУ; e-mail: zdz64@mail.ru.

Данилина Елена Петровна – к.м.н., доцент кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КрасГМУ; e-mail: danjuly@rambler.ru.

Кембель Вера Родионовна – к.м.н., доцент кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КрасГМУ; e-mail: vera\_kembel@mail.ru.

Белобородов Алексей Александрович – к.м.н., доцент кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КрасГМУ; e-mail: beloborodov-a5@mail.ru.

# Страницы истории



© СОЛОВЬЁВ В. В., ЛАЗАРЕНКО В. И.

УДК 378.1:617.7

## ИСТОРИЯ ОРГАНИЗАЦИИ, СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ КАФЕДРЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ С КУРСОМ ПО КРАСГМУ

В. В. Соловьёв, В. И. Лазаренко

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра офтальмологии  
с курсом ПО им. проф. М. А. Дмитриева, зав. – д. м. н., проф. Е. В. Козина.

**Резюме.** В статье в историческом аспекте представлены основные этапы организации, становления и развития кафедры офтальмологии и роль в них профессора М.А. Дмитриева – основоположника кафедры и Красноярской школы офтальмологов, а также достойных продолжателей его славных дел.

**Ключевые слова :** Красноярский медицинский институт, кафедра глазных болезней, профессор М.А. Дмитриев, офтальмологическая служба края.

В 2012 году исполнилось 70 лет со времени организации Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, кафедры глазных болезней и 115 лет со дня рождения основоположника Красноярской школы офтальмологов профессора Михаила Александровича Дмитриева.

В тяжёлом 1942 году на основе трёх эвакуированных в наш город медицинских институтов был организован новый – Красноярский медицинский институт. С началом его функционирования на базе эвакогоспиталя (ул. К. Маркса, 124) была организована и кафедра глазных болезней. Оборудование кафедры не имела, студентов на пятом курсе, где преподавались глазные болезни, было всего 16 человек. Лекции им читала начальник первого отделения госпиталя Клара Григорьевна Вайнер. Практические занятия проводили она и начальник второго отделения Николай Степанович Чепурин.

Осенью 1943 года заведующим кафедрой глазных болезней был избран профессор Макс Львович Клячко, эвакуированный из Ленинграда. Кафедра была перемещена в глазное отделение краевой больницы. Для кафедры были приобретены 16 таблиц, адатметр Нагеля и один микроскоп для исследования мазков. Однако работать приходилось в очень трудных условиях военного времени. Из-за недостатка топлива и сильных морозов зимой 1944 года краевая больница вышла из строя и до мая 1945 года больные глазного отделения были переведены в кожно-венерологическую больницу. Здесь же проводились глазные операции и продолжались занятия со студентами [1].

В 1946 году профессор М. Л. Клячко был переведен в Ленинград и заведующим кафедрой Красноярского мединститута



*Основоположник кафедры глазных болезней и Красноярской школы офтальмологов профессор М. А. Дмитриев.*



*Один из первых офтальмологов Красноярского края Н. С. Чепурин.*

по конкурсу был избран доцент Михаил Александрович Дмитриев. Ему потребовалось вложить много энергии и труда в становление и развитие кафедры во всех аспектах её деятельности, в том числе и подготовку кадров для глазной службы края. Кафедра оснащается диагностическим и операционным оборудованием. При кафедре была организована лаборатория для патогистологических и бактериологических исследований, небольшая библиотека с научной литературой.

Стали проводиться офтальмохирургические операции не только на защитном, вспомогательном аппарате глаза, но и непосредственно на глазном яблоке (экстракции катаракт, антиглаукомные, пересадки роговицы и др.), а также операции в ретробульбарном пространстве и различные пластические операции на веках, в глазнице и окологлазничной области, в том числе и разработанные самим М.А. Дмитриевым. Им было организовано и начало активно работать краевое офтальмологическое общество, еженедельно на кафедре стали проводить клинические конференции. Свой богатый опыт военно-полевой офтальмохирургии, приобретенный Михаилом Александровичем в годы войны, работая ведущим офтальмохирургом эвакогоспиталя в г. Иркутске, он обобщил в докторской диссертации, которую защитил в 1949 году и в 1950 году ему было присвоено звание профессора.

В сложный послевоенный период основным направлением деятельности офтальмологической службы края и кафедры глазных болезней являлось ликвидация тяжёлого социального заболевания – трахомы и её последствий. Организационным центром борьбы с трахомой в ту пору стала кафедра глазных болезней: началась интенсивная подготовка офтальмологи-

ческих кадров и оснащение глазной службы оборудовани-ем. В районы края регулярно выезжают «глазные» отряды, которые возглавляли профессор М.А. Дмитриев, как главный окулист крайздраотдела (с 1946 по 1953 гг.), и сотрудники кафедры. С 1946 по 1962 гг. для офтальмологической службы края на кафедре было подготовлено 190 окулистов, в том числе 42 клинических ординатора. Кроме того, на кафедре глазных болезней, а также во всех городах и райцентрах края, где работали врачи-окулисты, шла интенсивная подготовка среднего медперсонала для борьбы с трахомой. За этот период времени в районы края с участием сотрудников кафедры для осмотров населения на трахому было сделано более 300 выездов, осмотрены около 250 тысяч человек; из них оздоровлены от трахомы более 30 тысяч больных и почти 4 тысячи были прооперированы по поводу осложнений и последствий трахомы.

В 1954 году после окончания клинической ординатуры офтальмологическую службу края возглавил П.Г. Макаров, так как профессор М.А. Дмитриев был назначен заместителем директора медицинского института по научно-учебной работе (1953-1968 гг.). Обладая незаурядными организаторскими способностями, П.Г. Макаров всю свою энергию направил на борьбу с трахомой и оздоровление населения от неё. В результате большой, хорошо организованной работы всей офтальмологической службы края с активным участием сотрудников кафедры глазных болезней, к 1962 году трахома, как массовое заболевание в Красноярском крае, была ликвидирована.

С организацией в 1958 году в Красноярском медицинском институте педиатрического факультета М.А. Дмитриев обосновал и добился профилизации преподавания не только на своей, но и на других кафедрах института. В результате на кафедре М.А. Дмитриева в числе первых в КГМИ был выделен курс глазных болезней для педиатрического факультета на отдельной клинической базе — городской клинической больницы № 20; зав. курсом была назначена доцент кафедры Р.И. Шатилова.

В конце 50-х — начале 60-х годов, видя перспективы развития института и офтальмологической службы края, профессор М.А. Дмитриев большое внимание уделяет подготовке кадров для кафедры и здравоохранения. В этот период на кафедру пришло молодое поколение будущих её сотрудников — П.Г. Макаров, Н.М. Блинова, Р.И. Шатилова, З.П. Завольская, В.М. Кольцова, В.И. Лазаренко и др. Интенсивная подготовка специалистов для офтальмологической службы осуществлялась через очную и заочную аспирантуру, соискательство, клиническую ординатуру.

В 1962 году в Красноярском медицинском институте был сформирован факультет специализации и усовершенствования врачей, в связи с чем М.А. Дмитриев приложил немало усилий, и в 1964 году добился организации этого цикла на кафедре глазных болезней. Первыми штатными преподавателями на нём стали кандидаты мед. наук П.Г. Макаров (оставаясь в должности главного окулиста края) и В.И. Лазаренко. По инициативе профессора



*Заведующий кафедрой глазных болезней в 1973-1987 гг., основатель Красноярского краевого офтальмологического центра, Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор П. Г. Макаров.*

М.А. Дмитриева, как проректора КГМИ по научной работе, проводились интенсивные исследования по краевой соматической патологии, особенностей человеческого организма к акклиматизации на Крайнем Севере, гигиене труда и профзаболеваниям на промышленных предприятиях г. Красноярска.

Научные исследования профессора М.А. Дмитриева были посвящены изучению туберкулёза и лепры глаз, глазного травматизма, пластической хирургии вспомогательного аппарата глаза, трахомы и многим другим вопросам офтальмологии. За 27 лет, в течение которых Михаил Александрович заведовал кафедрой (до 1973 года), при его непосредственном участии подготовку на кафедре получили более 400 офтальмологов, прошли обучение около 8 тысяч студентов. Большинство из них по окончании института работали и работают в сети здравоохранения Красноярского края и регионов Сибири. Многие преподаватели Красноярского медицинского вуза и все сотрудники кафедры офтальмологии учились у профессора М.А. Дмитриева или являются учениками его учеников [2].

Сотрудниками и учениками М.А. Дмитриева опубликовано свыше 400 работ, из которых 105 принадлежат Михаилу Александровичу, под его редакцией вышли 8 тематических сборников публикаций сотрудников кафедры и глазного отделения ККБ № 1, г. Красноярск. Под руководством профессора М.А. Дмитриева были выполнены и защищены 20 кандидатских и 2 докторские диссертации. Поэтому с полным основанием его можно и должно назвать основоположником кафедры глазных болезней и Красноярской школы офтальмологов.

Достойным учеником и преемником профессора М.А. Дмитриева явился Павел Гаврилович Макаров, который в 1962 году защитил кандидатскую, а в 1971 году — докторскую диссертацию и в 1973 году, оставаясь на посту главного офтальмолога края, он возглавил кафедру глазных болезней Красноярского медицинского института. В этот период наиболее заметными событиями в жизни офтальмологии края и кафедры явились разработка и реализация ряда целевых долгосрочных программ, внесших существенные коррективы и в планы подготовки студентов, клинических ординаторов, аспирантов, врачей - курсантов. Разработка и реализация программы «Охрана зрения детей» потребовала пересмотра лечебного плана и программы обучения по курсу глазных болезней студентов педиатрического факультета. Кроме того, были организованы циклы подготовки специалистов по детской офтальмологии на факультете усовершенствования врачей.

Для координации и непосредственного практического осуществления намеченных программ по инициативе П.Г. Макарова были построены и начали функционировать краевая офтальмологическая детская больница (1968) и Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница — ККОКБ (1981). На их базе были организованы межобластные офтальмологические центры для детей и для взрослых. Последний согласно приказу МЗ РСФСР получил статус Красноярского межрегионального центра микрохирургии глаза (КМЦМГ). Кафедра глазных болезней вошла в это лечебное научно-реабилитационное объединение наряду с ККОКБ, краевым противотрахомотозным диспансером и краевой офтальмологической ВТЭК. Первым руководителем КМЦМГ стал его организатор профессор П.Г. Макаров.

Функционирование этого головного учреждения офтальмологической службы края позволило приступить к планомерному осуществлению долгосрочной целевой программы «Охрана зрения населения края» на основе всеобщей диспансеризации, разработанной при непосредственном участии сотрудников

кафедры под руководством П.Г. Макарова. Затем эта программа явилась составной частью более крупной комплексной программы «Охрана здоровья населения Красноярского края», направленной на сохранение и восстановление здоровья и зрения больных, в том числе через плановую реабилитацию слепых, слабовидящих и инвалидов по зрению с целью возвращения их к активному участию в жизни общества.

Это вновь потребовало внести существенные изменения в подготовку всех обучающихся на кафедре: студентов медучилищ и средних медработников – курсантов циклов усовершенствования, студентов всех факультетов КрасГМИ, интернов, клинических ординаторов, аспирантов, слушателей ФПК – преподавателей медучилищ, врачей офтальмологических циклов ФУВ – всего до 1200 человек ежегодно. С 1986 года кафедра приступила к подготовке врачей – окулистов через субординатуру, и за период её функционирования (до 1997 года, когда она была упразднена) для офтальмологической службы края было подготовлено 136 специалистов. Как учёный, профессор П.Г. Макаров был известен в нашей стране и за рубежом. Он был автором и соавтором более 100 печатных работ, трёх монографий, ряда изобретений и рационализаторских предложений, редактором четырех сборников научных трудов. Под его руководством и консультацией выполнены и защищены 17 кандидатских и 3 докторские диссертации.

В 1987 году профессор П.Г. Макаров безвременно ушёл из жизни в расцвете творческих сил, не успев реализовать многочисленные замыслы и идеи. Его имя по праву было присвоено его детищу – Красноярскому межрегиональному центру микрохирургии глаза. В 1988 году кафедру возглавил профессор В.И. Лазаренко, и из состава её была выделена в самостоятельную кафедра глазных болезней ФПК и ППС, заведующим которой был избран профессор В.Т. Гололобов. Обе кафедры располагались на клинических базах КрасГМА – КМЦМГ, горбольницы № 20, межрегиональном офтальмологическом детском центре.

Кафедра продолжает активно участвовать в реализации ранее намеченных программ, в том числе «Обучение» и «Наука». На кафедре обучаются студенты всех клинических факультетов, клинические ординаторы, очные и заочные аспиранты. Систематически вносятся соответствующие коррективы в учебно-методические комплексы дисциплины, активно внедряются в практику учебно-воспитательного процесса современные методы обучения. С целью аттестации офтальмологических кадров края сотрудниками обеих кафедр были разработаны и используются «Квалификационные тесты по офтальмологии» (1997).

В апреле 2007 года администрацией КрасГМА было принято решение вновь объединить обе кафедры глазных болезней в одну – кафедру офтальмологии с курсом ПО.

Приказом ректора КрасГМА заведующей кафедрой была назначена доктор мед. наук, профессор Елена Владимировна Козина. В настоящее время преподавательский состав кафедры составляют 5 докторов мед. наук, профессоров и 3 кандидата мед. наук, доцента. За время существования кафедры её сотрудниками в качестве авторов и соавторов опубликованы 9 монографий, один учебник по глазным болезням (на языке дари, Кабул), более 20 сборников научных работ, свыше 50 методических писем, рекомендаций и пособий по лечебной работе, более 30 методических рекомендаций и пособий по учебному процессу, свыше 500 публикаций в отечественной и зарубежной печати [3]. На кафедре выполнены и защищены 8 докторских и более 80 кандидатских диссертаций, готовятся к защите 2 докторские и 6 кандидатских диссертаций. Сотрудники кафедры и КГБУЗ



Сотрудники кафедры глазных болезней ФУВ и ППС с группой врачей-курсантов (2000 г.).

ККОКБ им. проф. П.Г. Макарова систематически обмениваются опытом с коллегами, участвуя в работе российских и зарубежных симпозиумов, съездов и конференций, а также посещая циклы повышения квалификации и осваивая современные технологии диагностики и лечения в ведущих офтальмологических отечественных и зарубежных клиниках.

Представленная история организации, становления и развития кафедры, как составной части офтальмологической службы края, показывает, что в различные этапы её существования кафедра изыскивала и находила возможности для поступательного движения вперёд, несмотря на все трудности на этом нелёгком пути.

#### THE HISTORY OF ORGANIZATION, FORMATION AND DEVELOPMENT OF OPHTHALMOLOGY DEPARTMENT IN KRASSMU

V. V. Solovyov, V. I. Lazarenko  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The article gives in the historical aspect the main stages of organization, formation and development of the Department of Ophthalmology and the role of Professor M.A. Dmitriev - the founder of the department and the Krasnoyarsk School of Ophthalmology, and worthy successors of his glorious deeds.

**Key words:** Krasnoyarsk Medical Institute, Department of Ophthalmology, Professor M.A. Dmitriev, ophthalmologic care of the region.

#### Литература

1. Дмитриев М.А. Краткая история кафедры глазных болезней Красноярского медицинского института // Сб. науч. работ кафедры глазных болезней, посвящённых 20-летию Красноярского медицинского института и его глазной клиники. – Красноярск, 1962. – С. 5-24.

2. Лазаренко В.И., Соловьёв В.В. Роль кафедры глазных болезней в развитии офтальмологической службы края в историческом аспекте // Сб. науч. работ по биоэтике КрасГМА. – Красноярск, 2005. – С. 242- 247.

3. Соловьёв В.В., Лазаренко В.И. История офтальмологии Красноярского края. – Красноярск.: Изд-во «Буква С», 2008. – 204 с.

#### Сведения об авторах

Соловьёв Валерий Витальевич – к.м.н., доцент, врач-эксперт медицинских страховых компаний, Красноярск; e-mail: Sol 024@mail.ru.

Лазаренко Виктор Иванович – г.м.н., проф. каф. офтальмологии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: oko@krasgma.ru.

# Хроника, информация



© ИЛЬЕНКОВА Н. А., ГАЛАКТИОНОВА М. Ю., ПРОКОПЦЕВА Н. Л., НЕЙМАН Е. Г., ФУРЦЕВ В. И.

УДК 616-053.2:061.3

## XVII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

Н. А. Ильенкова, М. Ю. Галактионова, Н. Л. Прокопцева, Е. Г. Нейман, В. И. Фурцев  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

**Резюме.** В публикации приводится информация о XVII съезде педиатров России, который был посвящен актуальным проблемам педиатрии.

**Ключевые слова:** съезд, педиатры.

С 14 по 17 февраля 2013 г. в Москве состоялся XVII съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». I Всероссийская конференция «Неотложная детская хирургия и травматология», II Евразийский форум по редким болезням, II Форум детских медицинских сестер. Съезд был посвящен 250-летию создания государственной системы охраны здоровья детей в России. Церемония торжественного открытия XVII съезда педиатров России с международным участием традиционно проходила в зале церковных соборов храма Христа Спасителя.

С приветственным словом выступила Министр здравоохранения РФ, член-корр. РАМН В.И. Скворцова, главный санитарный врач РФ, академик РАМН – Г.Г. Онищенко, директор департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения МЗ РФ – Е.Н. Байбарина, а так же профессор С. Плоткин и профессор М. Дзике (США). Торжественное открытие съезда проводил академик РАН и РАМН А.А. Баранов. Научная программа съезда была сформирована по принципу школ послевузовского профессионального образования педиатров, в состав некоторых из них дополнительно были включены пре-конгресс мастер-классы на которых выступали профессора Американской академии педиатрии, а также ведущих университетов мира. О распространенности вакциноуправляемых инфекций и об экономической обоснованности календарей прививок различных стран говорил в своем докладе профессор С. Плоткин.

12-13 февраля 2013 года состоялся Международный пре-конгресс мастер-класс по актуальным вопросам питания здорового и больного ребенка «Совещание экспертов по грудному вскармливанию», на котором выступил доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО КрасГМУ, эксперт ВОЗ/ЮНИСЕФ по вопросам грудного вскармливания к.м.н. В.И. Фурцев. В его докладе прозвучал десятилетний опыт работы городского центра грудного вскармливания, а показатели удельного веса детей первого года жизни г. Красноярск и Красноярского края, получающих грудное вскармливание являются ориентиром, к которому стремятся многие регионы России.

14 февраля состоялся экспертный совет по антибактериальной терапии у больных муковисцидозом, в рамках создания Национального консенсуса при участии ведущих специалистов центров муковисцидоза, под руководством проф. Н.И. Капранова. Из нашей делегации приняла участие проф. Н.А. Ильенкова.

В работе школы по актуальным вопросам питания здорового и больного ребенка приняли участие Н.Л. Прокопцева, М.Ю. Галактионова, Г.П. Мартынова, Н.А. Ильенкова, В.И. Фурцев, Е.Г. Нейман. Основной темой школы явилось совершенствование форм федерального статистического

наблюдения за алиментарно-зависимыми заболеваниями и за грудным вскармливанием в рамках выполнения плана мероприятий Минздрава РФ по реализации основ государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 г. На симпозиумах, посвященных диетологии у детей раннего возраста неоднократно подчеркивалась важность первых 1000 дней жизни человека (период от зачатия до двухлетнего возраста) в формировании его здоровья на все последующие годы. В первые 1000 дней жизни происходит фактическая закладка, развитие всех органов и систем и эпигенетическое программирование метаболических процессов. Питание в этот период определяет не только рост, нервно-психическое развитие и состояние здоровья младенца, но и предрасположенность к некоторым социально-значимым заболеваниям, которые могут развиться в значительно более старшем возрасте. Появились данные о том, что период внутриутробного развития, а также первый и второй год жизни являются «критическими» для формирования сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, диабета типа 2 у взрослых людей. Эти заболевания предполагается будут ответственны за 80% всех случаев летальности в мировом масштабе на протяжении следующего десятилетия.

Существуют реальные доказательства того, что питание на ранних этапах развития влияет на наши гены, вызывая их полиморфизм и определяет их функцию (эпигенетика). Нарушение внутриутробного питания, особенно при сочетании с низким поступлением витамина В12 и фолата, может привести к модификации ключевых функций генов. Плод, получающий недостаточное питание, будет запрограммирован на накопление энергии, что значительно увеличивает риск развития ожирения и метаболических нарушений во взрослом возрасте, особенно, если ребенок растет в ситуации высокой доступности обильной пищи и низкой физической активности (гипотеза несоответствия). Эпигенетическая модификация функции ключевых генов может передаваться через поколения и определять долговременность здоровья человека. Это чрезвычайно интересное новое направление педиатрической нутрициологии, которое позволяет по-новому оценить связь генотипа с фенотипом. «Ребенок, который получает правильное питание в первые 5 лет, более предрасположен быть здоровым на протяжении всей жизни» (UNICEF, 1998).

Союзом педиатров России были подведены итоги Всероссийского конкурса «Поддержка грудного вскармливания – наш главный приоритет!». Лучшим городским центром грудного вскармливания, имеющий перспективный многолетний опыт по поддержке и продвижению инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ стал Красноярский городской центр грудного вскармливания, руководитель Елена Валерьевна Будникова.

Дипломантами конкурса также стали детская больница г. Канска и детская поликлиника №2 МБУЗ «Городская детская больница №8», которые были награждены ценными подарками.

В рамках съезда прошла «Школа неонатолога», где рассматривались актуальные вопросы современной неонатологии, в работе школы активное участие приняла Е.Г. Нейман — главный неонатолог г. Красноярск. Профессор А.Г. Антонов (Москва) в своем докладе «Современные реанимационно-интенсивные технологии, как основа профилактики бронхолегочной дисплазии у глубококондоношенных детей» подробно остановился на методах профилактики бронхолегочной дисплазии, применяющихся при выхаживании недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, с точки зрения доказательной медицины. Особую роль А.Г. Антонов отвел правильному оказанию первичной и реанимационной помощи в родовом зале, указав на большое значение профилактики гипотермии, раннего введения сурфактанта и применения щадящих методов респираторной поддержки. Обсуждение темы неонатального сепсиса начал профессор Д.О.Иванов с докладом «Неонатальный сепсис — где мы сегодня?», изложив современный взгляд на диагностику и лечение сепсиса у новорожденных. В дискуссии участвовали неонатологи из Израиля. С проектом протокола ведения новорожденных с сепсисом выступила профессор М.В. Дегтярева (С-Петербург).

С 9 по 17 февраля на XVII съезде педиатров России проходил международный мастер-класс с тематическим усовершенствованием по детской аллергологии и иммунологии, а с 14 по 17 февраля — школа детской аллергологии-иммунологии. В ее работе участвовали профессор Н.А. Ильенкова, профессор Т.Е. Таранушенко, профессор Г.П. Мартынова, д.м.н. М.Ю. Галактионова. В рамках этой школы освещались актуальные вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста, обсуждались основные положения нового международного консенсуса 2012 г., а также ICON диагностика и лечение пневмонии в детском возрасте в сравнении с другими международными школами; актуальные вопросы муковисцидоза и др.

На секции по гастропатологии в рамках школы выступила д.м.н. В.Н.Панфилова с докладом «Успехи и проблемы лечения хронического гепатита В у детей».

Школа педиатра «Общественное здоровье и здравоохранение» проводилась 14, 16, 17 февраля, на которой широко обсуждались вопросы модернизации здравоохранения, превентивной медицины, был озвучен опыт работы Центров здоровья детей. Выступления зарубежных и отечественных ученых касались внедрения эффективных организационных и медицинских технологий на основе современных порядков и стандартов оказания медицинской помощи детям; совершенствование нормативно-правового обеспечения в области охраны здоровья детей, медицинской помощи женщинам и детям; развития технологий комплексной диагностики и ранней медико-социальной помощи детскому населению. Заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО КрасГМУ, д.м.н. М.Ю. Галактионова на научном симпозиуме «Здоровье детей России: тенденции, риски, проблемы» представила устный доклад «Системный подход к профилактике заболеваний и укреплению здоровья детей и подростков».

«Национальная стратегия действий в интересах детей на 2012-2017 годы», утвержденная Указом Президента Российской Федерации В.В. Путина от 1 июня 2012 года № 761, определяет основные направления и задачи государственной политики в интересах детей и ключевые механизмы ее реализации, базирующиеся на общепризнанных принципах и нормах международного права. Актуальные вопросы

сохранения и укрепления здоровья детей, посещающих образовательные учреждения, широко обсуждались в рамках Школы специалиста по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях. В докладе, М.Ю. Галактионовой «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани у детей» были озвучены вопросы персонифицированного диспансерного наблюдения и реабилитации детей с дисплазией соединительной ткани.

В выступлении Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой отчетливо прозвучало, что подготовка медицинских кадров — это основополагающий фактор, определяющий качество оказания медицинской помощи. В этой связи, в течение всех трех дней наша делегация активно посещала симпозиумы, касающиеся выработки единой стратегии додипломного и последипломного образования специалиста педиатрического профиля; идеологии и новации в преподавании поликлинической и социальной педиатрии.

Молодые ученые педиатрического факультета КрасГМУ, приняли активное участие в работе съезда. Так, в работе Международного пре-конгресса школы молодых ученых, который проходил с 9 по 14 февраля, участвовали студенты педиатрического факультета Богданова Дана (501 гр.) и Морозова Елизавета (607 гр.), которые были отмечены оргкомитетом конференции, как активные слушатели. В рамках данной школы для молодых ученых проводился «Интерактивный тренинг по искусству презентации», мастер-класс «Статистический анализ медицинских данных: выбор методов, понимание результатов и представление выводов». Куратором пре-конгресса была член-корр. РАМН, профессор Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова.

С 15 по 17 февраля проходил второй тур конкурса научных работ молодых ученых в виде научной конференции с устными докладами, на которой успешно выступили молодые сотрудники кафедры детских болезней с курсом ПО КрасГМУ, Н.А. Соловьева (заочный аспирант) и Е.С. Соколовская (врач-интерн), а также представили научные работы в форме стендовых докладов студенты, занимающиеся в СНО на кафедре поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО Д.А. Богданова и Е.П. Морозова

Необходимо отметить, что научная работа старшего преподавателя кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ к.м.н. О.С. Окуновой «Нейроиммунологические нарушения у экспериментальной модели прогрессивной миоклонической эпилепсии первого типа» заняла второе место.

Таким образом, педиатры Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого еще раз продемонстрировали не только высокий научный потенциал Сибирской школы, но и повысили свой профессиональный уровень, получив сертификат Европейского аккредитационного совета.

## XVII CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS»

N. A. Pyenkova, M. Yu. Galaktionova, N. L. Prokopceva,  
E. G. Neyman, V. I. Furtsev  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The publication gives information about the XVII Congress of pediatricians of Russia, which was devoted to the urgent problems of Pediatrics.

**Key words:** Congress, pediatricians.

**Сведения об авторах**

Ильenkova Наталья Анатольевна – г. м. н., проф., зав. каф. детских болезней с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru).

Галактионова Марина Юрьевна – г. м. н., доцент, зав. каф. поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: [myugal@mail.ru](mailto:myugal@mail.ru).

Прокопцева Наталья Леонидовна – к. м. н., доцент каф. детских болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета

им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; e-mail: [nat.prokopceva@yandex.ru](mailto:nat.prokopceva@yandex.ru).

Нейман Елена Георгиевна – к. м. н., доцент каф. детских болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; e-mail: [lana.neiman@mail.ru](mailto:lana.neiman@mail.ru).

Фурцев Владимир Иванович – к. м. н., доцент каф. поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; e-mail: [vladimir.furtzev@yandex.ru](mailto:vladimir.furtzev@yandex.ru).

**Защищенные диссертации**

© 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**

Л. В. Кочетова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н. проф. И. П. Артюхов.

В совете по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.02 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия рассмотрено 2 диссертации, выполнена и рассмотрена 1 диссертация по специальностям 14.01.17 – хирургия и 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия и 3 диссертации выполнены по специальностям 14.01.20 – анестезиология и реаниматология. 3 работы выполнены по плану НИР Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 3 работы выполнены по плану НИР медицинских вузов России.

Диссертация *Штопелля Александра Эльмаровича* «Непосредственные результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной по специальности 14.01.17 – хирургия (научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А. А. Захарченко) посвящена улучшению непосредственных результатов комбинированного лечения больных раком прямой кишки при различных режимах предоперационной лучевой терапии. В работе доказано, что использование оптимизированного комплекса мероприятий, направленных на профилактику послеоперационной гнойной хирургической инфекции при комбинированном лечении больных раком прямой кишки (РПК) значительно уменьшает эндогенное инфицирование брюшной полости и полости таза.

Установлено, что наиболее критическими зонами в плане развития послеоперационных гнойных осложнений при различных режимах предоперационной лучевой терапии являются рана промежности и полость таза. Увеличение разовой очаговой дозы до 13 Гр на фоне эндоваскулярной радиомодификации не влияет на количество сфинктеров- и функционально-сохраняющих операций и, при использовании комплекса профилактических мероприятий, не приводит к значимому росту послеоперационных гнойных осложнений и послеоперационной летальности.

Метод комбинированного лечения РПК с использованием программы эндоваскулярной радиомодификации метронидазолом и высокодозной лучевой терапии РОД 13 Гр, технология мезоректумэктомии и комплекс профилактических мероприятий внедрены в клиническую практику центра колопроктологии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск» ОАО «РЖД», отделения абдоминальной хирургии Южно-Сахалинского онкологического диспансера. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры общей хирургии

и кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Работа *Силкина Александра Валентиновича* «Применение магнитных наночастиц в лечении гнойно-воспалительных заболеваний головы и шеи (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия (научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, Ю. С. Винник, научный консультант: К. Г. Добрецов) посвящена повышению эффективности хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний головы и шеи.

В работе впервые установлено, что местное применение магнитных наночастиц с антибиотиком при лечении гнойно-воспалительных процессов головы и шеи уменьшает концентрацию патогенных микроорганизмов и значительно ускоряет заживление гнойных ран. Достоверно доказано, что введение антибиотика в гнойную рану с помощью магнитных наночастиц приводит к усилению макрофагальной реакции, завершению фагоцитоза и раннему появлению фибробластов. Адресная доставка антибиотика в очаг поражения при гнойно-воспалительных заболеваниях головы и шеи способствует стимуляции внутренних механизмов борьбы с инфекцией, повышению активности ферментов миелопероксидазы, NADPH-оксидазы и других активных форм кислорода. Выявлено, что применение магнитных наночастиц с антибиотиком при лечении гнойно-воспалительных заболеваний головы и шеи сокращает сроки нетрудоспособности больных и обеспечивает значительный экономический эффект.

Разработанный способ применения магнитных наночастиц для лечения гнойно-воспалительных заболеваний головы и шеи позволяет существенно уменьшить продолжительность воспалительной реакции, снизить тяжесть заболевания и сократить сроки заживления гнойной раны. Применение магнитных наночастиц в лечении гнойно-воспалительных заболеваний головы и шеи значительно уменьшает риск развития таких осложнений, как флебит вен лица, медиастинит, сепсис. Анализ показал, что адресная доставка антибиотика в очаг поражения с помощью магнитных наночастиц при гнойно-воспалительных заболеваниях головы и шеи сокращает сроки госпитализации больных на 3 дня, снижает затраты на лечение, уменьшает действие лекарственных веществ на здоровые ткани и ускоряет социальную реабилитацию пациентов. Это дает основание

рекомендовать предлагаемую методику для широкого внедрения в практическое здравоохранение: в оториноларингологии, челюстно-лицевой хирургии, общей хирургии и других областях медицины.

Диссертация *Ангина Алексея Валентиновича* «Тактика хирургического лечения экссудативного сдавливающего перикардита различной этиологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на стыке двух специальностей 14.01.17 – хирургия и 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия (научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор В.А. Сакович) посвящена улучшению результатов хирургического лечения больных с экссудативным сдавливающим перикардитом асептической и неопластической этиологии.

Впервые с учетом результатов клинического исследования течения экссудативного сдавливающего перикардита асептического и неопластического экссудативного перикардита выявлены особенности и разработан алгоритм диагностических мероприятий, позволяющих быстро и наиболее точно установить этиологический диагноз и оценить степень морфо-функциональных изменений перикарда неинвазивными методами. Впервые проведен сравнительный анализ паллиативных и радикальных методов хирургического лечения больных экссудативным сдавливающим перикардитом асептической и неопластической этиологии, который показал, что продленное дренирование перикарда возможно у пациентов с доброкачественным течением экссудативного перикардита и показано у пациентов с неопластическим перикардитом 4 стадии заболевания. Торакоскопическая фенестрация перикарда возможна у пациентов с асептическим и неопластическим перикардитом при утолщении перикарда до 5 мм и отсутствием плевральной и внутри-перикардиальных спаек, субтотальная резекция показана в случае выраженного утолщения перикарда и при наличии спаечного процесса в плевральной и перикардиальной полости. На основании этиологии, стадии недостаточности кровообращения и морфо-функциональных изменений перикарда был разработан алгоритм дифференцированного хирургического лечения больных экссудативным перикардитом различной этиологии, позволивший значительно снизить количество периоперационных осложнений и количество рецидивов тампонады в отдаленном периоде. Результаты исследования дают возможность повысить эффективность хирургического лечения больных асептическим экссудативным перикардитом, и тем самым добиться более высокого качества их жизни в послеоперационном периоде. Применение малоинвазивных и паллиативных методов хирургического лечения пациентов с неопластическими перикардитами позволяют ликвидировать тампонаду сердца, улучшить их клиническое состояние, что обеспечивает более раннее начало лечения основного онкологического заболевания методами химио- и лучевой терапии, и в конечном итоге увеличивает продолжительность жизни этой тяжелой категории больных.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс, включены в программу практических занятий и лекций на кафедре общей хирургии, кафедре и клинике хирургической болезни имени А.М. Дыхно, кафедре сердечно-сосудистой хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Алгоритмы диагностики и дифференцированного подхода к хирургическому лечению больных экссудативным сдавливающим перикардитом различной этиологии внедрены в работу лечебных учреждений города Красноярска и Красноярского края, в Федеральном Центре сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярска.

В работе *Кима Евгения Сергеевича* «Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты в стационарной оперативной ринологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, выполнена по плану НИР Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Министерства здравоохранения Хабаровского края (научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор С.К. Сухотин) установлено повышение эффективности профилактики послеоперационной тошноты и рвоты

при плановых операциях в полости носа и околоносовых пазухах путем комбинированного применения дексаметазона с пропофолом или дроперидолом на различных этапах общей анестезии.

При проведении исследования изучена частота послеоперационной тошноты и рвоты при плановых операциях в полости носа и околоносовых пазухах. Установлено, что при указанных операциях, выполненных в условиях общей комбинированной анестезии с применением закиси азота и фентанила, частота послеоперационной тошноты и рвоты составляет от 25,6 до 44,4%. При этом тошнота регистрируется в 22-40%, рвота – в 15,6-32,4% и сочетание тошноты и рвоты – в 12,2-27,8% случаев.

Получены данные о профилактической противорвотной эффективности комбинированного использования дексаметазона с пропофолом и дексаметазона с дроперидолом на различных этапах общей анестезии в плановой хирургии полости носа и околоносовых пазух, свидетельствующие о том, что, сочетание внутривенного введения 4 мг дексаметазона и 1,25 мг дроперидола до вводной анестезии является эффективным методом профилактики послеоперационной тошноты и рвоты, позволяющим достоверно снизить частоту данного осложнения на 11,6-59% ( $p = 0,002$ ), в том числе тошноту на 14,5-57,7% ( $p = 0,001$ ), рвоту на 9,6-55,1% ( $p = 0,001$ ), сочетание тошноты и рвоты на 15,2-48,2% ( $p = 0,001$ ) и сопровождающимся достоверно лучшей субъективной оценкой выраженности тошноты ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, использование для профилактики тошноты и рвоты 8 мг дексаметазона внутривенно перед вводной анестезией и пропофола, применяемого только для индукции анестезии, не сопровождается статистически значимым снижением частоты указанного осложнения ( $p = 0,59$ ) и улучшением субъективной оценки тяжести тошноты ( $p > 0,05$ ). В то же время указанный способ профилактики тошноты и рвоты приводит к достоверному уменьшению продолжительности эпизода послеоперационной тошноты ( $p = 0,017$ ).

Разработанные методы профилактики послеоперационной тошноты и рвоты не оказывают во время операции достоверного негативного влияния на физиологические параметры гемодинамики, оксигенации и вентилиации: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, насыщение артериальной крови кислородом и концентрацию выдыхаемого углекислого газа.

Результаты исследования используются в работе отделения анестезиологии и реаниматологии ГУЗ ККБ № 1 имени профессора С.И. Сергеева г. Хабаровска. Основные положения работы включены в учебные программы кафедры анестезиологии и реаниматологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края.

Диссертация *Иванковой Екатерины Николаевны* «Общая комбинированная анестезия при операциях на щитовидной железе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, работа выполнена по плану НИР «Иркутский государственный медицинский университет» (научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор И.Е. Голуб, научный консультант: доктор медицинских наук, профессор С.Б. Пинский) посвящена оптимизации анестезиологической защиты больных при хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы. В работе впервые разработана методика общей анестезии с использованием опиоидов в сочетании с кетамин, кеторолаком и цитофлавином у больных с заболеваниями щитовидной железы. Доказано, что применение предложенного способа общей анестезии позволяет существенно повысить качество анестезиологической защиты у больных при операциях на щитовидной железе путём многоуровневой блокады афферентного ноцицептивного потока. Предложенная методика общей комбинированной анестезии предотвращает нарушения гемодинамики, чрезмерную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, препятствует развитию гипергликемии, гиперлактатемии и метаболического ацидоза, позволяет избежать в послеоперационном периоде изменений внимания, краткосрочной и зрительной памяти.

Для практического здравоохранения при операциях на щитовидной железе предложено использовать анестезию на основе пропофола, фентанила, дроперидола с применением кеторолака, кетамин в сочетании с цитофлавином. А для оценки когнитивных функций у данной категории больных целесообразно проводить пробу Шульте, тест «рисования часов» и тест «5 слов»

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения анестезиологии и реанимации №1 МАУЗ «Клиническая больница № 1» г. Иркутска. Основные положения работы внесены в учебные программы и научно-исследовательскую работу кафедры анестезиологии и реаниматологии Иркутского государственного медицинского университета.

Диссертационная работа *Мегведева Олега Игоревича* на тему: «Оценка факторов риска, тяжести и прогноза персистентной органной дисфункции у больных острым деструктивным панкреатитом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, работа выполнена по плану НИР «Башкирский государственный медицинский университет» (под руководством доктора медицинских наук, профессора П.И. Миронова) посвящена совершенствованию подходов к оценке тяжести и прогнозированию течения мультиорганной дисфункции у больных острым деструктивным панкреатитом.

Впервые, на основании проведенного исследования определено, что при остром деструктивном панкреатите неблагоприятный исход связан с возрастом пациента (более 56 лет), развитием тяжелого сепсиса и формированием мультиорганной дисфункции с поражением более двух систем.

Установлено, что, несмотря на наличие у больных с деструктивными формами панкреатита более чем в 70% случаев сопутствующей патологии (заболевания сердечно-сосудистой, почечной и эндокринной систем), исходное состояние здоровья не оказывает

значимого влияния на выживаемость, стойкую утрату здоровья, развитие инфекционных и неинфекционных осложнений.

При остром деструктивном панкреатите ведущими факторами формирования мультиорганной дисфункции являются: синдром острого повреждения легких, энцефалопатия и шок.

Доказано, что при остром деструктивном панкреатите длительность течения синдрома органной дисфункции более 72 часов свидетельствует о неблагоприятном исходе заболевания.

Впервые показано, что факторами риска развития летального исхода, отражающего тяжесть состояния больных с острым деструктивным панкреатитом, являются уровни в плазме крови глюкозы более 9 ммоль/л и альбумина менее 33 г/л.

Результаты исследования используются в практической работе хирургических и реанимационных отделений клиники Башкирского государственного медицинского университета.

По материалам защищенных диссертаций по специальности 14.01.17 – хирургия опубликовано – 50 работ, из них 22 в журналах рекомендованных ВАК РФ и по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология опубликовано – 32 работы, из них 10 в журналах рекомендованных ВАК РФ.

**REVIEW OF DISSERTATION TOPICS THAT WERE  
SUBMITTED IN 2012 BY THE COMMITTEE FOR THE  
DOCTORAL AND CANDIDATE DISSERTATION  
DEFENSE D 208.037.02 IN SPECIALTY  
14.01.17 - SURGERY AND IN SPECIALTY  
14.01.20 - ANAESTHESIOLOGY AND REANIMATOLOGY**

L. V. Kochetova

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

© 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**

С. Ю. Штарик

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов.

Диссертационный совет Д 208.037.01 утвержден при Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого приказом Рособнадзора от 01 декабря 2001 года № 495 – в. Диссертационному совету было разрешено принимать к защите диссертации по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни и 14.01.08 – педиатрия. Приказом Рособнадзора № 1110-142 от 18.05. 2011 г. совету Д 208.037.01 расширены полномочия и разрешено принимать к защите диссертации по трем специальностям (14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки и 14.01.08 – педиатрия), утвержден новый состав совета.

В 2012 году по специальности 14.01.08 – педиатрия диссертационным советом Д 208.037.01 рассмотрены 1 докторская диссертация и 5 кандидатских диссертаций, две из них выполнены по двум специальностям, с положительным решением по итогам защиты.

Диссертация *Макаровой Марины Владимировны* «Маркеры состояния адаптационных возможностей организма ребенка в условиях интенсификации образовательного процесса» на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальностям: 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор Е.И. Прахин и доктор медицинских наук Л.С. Эверт. Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (№ гос. регистрации 0120.0601521).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана концепция использования донозологической диагностики, которая позволяет выявлять на качественно новом уровне формы проявления процессов дезадаптации у детей с повышенным уровнем учебных нагрузок; предложены новые подходы к оценке уровня адаптации, высказаны оригинальные суждения о критериях оценки уровня адаптации на основе процентильного распределения значений индекса функциональных изменений в соответствующих возрастно-половых группах; доказано, что раннее выявление детей с проявлениями нарушения адаптации, обусловленными воздействием учебного процесса повышенной интенсивности, разработка персонифицированного подхода к диагностическим

и лечебным мероприятиям, рациональная организация учебного процесса с влиянием на устранимые и корригируемые экзогенные факторы школьной среды способствуют сохранению здоровья детей в условиях интенсификации учебного процесса; введены возрастные нормативы по процентильному распределению индекса функциональных изменений у детей школьного возраста.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана возможность использования системы количественной оценки степени риска нарушения адаптации у детей с высоким уровнем учебных нагрузок, в процессе проведения индивидуально ориентированной первичной профилактики; применительно к проблематике диссертации результативно использованы здоровьесформирующие технологии в виде режима повышенной двигательной активности у детей с различным уровнем адаптации; раскрыта информативная значимость параметров, включающих медико-биологические, клинико-функциональные показатели, структурно-функциональные параметры сердца, показатели вегетативной регуляции сердечной деятельности в качестве маркеров нарушения для каждого вида адаптации; изучена взаимосвязь структурно-морфологических и гемодинамических показателей сердца, регуляторных показателей со степенью нарушения адаптационных процессов у детей, обучающихся в условиях интенсификации образовательного процесса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и предложены для практического здравоохранения диагностические таблицы, включающие критерии оценки риска развития нарушений адаптации у детей по показателям функционального состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы, медико-биологическим и регуляторным параметрам. Определены критерии, имеющие диагностическое и прогностическое значение, для оценки эффективности проведения здоровьесформирующих технологий у детей в условиях интенсификации учебного процесса. Представлены методические рекомендации, отражающие основные методологические подходы к оценке адаптационных состояний у детей школьного возраста, предложен способ прогноза адаптации детей к школе (патент РФ № 2187888).

Результаты исследования использованы в клинической, научной и педагогической деятельности ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г), КГБОУ ДПО «Красноярский краевой центр повышения квалификации специалистов со средним медицинским образованием» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Ж), МБОУ «Гимназия № 3» (660028, г. Красноярск, ул. Новая Заря, 23), МБОУ «Средняя общеобразовательная школа № 150» (660077, г. Красноярск, ул. Алексеева, 95), МБОУ «Лицей № 12» (660092, г. Красноярск, ул. Шевченко, д. 8), КГОАУ «Школа Космонавтики» (662971, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Красноярская, 36), МБУЗ «Абанская центральная районная больница» (663740, Красноярский край, Абанский р-н, п. Абан, ул. Больничная 26), МБУЗ «Ужурская центральная районная больница» (662255 Красноярский край, Ужурский р-н, г. Ужур, ул. Профсоюзов, 3.), МБУЗ «Манская центральная районная больница» (663510, Манский район, с. Шалинское, ул. Уланова, 2), МБУЗ «Пировская центральная районная больница» (663120, Красноярский край, Пировский р-н, с. Пировское, ул. Советская, 120), МБУЗ «Городская детская больница № 4» ГУЗ администрации г. Красноярска (660113, г. Красноярск, ул. Юшкова, 14А), МБУЗ «Городская детская больница № 8» г. Красноярска (660119, г. Красноярск, бульвар Солнечный, 7).

Диссертация *Алексеевой Ольги Валерьевны* «Дифференциальная диагностика бронхолегочных заболеваний с определением маркеров воспаления и роли атипичных возбудителей в возникновении рецидивов заболеваний у детей», научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Н.А. Ильенкова, научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Д.А. Россиев, выполнена по специальности 14.01.08 — педиатрия. Работа выполнена по плану НИР КрасГМУ (№ гос. регистрации 01200906999).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о подходах к дифференциальной диагностике бронхолегочных заболеваний с прогнозированием исходов, что обогащает научную концепцию о значимости нейросетевого анализа в проведении дифференциальной диагностики заболеваний. Предложены новые подходы к дифференциальной оценке воспаления с использованием конденсата выдыхаемого воздуха доказано, что неконтролируемое течение бронхиальной астмы у детей ассоциировано с высокой частотой встречаемости специфических антител классов IgA и IgM к антигенам внутриклеточных респираторных возбудителей (*M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано увеличение уровня цитокинов IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в период обострения заболевания у детей с рецидивирующим и острым бронхитом; увеличение уровня цитокинов IL-4, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у детей с бронхиальной астмой; увеличение уровня INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 у детей с врожденными пороками развития лёгких, что может быть использовано в сочетании с клинико-анамнестическими данными в дифференциальной диагностике заболевания. Применительно к проблематике диссертации результативно использован метод нейросетевого анализа, иммуноферментного анализа, а также клинический, анамнестический и функциональный методы обследования у 419 больных детей с различной бронхолегочной патологией. Изложены данные о высокой корреляционной зависимости между уровнем цитокина в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха, что позволяет определить по данным уровня цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха уровень цитокина в сыворотке крови больных с бронхолегочной патологией. Раскрыто, что неконтролируемое течение бронхиальной астмы у детей сопровождается высокой частотой встречаемости антител классов IgA и IgM к антигенам *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Проведена модернизация существующей модели нейронной сети с разработкой программы для дифференциальной диагностики заболеваний скрывающихся под маской рецидивирующего бронхита.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработана и внедрена модель нейронной сети с разработанной программой для дифференциальной диагностики заболеваний, скрывающихся под маской рецидивирующего бронхита; определены перспективы использования серологических маркеров инфекции *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* у детей с неконтролируемым течением бронхиальной астмы; создана и адаптирована новая компьютерная программа «Способ дифференциальной диагностики рецидивирующего бронхита» и зарегистрировано рационализаторское предложение от 14.03. 2011 г., № 2504; представлены предложения по использованию уравнения линейной регрессии для определения значений уровня цитокинов в сыворотке крови при известном значении уровня цитокинов в конденсате у больных с бронхолегочной патологией.

Результаты работы использованы в работе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 «А»).

Диссертация *Бурмистровой Екатерины Юрьевны* «Состояние здоровья и развития детей первого года жизни, проживающих в зоне зобной эндемии», научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Н.К. Перевощикова, выполнена по специальности 14.01.08 — педиатрия. Работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России (тема диссертации утверждена решением Ученого Совета КеМГМА протокол № 9 от 26 мая 2010 г.).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана шкала градации степени дефицита йода в грудном молоке, предложены новые данные о зависимости концентрации йода в грудном

молоке от социально-бытовых и медико-биологических факторов (типодинамия до беременности, химическая вредность на производстве, анемия, курение).

Доказана значимость для практического здравоохранения полученных данных о недостаточной эффективности профилактики дефицита йода, проводимой женщинам в периоде беременности и лактации в дозе 250 мкг/сут Калия йодида. Уровень йодурии у 55,4% детей в возрасте один год, рожденных от матерей, получивших йодопрофилактику, соответствует йододефициту легкой степени. Установлено наличие зависимостей концентрации йода в грудном молоке от социально-бытовых и медико-биологических факторов, высокая зависимость уровня йодурии у детей в возрасте одного года от содержания йода в грудном молоке, уровня гемоглобина у ребенка, курения родителей. Введена градация степеней дефицита йода в грудном молоке.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основе единого методологического подхода к исследованию йода в биологических жидкостях (грудное молоко, моча) и регистрируемых сведений об уровне здоровья, нервно-психического развития детей, социально-биологического статуса семей определены факторы риска йододефицита, снижение уровня резистентности к острым респираторным вирусным инфекциям, отставание в нервно-психическом развитии детей первого года жизни.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован существующий комплекс клинического базового обследования детей первого года жизни в зависимости от йодопрофилактики матерей, что позволило рекомендовать индивидуальный подход к назначению препаратов йода в зависимости от социально-бытовых и медико-биологических факторов, изложены доказательства неэффективности йодопрофилактики, проводимой в регионе, беременным и кормящим матерям.

Изучена зависимость уровня нервно-психического развития детей первого года жизни от содержания йода в грудном молоке матери. Показано отрицательное влияние дефицита йода в грудном молоке на все сферы нервно-психического развития ребенка: речь, грубую и тонкую моторику, адаптацию, социально-индивидуальное поведение, сохраняющиеся на протяжении первого года жизни ребенка.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики здравоохранения подтверждается тем, что выявленные дополнительные факторы формирования групп риска по дефициту йода и задержке нервно-психического развития у детей в зоне зобной эндемии, включение которых в протокол обследования детей, проживающих в зоне зобной эндемии, позволяют целенаправленно совершенствовать профилактические мероприятия. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность МБУЗ «Детская клиническая больница № 1» (650000, г. Кемерово, пр. Ленина, 42а); в процесс научных исследований ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН (650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, 10); в учебный процесс кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А).

Диссертация *Даваа Яны Хураган-ооловны* «Церебральная ишемия новорожденных: факторы риска и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов пуповинной крови», научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор С.Ю. Терещенко, научный консультант: доктор медицинских наук О.И. Зайцева, выполнена по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о роли мембранассоциированных факторов риска развития церебральной ишемии новорожденных, обогащающая научную концепцию формирования перинатальных поражений центральной нервной системы новорожденных

дополнительными сведениями о патологии мембран. Предложены новые подходы к улучшению диагностики и профилактики церебральной ишемии у новорожденных с учетом значимых факторов риска церебральной ишемии и физико-химических показателей мембран эритроцитов, а также оценки обеспеченности кальцием организма ребенка в период новорожденности, основанной на кальций-связывающей способности мембран эритроцитов. Доказана перспективность исследования структурно-функционального состояния мембран эритроцитов новорожденных при помощи метода флюоресцентной спектроскопии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано наличие признаков структурной дезорганизации мембран эритроцитов у новорожденных с факторами риска церебральной ишемии в анамнезе, с наличием признаков церебральной ишемии, с низкими показателями физического развития; применительно к проблематике диссертации результативно использован метод флюоресцентной спектроскопии для изучения физико-химических свойств плазматических мембран эритроцитов пуповинной крови новорожденных при церебральной ишемии и значимых факторах риска, а также клинический и анамнестический методы обследования 150 беременных и их новорожденных детей, проживающих в Республики Тыва. Изложены результаты исследования, обосновывающие участие мембран в реализации церебральной ишемии, факторов риска церебральной ишемии, физического развития. Раскрыты мембранодестабилизирующие состояния у новорожденных, обуславливающие церебральную ишемию, факторы риска ее развития, низкую обеспеченность кальцием в период новорожденности. Изучено структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов у новорожденных с факторами риска церебральной ишемии в анамнезе, с наличием признаков церебральной ишемии, с различными показателями физического развития и выявлены признаки дезорганизации белкового и липидного компонентов матрицы мембраны, измененной кальций-связывающей способности мембраны.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены подходы для профилактики и раннего скрининга риска церебральной ишемии новорожденных в Республике Тыва: особое внимание следует обращать на наличие анемии у беременных и хронической внутриутробной гипоксии плода. Определены дополнительные мембранологические параметры по диагностике доклинической стадии анемии и оценки кальциевого обмена в период новорожденности. Создано изобретение «Способ оценки риска церебральной ишемии у новорожденных» и зарегистрирована заявка на получение патента от 06.02. 2012 года, входящий № 006206, регистрационный №2012104168; представлены методические рекомендации, утвержденные МЗ Республики Тыва, касающиеся современных методов диагностики, клиники и лечения церебральной ишемии новорожденных, в том числе мембранологических признаков церебральной ишемии и мембранассоциированных факторов риска, выявленных у новорожденных в Республике Тыва.

Диссертация *Дрыгановой Марии Борисовны* «Оптимизация иммунотерапии инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, у детей с учетом индивидуальной клеточной чувствительности *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$ », научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Г.П. Мартынова, научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Л.М. Куртасова, выполнена по специальности 14.01.08 – педиатрия. Работа выполнена по плану НИР КрасГМУ в рамках приоритетного научного направления «Современные модели и новые технологии в педиатрии» (№ гос. регистрации 01200906999).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработан дифференцированный подход к иммунотерапии инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, у детей с учетом клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro*

к интерферону- $\alpha 2$ ; предложено назначение интерферона- $\alpha 2$  пациентам с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр, в дозе, соответствующей выявленной чувствительности к препарату интерферона- $\alpha 2$ ; доказана перспективность предложенного персонализированного подхода к иммунотерапии и его высокая клиническая эффективность у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные данные расширяют представление о механизмах действия интерферона- $\alpha 2$  на клеточном уровне. На основании единого методологического подхода изучена клеточная чувствительность лейкоцитов крови к различным дозам интерферона- $\alpha 2$  у больных инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр, в остром периоде заболевания и в сроки через 1, 6, 12 месяцев после перенесенной инфекции. Показано, что в катанезе инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, происходит изменение клеточной чувствительности лейкоцитов крови к исследуемым дозам интерферона- $\alpha 2$ .

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих гематологических, биохимических, серологических, молекулярно-биологических, иммунологических методов исследования, что позволило рекомендовать дифференцированный подход к иммунотерапии в зависимости от клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$  у детей как в остром периоде заболевания, так и в динамике при различных вариантах течения инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр. Изучены динамические взаимоотношения между изменением клеточной чувствительности *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$  и периодом ВЭБ-инфекции применительно к различным вариантам течения инфекционного мононуклеоза у детей. Проведена модернизация существующего подхода к иммунотерапии инфекционного мононуклеоза у детей путем индивидуализации интерферонотерапии: перед началом иммунотерапии целесообразно определение клеточной чувствительности лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону- $\alpha 2$  с целью назначения оптимальной дозы препарата интерферона- $\alpha 2$ .

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен дифференцированный подход к иммунотерапии инфекционного мононуклеоза у детей, эффективно влияющий на прогноз течения заболевания. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность МБУЗ «Городская детская клиническая больница № 1» г. Красноярск (660021, г. Красноярск, ул. Ленина, д.149); КБУЗ «Краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (660049, г. Красноярск, ул. К. Маркса, 45). Создана система практических рекомендаций по лечению инфекционного мононуклеоза у детей в различные периоды заболевания. Представлены методические рекомендации для клинических ординаторов, интернов, врачей-инфекционистов.

Диссертация Михайловой Анны Константиновны «Клинико-лабораторные маркеры поражения сосудистой стенки у детей с различной активностью ювенильных хронических артритов», научные руководители: доктор медицинских наук, профессор Е.Ю. Емельяничик и доктор медицинских наук, профессор А.Б. Салмина, выполнена по специальностям: 14.01.08 – педиатрия и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки). Работа выполнена по плану НИР КрасГМУ (№ гос. регистрации 012009.06999).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о формировании эндотелиальной дисфункции у детей с ювенильными идиопатическими артритами (ЮИА), что обогащает научную концепцию о механизмах развития артериальной дисфункции при данном заболевании. Предложено использование у детей с ЮИА количественного показателя DAS (Disease Activity Score) для мониторинга активности

воспалительного процесса, что способствует своевременной коррекции терапии и профилактике прогрессирования заболевания. Доказана перспективность определения выраженности блеббинга мембран лимфоцитов, содержания липопротеинов высокой плотности и маркеров поражения сосудистой стенки в качестве критериев активности заболевания с целью коррекции терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано влияние активности иммунного воспаления на формирование дисфункции эндотелия и течение ювенильных идиопатических артритов. Активность ЮИА в начале болезни определяет характер течения заболевания. Высокая активность способствует непрерывному прогрессированию артрита с развитием деструкции костной ткани и выраженного функционального дефицита.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы иммуноферментного анализа, а также клинический, анамнестический и функциональный методы обследования 129 детей обоего пола в возрасте от 3 до 17 лет с ЮИА, проживающих в Красноярском крае. Изложены доказательства что определение числа лейкоцитов в стадии терминального блеббинга характеризует степень активности заболевания у детей с ЮИА и имеет положительную связь с индексом активности DAS. Раскрыты механизмы развития эндотелиальной дисфункции, которые включают лейкоцит-опосредованное повреждение эндотелиоцитов, нарушение процессов репарации и атрофической функции эндотелия, нарастающее по мере увеличения иммунологической активности. Изучены негативные факторы влияния на эндотелий – снижение уровня липопротеинов высокой плотности и сосудистого эндотелиального фактора роста у детей с высокой активностью ЮИА.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность КГБУЗ «Красноярская краевая детская больница» (660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2 «а»), детской поликлиники МБУЗ «Шарыповская городская больница» (662320, Красноярский край, г. Шарыпово, микрорайон Пионерный, д. 7; определена связь клинических параметров активности и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции; создан для наблюдения больных с ЮИА алгоритм наблюдения, учитывающий активность заболевания по уровню DAS, контроль блеббинга лимфоцитов периферической крови, уровня липопротеинов высокой плотности, сосудистого эндотелиального фактора роста и sPESAM-1, определяющих высокую активность и поражение эндотелия сосудов; представлены методические рекомендации для врачей педиатров «Болезни суставов у детей».

В заключение необходимо отметить, что по материалам рассмотренных диссертаций опубликовано 88 печатных работ, в том числе опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией РФ, – 28 статей, издано 2 методических рекомендации, 1 монография, получен 1 патент РФ на изобретение, 3 справки о приоритете на изобретение и 1 рационализаторское предложение.

**REVIEW OF DISSERTATION TOPICS THAT WERE  
SUBMITTED IN 2012 BY THE COMMITTEE  
OF DISSERTATION DEFENSE FOR THE DEGREE  
OF CANDIDATE OF SCIENCE, FOR THE DEGREE  
OF DOCTOR OF SCIENCE D 208.037.01 IN SPECIALTY  
14.01.08 – PEDIATRICS**

S. YU. Shtarik

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

# Юбилейные даты



УДК 61(091)

## ПРОФЕССОР ЮРИЙ СЕМЕНОВИЧ ВИННИК (К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

*В нем есть то,  
что дороже всякого ума:  
честное, верное сердце!  
Это его природное золото;  
он невредимо несет его  
сквозь жизнь.  
(И. А. Гончаров)*



*Доктор медицинских наук,  
профессор, Заслуженный  
деятели науки РФ,  
Заслуженный врач РФ,  
Юрий Семенович Винник.*

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, Почетный профессор КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, профессор Юрий Семенович Винник родился 10 марта 1948 года в селе Даурское Красноярского края в семье юриста и сельского фармацевта. Профессионализм родителей и высокий авторитет отца, ставшего позднее начальником аптекоуправления Восточного куста Красноярского края, с детства предопределили и позволили осмыслить выбор будущей специальности. Детство и юность Юрия Семеновича прошли в городе Канске. Уже в эти годы было понятно, что природа щедро одарила его. В нем сочеталась жизненная энергия, упорство, последовательность в достижении поставленных целей. Он отлично учился, играл в школьном оркестре на кларнете, был членом комитета ВЛКСМ школы. В 1966 году Юрий Винник, окончив среднюю школу в Канской глубинке, поступил на лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института. Уже на первых курсах Ю. Винника заинтересовала хирургия. Со второго курса он начал заниматься в студенческом научном обществе на кафедре физиологии под руководством профессора А.Т. Пшоники, первые научные исследования были посвящены вопросам стереотаксиса.

Годы обучения в вузе укрепили в нем интерес к хирургии, показали необходимость глубокой фундаментальной подготовки. Студент Ю. Винник многие часы проводил в анатомическом театре, осваивая и совершенствуя хирургическую технику, дежурил в клинике, присутствовал на обходах старших коллег, выполнял первые самостоятельные операции.

Без хороших учителей добиться желаемых результатов в хирургии практически невозможно. Первыми преподавателями Юрия Семеновича были известные ученые, в большинстве своем имевшие опыт работы в военных эвакогоспиталях: великолепные хирурги В.Ф. Гливенко, Л.А. Роднянский, И.И. Шафер, Ю.М. Лубенский, Н.С. Дралюк, М.И. Гульман, физиолог А.Т. Пшоник, гистолог Ю.С. Юков, патологоанатом Ф.А. Барышникова,

терапевт В.А. Опалева-Стеганцева, педиатр Ж.Ж. Рапопорт. Благодаря такому сотрудничеству Ю.С. Винник с молодых лет впитал традиции ленинградской и московской хирургических школ и впоследствии сумел их не только сохранить, но и передать следующему поколению.

В годы учебы Ю. С. Винник вел активную общественную работу, развивая и совершенствуя организаторские способности. Отдельная страница студенческих лет – стройотрядовское движение. Юрий Семенович начал свой стройотрядовский путь бойцом и закончил командиром объединенного институтского студенческого строительного отряда. За работу в стройотрядах был награжден медалями «За трудовое отличие», «За освоение целинных и залежных земель». На старших курсах Ю.С. Винник был избран секретарем комитета ВЛКСМ КГМИ. Под его руководством комсомольская организация медицинского института была признана лучшей комсомольской организацией города Красноярск.

В 1972 году после окончания института Ю.С. Винник был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру общей хирургии. Пришло время накопления знаний, наработки собственного опыта.

Клиника общей хирургии стала для Юрия Семеновича не только вехой в плане хирургического мастерства: в ее стенах под руководством профессоров Н.С. Дралюк и Л.Б. Захаровой произошло его становление как ученого и педагога. В 1974 году Ю.С. Винник поступил в аспирантуру, где помимо взрослого пропорционально приобретенному опыту количества больных, его ждали группы студентов-третьекурсников, впервые оказавшиеся на клинической кафедре, и захватывающая научная работа.

Направление работы было определено условиями жизни. Коварность холодовой травмы и сегодня вызывает тревогу у практических специалистов. В то время отсутствие значимых критериев глубины повреждения, патогенетической терапии объясняло высокий процент летальности и инвалидизации больных. За годы аспирантуры в серии трудоемких экспериментальных исследований и в клинике была исследована роль нейромедиаторов в патогенезе отморожений, обратимости холодовой травмы, разработаны методы регионарной инфузии. В 1978 году Ю.С. Винник защитил кандидатскую диссертацию «Обоснование комплексной терапии

отморожений высоких степеней», востребованность которой по сей день свидетельствует о ее ценности.

С сентября 1977 по декабрь 1980 года он работал ассистентом кафедры общей хирургии, а в декабре 1980 года был избран на должность доцента. В этом году заведующим кафедрой стал профессор М.И. Гульман. Сформировавшийся тандем жизненной энергии и мудрости на много десятилетий вперед предопределил широкий круг научных интересов кафедры и привлек молодые кадры.

В 1997 году Юрию Семеновичу было присвоено звание профессора КрасГМА.

В 1995 году Ю.С. Винник избран действительным членом Нью-Йоркской академии наук, в 1996 году –



*Успевать надо все: и оперировать и наукой заниматься! Проф. Ю. С. Винник со своими учениками: к. м. н., ассистент О. В. Первова, г. м. н., доцент Д.В. Черганцев (2003).*

академиком международной академии наук по экологии, безопасности человека и природы (МАНЭБ), в 2000 году академиком Российской академии естественных наук (РАЕН), в том же году избран академиком Петровской академии наук и искусств (ПАНИ).

Хирургическая панкреатология — это область хирургии, с которой связывают фамилию профессора Ю. С. Винника ученые России. За это время клиника профессора М.И. Гульмана и Ю.С. Винника становилась полноправным участником и творцом исторических этапов безоговорочного радикализма, преимущественно консервативного подхода и активно выжидательной тактики в лечении панкреатитов. В 2000 году Юрием Семеновичем была защищена докторская диссертация «Острый панкреатит: патогенез, клиника, лечение (экспериментально-клиническое исследование)», издана серия монографий по панкреатологии, ставших настольными книгами для тех, кто посвятил себя экстренной хирургии.

В 2006 году профессор Ю.С. Винник избран заведующим кафедрой общей хирургии, девизом кадровой и научной политики которого стало сохранение и преумножение традиций. Профессор Юрий Семенович Винник внес большой вклад в формирование коллектива. Его талант ученого и организатора позволил сплотить вокруг себя молодых исследователей, хирургов. Под руководством Ю.С. Винника защищено 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Опубликовано более 900 научных работ. Издано 60 методических рекомендаций, 25 учебно-методических пособий, 36 монографий. Защищено 76 рационализаторских предложений, получено 27 патентов Российской Федерации на изобретения.

Научные разработки Юрия Семеновича, его труды на современном этапе развития клинической хирургии необходимы для изучения молодыми поколениями хирургов. Профессор Ю.С. Винник всегда способствовал внедрению в повседневную клиническую практику новых хирургических технологий. В клинике кафедры общей хирургии широко используются видеондоскопические вмешательства, операции из минидоступа, современные синтетические материалы при реконструктивных операциях на передней брюшной стенке.

Ю. С. Винник сумел организовать научный процесс на кафедре таким образом, что его ученики планомерно занимались изучением проблемы острого панкреатита, вплоть до генетического уровня. Законченные разделы проведенной работы ложились в основу научных статей, монографий, кандидатских и докторских диссертаций.

Педагогический стаж профессора Винника — более 35 лет, он сторонник внедрения современных методов обучения, один из любимых и уважаемых педагогов нашего вуза, неоднократный лауреат конкурсов студенческого признания «Золотая шпора» в номинациях «Лицо с обложки», «Персона года»,



*Проф. Ю. С. Винник на обходе в отделении реанимации и интенсивной терапии.*



*На кафедре общей хирургии преемственность поколений — хорошая традиция.*

*Слева направо: проф. Д. В. Черданцев, проф. Ю. С. Винник, проф. М. И. Гульман (2004).*

сложности. Ежедневные хирургические обходы и консультации профессора Винника, вселяющие оптимизм в больного и решающие сложные лечебно-диагностические задачи, являются школой для хирургов и студентов медицинского университета. Выполняя сложнейшие операции, проработав 40 лет в клинике, Юрий Семенович ни на йоту не стал равнодушнее к пациентам, сохраняя участие в судьбе каждого страдающего человека. Его ученики — хирурги высшей категории, возглавляют крупные стационары, хирургические отделения больниц города и края.

Профессор Ю.С. Винник — известный ученый страны, участник хирургических форумов, на которых решаются ключевые вопросы развития хирургии. Совместные проекты и хорошие человеческие отношения связывают Юрия Семеновича со многими ведущими научными деятелями, хирургами, как в России, так и за рубежом.

С 1975 года Юрий Семенович является бессменным руководителем студенческого научного общества кафедры общей хирургии. За это время СНОвцы кафедры 17 раз становились лауреатами конкурса на премию имени профессора И.И. Гительсона, неоднократно СНО кафедры общей хирургии признавалось лучшим в нашем университете.

«Лучший лектор».

Круг профессиональных и научных интересов Юрия Семеновича, несомненно, широк. Он является специалистом в области хирургической инфекции, термической травмы, хирургии печени, желчевыводящих путей, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, толстой кишки.

Научный интерес профессора Ю.С. Винника с каждым годом расширяется, идет в ногу со временем. Направления, которые курирует Юрий Семенович, отличаются новизной, оригинальностью и уникальностью. К ним относятся вопросы иммунодефицита, метаболической иммунотерапии хирургических заболеваний, малоинвазивные операции, современные раневые покрытия, аллотрансплантаты, рентгенэндоваскулярная хирургия; применение в хирургии нового класса биологических полимеров, и многое другое.

Ю.С. Винник является известным в крае клиницистом. На его счету большое количество операций, преимущественно высокой категории



*Быть членом жюри конкурса научных работ — дело серьезное, но приятное!*

*Слева направо: проф. И. Н. Большаков, проф. Ю. С. Винник, проф. В. О. Попов (2002).*

В 2002 году Юрий Семенович стал куратором совета студенческих научных обществ Красноярского медицинского вуза. Под его руководством Совет СНО перешел на новый, более качественный, уровень развития, претерпев значительные изменения только в лучшую сторону.

Ю.С. Винник является председателем профсоюзного комитета и комиссии по социальному страхованию Красноярского государственного медицинского университета, членом Президиума комитета профсоюзов



На Международном хирургическом съезде с коллегами (2007).



После секционного заседания студенческой научной конференции (2006).

работников здравоохранения Красноярского края, членом Президиума крайкома медработников, делегатом XIV съезда профсоюзов медработников, делегатом III съезда профсоюзов Российской Федерации. Он член Ученого совета университета, председатель проблемной комиссии по хирургии, член ректората КраГМУ. Является членом ассоциации общих хирургов России, международной ассоциации хирургов-гастроэнтерологов, герниологов, хирургов-гепатологов и эндоскопических хирургов.

Многолетняя безупречная трудовая деятельность Юрия Семеновича отмечена наградами различного уровня. В 1999 году ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации», награжден Почетным знаком Российской академии естественных наук «За заслуги в развитии науки и экономики России». В 2000 году награжден памятной медалью Международной академии наук о природе и обществе «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России».

Профессор Ю.С. Винник является лауреатом конкурсов: «Золотой скальпель» 2002 года, «Лучший ученый года КрасГМА» за 2004 год, «Лучший заведующий кафедрой КрасГМА» 2006, 2007, 2009 года, «Профессорской премии главы города Красноярска», удостоен медалей «За доблестный труд», «За трудовое отличие», «За практический вклад в укрепление здоровья нации», медалью Альфреда Нобеля, почетных знаков: «Отличник

здравоохранения», «Почетный изобретатель и рационализатор», «Герб города Красноярска». В 2008 году Российская академия естествознания присвоила профессору Ю.С. Виннику почетные звания «Заслуженный деятель науки и образования», «Основатель научной школы», а возглавляемому им коллективу — звание «Золотой кафедры России». В 2009 году Заслуженному врачу РФ, профессору Ю.С. Виннику присвоено звание Заслуженного деятеля науки РФ.

Постановлением II пленума крайкома профсоюзов работников здравоохранения РФ занесен в Книгу Почета ветеранов отраслевого профсоюзного движения, награжден почетным знаком «За активную работу в профсоюзах». Удостоен премии мэра города Красноярска П.И. Пимашкова в номинации «Лучший профессор 2005 года», награжден дипломом «Лучшее учебное пособие 2005 года» за учебное пособие «Асептика и антисептика».

За этим далеко не полным списком достижений и регалий находится уникальная личность. Репутация Юрия Семеновича как ученого и как замечательного отзывчивого, доброго, равнодушного к чужому горю человека общеизвестна. Со студенческих лет требовательный к другим и еще более — к себе, заведующий кафедрой общей хирургии строг к малейшим отклонениям исполнительной дисциплины, но в трудный момент его ободряющие слова и поддержка становятся якорем надежды для сотрудников кафедры, практических врачей, пациентов. Сегодня за профессором Ю.С. Винником

стоит плеяда учеников — блестящих хирургов, которыми гордится медицина Красноярского края.

Коллектив кафедры общей хирургии, коллеги, ученики сердечно поздравляют Юрия Семеновича с 65-летним юбилеем и желают процветания, благополучия, здоровья и долгих лет такой же творчески насыщенной жизни!

Редакционная коллегия журнала «Сибирское медицинское обозрение» присоединяется к этим поздравлениям.

**PROFESSOR  
YURI SEMENOVICH VINNIK  
(ON THE 65TH ANNIVERSARY)**  
Krasnoyarsk State Medical  
University named  
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky



Кафедра общей хирургии (2008).

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского обозрения» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими положениями по изданию журнальных публикаций.

Статья должна быть представлена в электронном виде и в двух печатных экземплярах с подписями всех авторов, визой руководителя подразделения КрасГМУ «В печать» или напечатанным письмом учреждения другого региона, страны.

Она должна быть напечатана на одной стороне листа (Time New Roman 14 pt, интервал «полуторный»), не более 30 строк на странице. Размеры полей: левое – 30, правое – 10, верхнее и нижнее – каждое не менее 20 мм. Объем оригинальных статей не должен превышать 8 страниц машинописи, обзор литературы – 12, казуистические сообщения – 1,5, аннотации защищенных диссертаций – полстраницы. Таблиц и рисунков должно быть не более 3-4.

Каждый тематический материал (фотографии, рисунки, таблицы и др.) должен представлять собой отдельный файл. Допустимы для текста следующие типы файлов: MS Word 97, 2000 (шрифты Arial, Times, Symbol, Windings), или txt-файлы. Все изображения должны быть в формате TIFF, EPS или JPEG (с минимальным сжатием) с разрешением 300 dpi при масштабе 1:1. Векторные изображения принимаются в формате Adobe Illustrator 8, 9, 10. Все тексты в них должны быть преобразованы в кривые.

**Структура оригинальной статьи.** На первой странице вначале пишется название статьи, затем инициалы и фамилии авторов ( на отдельном листе их ученое звание, степень, место работы, e-mail, контактный телефон). Далее, с новой строки указываются полное название учреждения, из которого вышла работа, фамилия руководителя этого учреждения и кафедры и т.д. (с указанием ученого звания и степени).

Статья должна структурно строиться в следующем порядке: резюме и ключевые слова на русском и английском языках; введение; методы и материалы; результаты и обсуждение; библиография. Резюме – объемом не менее 6 и не более 12 строк – должно отражать в сжатой форме те новые положения, что получены в работе. На отдельном листе пишется английский перевод резюме и ключевых слов с названием статьи, Ф.И.О. авторов с указанием учреждения, откуда исходит статья.

В разделе «**Материалы и методы**» должно быть четко указано число наблюдений (клинико-экспериментальные), группы и их количественные и половозрастные характеристики, каким образом проведен отбор (единиц наблюдений) больных, какие методы использовались (реактивы, аппаратура) и все процедуры в деталях, для получения доказательных баз данных достаточных для воспроизведения результатов другими исследователями. Если речь идет об экспериментальных исследованиях, то следует указать, что они соответствуют международным этическим нормам. Подвергать полученные данные количественной оценке и представлять их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности. Должно быть также описано какие использовались статистические методы, чтобы читатель, имеющий доступ к оригинальным данным, смог проверить полученные результаты.

В разделе «**Результаты и обсуждение**» должны быть представлены полученные данные в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Если материал был обработан несколькими статистическими методами, то в сноске под таблицами указать, по какому методу проводилась оценка достоверности различий. Необходимо дать обсуждение полученных результатов.

**Библиография** должна включать название статей (в журналах, сборниках, трудах институтов). Библиографическое

описание литературных источников к статье дается строго в соответствии с ГОСТ 7.01-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание».

**Журналы:** фамилия, имя, отчество автора(ов), название статьи, через две косые черты название журнала, точка, тире, год издания, точка, тире, том, запятая, номер, точка, тире, страницы (номера первой и последней через дефис).

**Монографии:** фамилия, имя, отчество автора(ов), название монографии, номер повторного издания, точка, тире, место, издание, запятая, год, точка, тире и общее количество страниц или первая и последняя страницы главы.

При ссылке на литературные источники из сборников: фамилия, имя, отчество автора, название статьи через две косые черты название сборника, точка, тире, место издания, запятая, год издания, точка, тире, страницы (от и до через дефис), точка.

При описании **автореферата:** фамилия, имя, отчество автора(ов), полное название автореферата, двоеточие, затем с маленькой буквы указывают, автореферат на соискание какой степени защищена диссертация, точка, тире, место, запятая, год издания, точка, тире, общее количество страниц.

В библиографии список литературы составляют в строго алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). В тексте статьи библиографические ссылки должны быть указаны порядковыми номерами, как они указаны в списке литературы, в скобках и только в соответствии с представленным списком литературы; не цитируемые в тексте статьи, источники в список литературы не включаются. В оригинальных статьях цитируется не более 15, а в обзорах — не более 60 источников. Значительная доля источников должна быть использована последних 5-ти лет.

Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают по алфавиту среди работ иностранных авторов. Соответственно работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, помещают по алфавиту среди отечественных работ.

Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом от 7.12.93 г. «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании».

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Статья, не выверенная со списком литературы, оформленная не по ГОСТу, к рассмотрению не принимается и отправляется автору на доработку.

*Подписка на журнал оформляется авторами всех работ, за исключением аспирантов. Плата за публикации не взимается.*

Рефераты статей журнала «Сибирское медицинское обозрение» публикуются редколлегией ВИНТИ РАН в «Реферативных журналах» (серия «Медицина») и в международной англоязычной версии системы Ulrich's periodicals directory: [www.urlichsworld.com](http://www.urlichsworld.com) (изд-во Bowker, США). Электронный вариант журнала размещен в Интернете на сайте научной библиотеки [elibrary.ru](http://elibrary.ru) ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)). Журнал включен в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). Полнотекстовые версии статей предоставляются авторизованным пользователям по условиям подписки на журнал «Сибирское медицинское обозрение». CMS: [www.ejournal.ru](http://www.ejournal.ru); СМП: [www.sibmedport.ru](http://www.sibmedport.ru)

**Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:**

**Пресса России, годовой индекс – 79794, полугодовой – 41043;**

Подписная цена журнала на 2013 год с января — 2700 руб., включая НДС, одного номера — 450 руб. (без почтовых расходов).

**Журнал принимает рекламу:**

1 страница А4 в цветном изображении — 10000 руб., 1/2 стр. — 5000 руб., 1/4 стр. — 2500 руб.; в черно-белом — соответственно 8000, 4000 и 2000 руб.



*Городской пейзаж.*



*Деревья у дороги.*

## ВЕРНИСАЖ ПРОФЕССОРА В. А. РУДНЕВА



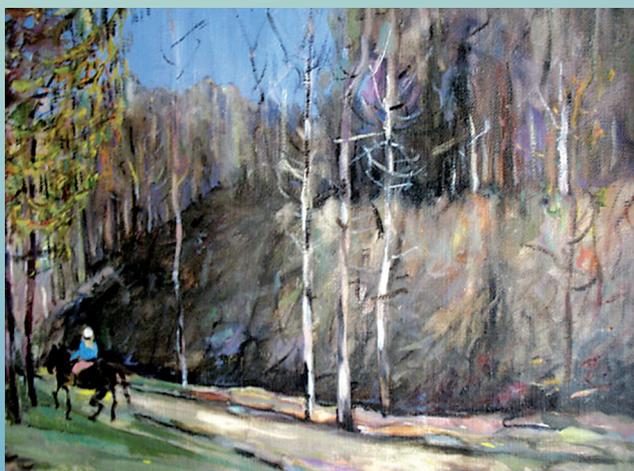
Талантливый человек – талантлив во всем. А Вячеслав Александрович Руднев, доктор медицинских наук, Почетный профессор Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, основатель научной школы нейрореабилитации – очень талантлив.

Что он уже не раз доказал не только своими научными работами, ставшими основой нового направления в науке, но и прекрасными стихами.

А недавно в Интернет – журнале «Лексикон», предназначенном для тех, «кто умеет читать», обнародована выставка его избранных картин, выполненных кистью настоящего Мастера.

Его работы завораживают своей теплотой и внутренним лиризмом, тонко передают удивительные краски сибирской природы, от них невозможно оторваться.

Впрочем, в этом можно убедиться и собственными глазами.



*В сибирской тайге.*



*Лесное озеро.*